

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091897 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.10.27

(22) Дата подачи заявки
2019.02.08

(51) Int. Cl. C07D 233/38 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)

(54) НЕКОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ТИОФЕНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 18305134.1
(32) 2018.02.08
(33) EP
(86) PCT/EP2019/053081
(87) WO 2019/154956 2019.08.15
(71) Заявитель:
ЭНИО ФАРМА (FR)

(72) Изобретатель:
Мельдрем Эрик (CH), Де Шассе Бенуа
(FR), Мэйчин Питер, Мейлегю Карин
Фабьенн, Уиншип Пол Колин Майкл
(GB), Папарэн Жан-Лоран (FR),
Чэмберс Марк, Найт Джейми Дэвид,
Ланаро Роберта (GB)

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

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

A1

202091897

202091897

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-563874EA/072

НЕКОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ТИОФЕНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Вирусы - это небольшие возбудители инфекционных болезней, которые размножаются только внутри живых клеток других организмов. Они могут заражать все виды жизненных форм от животных и растений до микроорганизмов, включая бактерии и археобактерии. Среди них, как известно, более 400 видов вирусов являются причиной болезней человека, многие из которых приводят к серьезным патологиям и в конечном итоге к смерти. В частности, ВИЧ был классифицирован как шестая по распространенности причина смерти в мире в 2012 году с 1,5 миллионами смертей в год (WHO, Fact sheet N°310, 2014). Вирусы сезонного гриппа являются причиной гриппа, который поражает примерно 20% населения мира и вызывает от 250000 до 500000 смертей в год (WHO, Fact sheet N°211, 2014). Среди других примеров, гепатиты В и С являются причиной в общей сложности около 1,4 миллиона смертей в год, а вирусы папилломы человека ответственны за рак шейки матки, второго по распространенности онкологического заболевания женщин в мире, которое в 2012 году привело к 270000 смертей (WHO, Fact sheets, 2016).

Поскольку вирусы используют для репликации жизненно важные метаболические пути в клетках-хозяевах, их трудно уничтожить без использования лекарств, которые оказывают токсическое действие на клетки-хозяева в целом. Наиболее эффективными медицинскими подходами в борьбе с вирусными заболеваниями являются вакцинации для обеспечения иммунитета к инфекции и противовирусные препараты, которые избирательно препятствуют репликации вируса. Вакцины очень эффективны в отношении стабильных вирусов для профилактического использования. Однако вакцины ограничено применимы для лечения пациента, который уже инфицирован. Их также трудно успешно применять против быстро мутирующих вирусов, таких как вирусы гриппа (вакцина для которого обновляется каждый год) и ВИЧ. В этих случаях могут быть особенно полезны противовирусные лекарственные средства.

Противовирусные лекарственные средства представляют собой класс лекарственных средств, которые используются специально для лечения вирусных инфекций. Противовирусные лекарственные средства не уничтожают целевые патогены, но ингибируют 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-хозяин, репликация вирусных

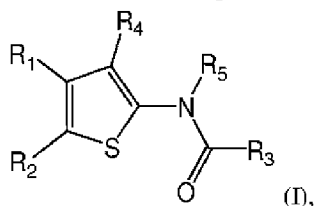
компонентов с использованием механизма клетки-хозяина, сборка вирусных компонентов в полные вирусные частицы и высвобождение вирусных частиц для заражения новых клеток-хозяев. Наиболее распространенными противовирусными лекарственными средствами являются аналоги нуклеозидов, которые блокируют репликацию вирусов. Большинство противовирусных лекарственных средств используется для специфических вирусных инфекций, в то время как противовирусные лекарственные средства широкого спектра действия эффективны против широкого спектра вирусов.

Вскоре после разработки противовирусных препаратов появилась резистентность. Резистентность (устойчивость) к противовирусному лекарственному средству можно определить как снижение восприимчивости к лекарственному средству, которое проявляется как минимально эффективный или совершенно неэффективный ответ на лечение для предотвращения заболеваний, вызванных конкретным вирусом. Резистентность к противовирусным лекарственным средствам остается основным препятствием применения противовирусной терапии, поскольку она развилась практически ко всем конкретным эффективным противовирусным препаратам. Например, есть 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 лекарственных средств в снижении заболеваемости и смертности от гриппа, проявление резистентности к лекарственным средствам создает критическое ограничение их применения и обуславливает насущную потребность в разработке новых противогриппозных препаратов в отношении резистентных форм.

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

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новому соединению формулы (I):



где

R₁ представляет собой:

конденсированный арилциклоалкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, состоящей из

галогена,

(C₁-C₆)алкила или (C₁-C₆) алкилокси, необязательно замещенного по меньшей мере одним атомом галогена, предпочтительно необязательно замещенного по меньшей мере

одним атомом фтора,

гидроксильной группы,

-CO-R₆ или -CO₂R₆, где R₆ представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенного арила;

R₂ представляет собой:

водород,

галоген,

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

необязательно замещенный арил или

необязательно замещенный циклоалкил;

R₃ представляет собой:

5-10-членное кольцо, насыщенное или ненасыщенное, выбранное из группы, состоящей из арила, необязательно конденсированного с гетероциклоалкилом, предпочтительно выбранным из группы, состоящей из диоксола, морфолина, диоксана, тетрагидропирана и тетрагидрофурана,

гетероарил,

циклоалкил,

гетероциклоалкил и

5-10-членный мостиковый карбоциклил или гетероциклил;

где указанное 5-10-членное кольцо является необязательно замещенным по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, состоящей из:

галогена,

(C₁-C₆)алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним атомом галогена, предпочтительно необязательно замещенного по меньшей мере одним атомом фтора, или необязательно мостиковым гетероциклоалкилом, необязательно замещенным (C₁-C₆)алкилом,

-NH-(C₁-C₆)алкила или -N-((C₁-C₆)алкил)₂, необязательно замещенного по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, состоящей из гетероциклоалкила, циклоалкила, гидроксила, тиацклоалкил-1,1-диоксида и (C₁-C₆)алкилокси,

-NH-гетероциклоалкила, -NH-циклоалкила, -N((C₁-C₆)алкил)гетероциклоалкила или -NH((C₁-C₆)алкил)тиацклоалкил-1,2-диоксида, необязательно замещенного гидроксильной группой, (C₁-C₆)алкилом, (C₁-C₆)алкилокси или -CO-R₆, где R₆ представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил,

гидроксильной группы, -CN, -CO-R₆ или -CO₂R₆, где R₆ представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил,

(C₁-C₆)алкилоксигруппы, необязательно замещенной по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, состоящей из галогена, предпочтительно фтора, гидроксильной группы, (C₁-C₆)алкилоксигруппы, -NR₇R₈, где R₇ и R₈ независимо представляют собой атом водорода или (C₁-C₆)алкил, -NHCOR₉, -NHCO₂R₉, где R₉

представляет собой (C_1-C_6) алкил, $-CO_2R_6$, где R_6 представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил, и гетероцикла,

$-NHCOR_9$, $-NHCO_2R_9$ или $-SO_2R_9$, где R_9 представляет собой (C_1-C_6) алкил, и гетероциклоалкила, мостикового гетероциклоалкила, гетероциклоалкилокси, циклоалкилокси, тиагетерциклоалкил-1,1-диоксида или спирогетероциклоалкила, необязательно замещенного (C_1-C_6) алкилом, (C_1-C_6) алкилокси, гидроксильной группой, кетоном, атомом галогена или (C_1-C_6) алкилом, необязательно замещенным (C_1-C_6) алкилокси; или

(C_1-C_6) алкил или (C_2-C_6) алкенил, необязательно замещенный 5-10-членным кольцом, которое определено выше, или $-CO_2R_6$, где R_6 представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил;

R_4 представляет собой:

$-CO_2R_{10}$, где R_{10} представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил, и

5-10-членное кольцо, насыщенное или ненасыщенное, выбранное из группы, состоящей из арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила, где указанное 5-10-членное кольцо является необязательно замещенным гидроксильной группой, атомом галогена или (C_1-C_6) алкилом, необязательно замещенным по меньшей мере одним атомом галогена, предпочтительно необязательно замещенным по меньшей мере одним атомом фтора; и

R_5 представляет собой:

водород или

(C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним атомом галогена, предпочтительно необязательно замещенный по меньшей мере одним атомом фтора;

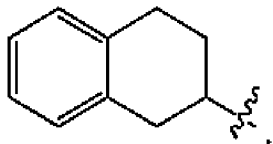
и их стереоизомерам и фармацевтическим солям.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), которое определено в настоящем документе, для применения для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из инфекции, предпочтительно вирусной или бактериальной инфекции, рака, метаболического заболевания, сердечно-сосудистого заболевания, воспалительного расстройства, болезни/нарушения накопления железа, старения и нейродегенеративного расстройства.

В конкретном варианте осуществления формулы (I) R_1 представляет собой:

необязательно замещенный конденсированный арилциклоалкил, выбранный из группы, состоящей из инданила, 1,2,3,4-тетрагидронафталенила и 6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннуленила, предпочтительно инданила и 1,2,3,4-тетрагидронафталинила, более предпочтительно 1,2,3,4-тетрагидронафталинила.

В более точном варианте осуществления формулы (I) R_1 представляет собой:



В дополнительном конкретном варианте осуществления формулы (I) R_3 представляет собой:

арил, необязательно конденсированный с гетероциклоалкилом, предпочтительно выбранным из группы, состоящей из диоксола, морфолина, диоксана, тетрагидропирана и тетрагидрофурана, или гетероарил, где указанный арил, конденсированный арил или гетероарил является необязательно замещенным по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, состоящей из:

гетероциклоалкила или мостикового гетероциклоалкила, необязательно замещенного (C_1 - C_6)алкилом, (C_1 - C_6)алкилокси или кетоном,

тиагетероциклоалкил-1,1-диоксида, гетероциклоалкилокси или циклоакилокси,

(C_1 - C_6)алкилокси или (C_1 - C_6)алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним атомом галогена, предпочтительно фтора, или (C_1 - C_6)алкилокси,

галогена, предпочтительно фтора или хлора,

-NH-(C_1 - C_6)алкила или -N((C_1 - C_6)алкил)₂, необязательно замещенного гетероциклоалкилом, циклоалкилом, гидроксильной группой, тиациклоалкил-1,1-диоксидом или (C_1 - C_6)алкилокси,

-NH-гетероциклоалкила, -N((C_1 - C_6)алкил)гетероциклоалкила или -NH((C_1 - C_6)тиациклоалкил-1,1-диоксида,

гидроксильной группы,

-CN,

(C_1 - C_6)алкила, замещенного необязательно мостиковым гетероциклоалкилом или необязательно замещенным гетероциклоалкилом, и

-SO₂R₉, где R₉ представляет собой (C_1 - C_6)алкил.

В предпочтительном варианте осуществления R_3 представляет собой:

фенил, пиридинил или пиримидинил, предпочтительно фенил, необязательно замещенный по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, состоящей из:

морфолинила, необязательно замещенного по меньшей мере одним метилом,

-NH-тетрагидропирана,

-NH-(C_1 - C_6)алкила или -N(CH₃)((C_1 - C_6)алкила), необязательно замещенного тетрагидропиранилом, циклогексилом, необязательно мостиковым морфолинилом, необязательно замещенным по меньшей мере одним метилом, тиациклоалкил-1,1-диоксидом, гидроксильной группой или (C_1 - C_6)алкилокси,

азетидинила, необязательно замещенного (C_1 - C_6)алкилокси,

пирролидин-2-она,

6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептана или 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана,

(C_1 - C_6)алкилокси, необязательно замещенного по меньшей мере одним атомом галогена, предпочтительно фтора, или одним (C_1 - C_6)алкилокси,

галогена, предпочтительно фтора и хлора,

гидроксильной группы,

-CN,

-SO₂-CH₃,

1,1-диоксо-1,2-тиазолидина,

циклобутилокси или тетрагидропиранилокси,

(C₁-C₆)алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним атомом галогена, предпочтительно необязательно замещенного по меньшей мере одним атомом фтора, и

(C₁-C₆)алкила, замещенного морфолинилом, необязательно замещенным по меньшей мере одним метилом, 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептаном, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октаном или тетрагидропиранилом.

В дополнительном конкретном варианте осуществления формулы (I) R₂ представляет собой:

водород,

галоген, предпочтительно хлор, и

необязательно замещенный (C₃-C₆)циклоалкил, предпочтительно циклопропил.

В предпочтительном варианте осуществления R₂ представляет собой водород.

В дополнительном конкретном варианте осуществления формулы (I) R₄ представляет собой -CO₂R₁₀, где R₁₀ представляет собой водород.

В предпочтительном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединений таблицы А.

Другим предметом изобретения является соединение формулы (I), которое определено выше, для применения в качестве лекарственного средства. Еще одним предметом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, включающая соединение, которое определено выше, и приемлемый фармацевтический эксципиент. В другом дополнительном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для применения в лечении заболевания, выбранного из группы, состоящей из инфекции, предпочтительно вирусной или бактериальной инфекции, рака, метаболического заболевания, сердечно-сосудистого заболевания, воспалительного расстройства, болезни/нарушения накопления железа, старения и нейродегенеративного заболевания или расстройства.

Предпочтительно, заболевание представляет собой вирусную инфекцию. В конкретном варианте осуществления вирусная инфекция представляет собой инфекцию вируса, выбранного из группы, состоящей из вирусов семейств Alphaviridae, Flaviviridae, Hepadnaviridae, Herpesviridae, Orthomyxoviridae, Papovaviridae, Paramyxoviridae, Picornaviridae, Polyomaviridae, Reoviridae, Retroviridae, Rhabdoviridae и Tobamoviruses.

В дополнительном конкретном варианте осуществления бактериальная инфекция представляет собой инфекцию, которая вызвана бактерией, выбранной из группы, состоящей из *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* и *Staphylococcus saccharolyticus*.

В дополнительном конкретном варианте осуществления рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака легкого, в частности немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, колоректального рака, астроцитомы, рака печени, лейкоза, в частности острого миелоидного лейкоза, рака желудка, рака головы и шеи, рака шейки матки, рака поджелудочной железы и рака яичников.

В дополнительном конкретном варианте осуществления метаболическое заболевание выбрано из группы, состоящей из сахарного диабета, в частности сахарного диабета, который является результатом NEET белка, инсулинорезистентности, дефицита инсулина, стеатоза печени, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), нарушения толерантности к глюкозе, ожирения, липодистрофии, ишемической болезни сердца, диабетической ретинопатии, диабетической невропатии, диабетической нефропатии, гипогликемии, гипергликемии, дисфункции бета-клеток или гиперинсулинемии, синдрома Вольфрама, в частности синдрома Вольфрама, который является результатом NEET белка, синдрома поликистозных яичников, недостаточности пируватдегидрогеназы, наследственной остеодистрофии Олбрайта, цистиноза, непереносимости фруктозы, синдрома Уокера-Варбурга, гипобеталипопротеинемии, синдрома Альстрёма и цирроза.

В дополнительном конкретном варианте осуществления сердечно-сосудистое заболевание выбрано из группы, состоящей из повреждения миокарда, ишемии,

ишемически-реперфузионного повреждения и гипертензии.

В дополнительном конкретном варианте осуществления воспалительное заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), системной красной волчанки, муковисцидоза, псориаза, инфекционного артрита и рассеянного склероза.

В дополнительном конкретном варианте осуществления нарушение или заболевание накопления железа выбрано из группы, состоящей из ферропортинового заболевания, наследственного гемохроматоза, включая наследственный гемохроматоз, обусловленный мутациями HFE, и наследственный гемохроматоз, обусловленный мутациями трансферринового рецептора 2, ювенильного гемохроматоза, включая ювенильный гемохроматоз, обусловленный мутациями гепсидина, и ювенильный гемохроматоз, обусловленный мутациями гемоувелина, перенасыщения железом, включая африканское перенасыщение железом, перенасыщение железом, вторичное по отношению к атрансферринемии, и перенасыщение железом, вторичное по отношению к ацерулоплазминеми, талассемии, миелодиспластических синдромов, врожденной дизэритропоэтической анемии, серповидноклеточной анемии и других гемоглобинопатий, дефицитов ферментов эритроцитов и многократных переливаний крови.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фигура 1 представляет изменение HBA1c у мышей с диабетической моделью, которым вводили соединение по настоящему изобретению (соединение № 16).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

Согласно настоящему изобретению используемые в описании термины имеют значения, представленные далее.

Термины, упоминаемые в описании с приставками, такими как, например, C₁-C₃, C₁-C₆ или C₂-C₆, также могут использоваться с меньшим числом атомов углерода, таким 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, в частности 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, в частности 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, в частности 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 «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 двойную углерод-углеродную связь. Термин «(C₂-C₆) алкенил» более конкретно означает этенил, пропенил, изопропенил, бутенил, изобутенил, пентенил или гексенил.

Термин «алкокси» или «алкилокси» относится к алкильной группе, которая определена выше, связанной с молекулой -О- (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 «алкокси» или «алкилокси» представляет собой метокси.

Термин «циклоалкил» относится к насыщенному или ненасыщенному моно-, би- или трициклической алкильной группе, содержащей от 3 до 20 атомов углерода. Он также включает конденсированные, мостиковые или спиросвязанные 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, бицикло[1.1.1]пентанил или адамантил, предпочтительно бицикло[2,2,1]гептанил. В предпочтительном варианте осуществления «циклоалкил» представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

Термин «гетероциклоалкил» относится к насыщенному или ненасыщенному циклоалкильной группе, которая определена выше, дополнительно включающей по меньшей мере один гетероатом, такой как атом азота, кислорода или серы. Он также включает конденсированные, мостиковые или спиросвязанные гетероциклоалкильные группы. Типичные гетероциклоалкильные группы включают, но без ограничения, 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, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил и тетрагидротиофенил. Термин «гетероциклоалкил» может также относиться к 5-10-членному мостиковому гетероциклилу, такому как 7-оксабицикло[2,2,1]гептанил, 6-окса-3-азабицикло[3,1,1]гептанил и 8-окса-3-азабицикло[3,1,1]октанил. В конкретном варианте осуществления термин может также относиться к спиросвязанным гетероциклоалкильным группам или спирогетероциклоалкильным группам, таким как, например, оксетанил, спиросвязанный с азетидинилом или пиперидинилом. В предпочтительном варианте осуществления гетероциклоалкильная группа представляет собой азетидинил, оксетанил, пиранил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, морфолинил, пиперидинил, пиперазинил и оксетанил, спиро-связанный с азетидинилом или пиперидинилом.

Термин «арил» означает моно- или бициклические ароматические углеводороды, содержащие от 6 до 12 атомов углерода. Например, термин «арил» включает фенил, бифенил или нафтил. В предпочтительном варианте арил представляет собой фенил.

Термин «гетероарил», когда используется в настоящем описании, означает ароматическую моно- или полициклическую группу, включающую от 5 до 14 атомов и по меньшей мере один гетероатом, такой как атом азота, кислорода или серы. Примеры такой моно- и полициклической гетероарильной группы могут представлять собой пиридинил, тиазолил, тиофенил, фуранил, пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, бензофуранил, тианафталенил, индолил, индолинил, хинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, триазилил, тиантренил, изобензофуранил, хроменил, ксантенил, феноксантилил, изотиазолил, изоксазолил, пиразинил, пиридазинил, индолизинил, изоиндолил, индазолил, пуринил, хинолизинил, фталазинил, нафтиридилил, 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, с-триазилил, оксазолил или тиофуранил. В предпочтительном варианте осуществления гетероарильная группа представляет собой пиридинил, фуранил, пиразолил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил и изоксазолил.

Термины «конденсированный арилгетероциклоалкил» и «конденсированный арилциклоалкил» относятся к бициклической группе, в которой арил, который определен выше, связан с гетероциклоалкилом или циклоалкилом, которые определены выше, с помощью по меньшей мере двух атомов углерода. Другими словами, арил имеет углеродную связь с гетероциклоалкилом или циклоалкилом. Конденсированный арилгетероциклоалкил представляет собой, например, бензодиоксол (фенил, конденсированный с диоксолом), изобензофуран или бензоморфолин (фенил, конденсированный с морфолином). Конденсированный арилциклоалкил представляет собой, например, инданил, 1,2,3,4-тетрагидронафталинил (также называемый тетралинил) или 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннуленил (конденсированный фенил-С₇-циклоалкил). Термин «конденсированный бициклоалкил» относится к бициклической группе, в которой циклоалкил, который определен выше, соединен с циклоалкилом, который определен выше, с помощью по меньшей мере, двух атомов углерода. Конденсированный бициклоалкил представляет собой, например, бицикло[4.1.1]гептанил.

Термин «галоген» относится к 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 списка.

Выражение «необязательно замещенный» означает, без какой-либо иной точности,

необязательно замещенный гидроксильной группой, галогеном, (C₁-C₆)алкилом, необязательно замещенным по меньшей мере одним атомом галогена, предпочтительно необязательно замещенным по меньшей мере одним атомом фтора, или (C₁-C₆)алкокси, необязательно замещенным по меньшей мере одним атомом галогена, предпочтительно необязательно замещенным по меньшей мере одним атомом фтора.

«Стереоизомеры» представляют собой изомерные соединения с одинаковой молекулярной формулой и последовательностью связанных атомов, которые 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. Энантиомерные соединения могут быть получены из рацематного соединения с использованием любого метода очистки, известного специалисту, такого как ЖХ/МС, методы анализа хиральной ЖХВД и способы очистки хиральной SFC, которые раскрыты в примерах (Пример А - Химия, таблица 1 и таблица 3).

Термин «фармацевтические соли» («фармацевтически приемлемые соли») включает соли как неорганических, так и органических кислот. Типичные примеры подходящих неорганических кислот включают соляную, бромистоводородную, йодистоводородную, фосфорную и т.п. кислоту. Типичные примеры подходящих органических кислот включают муравьиную, уксусную, трихлоруксусную, трифторуксусную, пропионовую, бензойную, коричную, лимонную, фумаровую, малеиновую, метансульфоновую и т.п. кислоту. Дополнительные примеры фармацевтически приемлемых неорганических или органических кислотно-аддитивных солей включают фармацевтические соли, перечисленные в публикации 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, состоящей из малеата, хлоргидрата, бромгидрата и метансульфоната. Термин «фармацевтически приемлемые соли» включает также соли как неорганических, так и органических оснований. Типичные примеры подходящих солей с неорганическими основаниями включают соль натрия или калия, соль щелочно-земельного металла, такую как соль кальция или магния, или соль аммония. Типичные 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, состоящей из соли натрия и калия.

Термины «лечение», «лечить» или «лечащий», когда используются в настоящем описании, относятся к любому действию, направленному на улучшения состояния здоровья пациентов, такому как терапия, предотвращение, профилактика и замедление развития заболевания, в частности инфекции, предпочтительно вирусной инфекции. В некоторых вариантах осуществления такие термины относятся к облегчению или

устранению заболевания или симптомов, связанных с ним. В других вариантах осуществления этот термин относится к минимизации распространения или прогрессирования заболевания, которая является результатом введения одного или нескольких терапевтических средств пациенту с таким заболеванием.

Термины «субъект», «индивидуум» или «пациент», когда используются в настоящем описании, являются взаимозаменяемыми и относятся к животному, предпочтительно млекопитающему, еще более предпочтительно к человеку, включая взрослого, ребенка, новорожденного и человека на пренатальной стадии. Однако термин «субъект» может также относиться к животным, отличным от человека, в частности млекопитающим, таким как собаки, кошки, лошади, коровы, свиньи, овцы, приматы кроме человека и др.

Термины «количество (quantity)», «количество (amount)» и «доза» используются в настоящем описании взаимозаменяемо и могут относиться к абсолютному количественному определению молекулы.

Термины «активное вещество», «активный ингредиент» и «активный фармацевтический ингредиент», когда используются в настоящем описании, являются эквивалентными и относятся к компоненту фармацевтической композиции, обладающему терапевтическим эффектом.

Термин «терапевтический эффект», когда используется в настоящем описании, относится к эффекту, вызванному активным ингредиентом или фармацевтической композицией по настоящему изобретению, который способен предотвращать или задерживать проявление или развитие заболевания или расстройства либо излечивать или облегчать последствия заболевания или расстройства.

Термин «эффективное количество», когда используется в настоящем описании, 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 подбираться специалистом в данной области в зависимости от субъекта, подлежащего лечению, характера заболевания и т.д. В частности, дозы и схемы введения могут зависеть от природы, стадии и тяжести заболевания, подлежащего лечению, а также массы тела, возраста и общего состояния здоровья субъекта, подлежащего лечению, а также субъективного мнения врача.

Термин «эксципиент или фармацевтически приемлемый носитель», когда используется в настоящем описании, относится к любому ингредиенту, кроме активных ингредиентов, который присутствует 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 химически, взаимодействовать с активными ингредиентами.

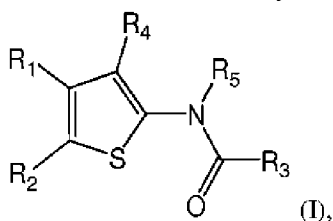
Термин «модулятор», когда используется в настоящем описании, относится к

молекуле, химическому веществу или веществу, нацеливаемому, добавляемому, наносимому или активному по отношению к другому веществу, для изменения реакции или предотвращения нежелательных изменений. Термин «модулятор», когда используется в настоящем описании, относится к любому действующему веществу или соединению, которое воздействует на связывание кластера Fe-S с помощью NEET белка. Термин «модулятор», когда используется в настоящем описании, может означать стабилизатор или дестабилизатор. Термин «стабилизатор», когда используется в настоящем описании, относится к любому соединению, химическому веществу или материалу, способному стабилизировать кластер Fe-S, связывающий NEET белок. В частности, стабилизатор снижает скорость высвобождения железа (Fe) или замедляет высвобождение связанного Fe-S. В предпочтительном варианте осуществления соединение по изобретению, которое описано в настоящем изобретении, может быть «стабилизатором», когда оно способно увеличивать время, необходимое для достижения потери связанного кластера Fe-S на 50%, более чем на 25%. Термин «дестабилизатор», когда используется в настоящем описании, относится к любому соединению, химическому веществу или материалу, способному дестабилизировать кластер Fe-S, связывающий белок NEET. В частности, дестабилизатор повышает скорость высвобождения железа (Fe). В предпочтительном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению может быть «дестабилизатором», когда оно способно снижать время, необходимое для достижения потери связанного кластера Fe-S на 50%, более чем на 25%. Эффект модулятора можно определить по протоколу, подробно описанному в примере В3.

Соединения

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, представляющим терапевтический интерес.

Согласно настоящему изобретению соединение имеет следующую формулу (I):



где:

R₁ представляет собой:

3-10-членное кольцо, насыщенное или ненасыщенное, которое представляет собой конденсированный арилциклоалкил, причем указанное 3-10-членное кольцо является необязательно замещенным по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, состоящей из:

галогена,

(C₁-C₆)алкила или (C₁-C₆)алкилокси, необязательно замещенного по меньшей мере одним атомом галогена, предпочтительно необязательно замещенного по меньшей мере одним атомом фтора,

гидроксильной группы,

$-\text{CO}-\text{R}_6$ или $-\text{CO}_2\text{R}_6$, где R_6 представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил, и необязательно замещенного арила;

R_2 представляет собой:

водород,

галоген,

(C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним атомом галогена, предпочтительно необязательно замещенный по меньшей мере одним атомом фтора,

необязательно замещенный арил или

необязательно замещенный циклоалкил;

R_3 представляет собой:

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

арила, необязательно конденсированного с гетероциклоалкилом, предпочтительно выбранным из группы, состоящей из диоксола, морфолина, диоксана, тетрагидропирана и тетрагидрофурана,

гетероарила,

циклоалкила,

гетероциклоалкила и

5-10-членного мостикового карбоциклила или гетероциклила,

где указанное 5-10-членное кольцо является необязательно замещенным по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, состоящей из:

галогена,

(C_1-C_6) алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним атомом галогена, предпочтительно необязательно замещенного по меньшей мере одним атомом фтора, или необязательно мостиковым гетероциклоалкилом, необязательно замещенного (C_1-C_6) алкилом,

$-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкила или $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил})_2$, необязательно замещенного по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, состоящей из гетероциклоалкила, циклоалкила, гидроксильной группы, тиациклоалкил-1,1-диоксида и (C_1-C_6) алкилокси,

$-\text{NH}$ -гетероциклоалкила, $-\text{NH}$ -циклоалкила, $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил})$ гетероциклоалкила или $-\text{NH}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил})$ тиациклоалкил-1,1-диоксида, необязательно замещенного гидроксильной группой, (C_1-C_6) алкилом, (C_1-C_6) алкилокси или $-\text{CO}-\text{R}_6$, где R_6 представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил,

гидроксильной группы, $-\text{CN}$, $-\text{CO}-\text{R}_6$ или $-\text{CO}_2\text{R}_6$, где R_6 представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил,

(C_1-C_6) алкилокси, необязательно замещенного по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, состоящей из галогена, предпочтительно фтора, гидроксильной группы, (C_1-C_6) алкилокси, $-\text{NR}_7\text{R}_8$, где R_7 и R_8 независимо представляют собой водород или (C_1-C_6) алкил, $-\text{NHCOR}_9$, $-\text{NHCO}_2\text{R}_9$, где R_9 представляет собой (C_1-C_6) алкил, $-\text{CO}_2\text{R}_6$,

где R_6 представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил, и гетероцикла,

$-NHCOR_9$, $-NHCO_2R_9$ или $-SO_2R_9$, где R_9 представляет собой (C_1-C_6) алкил, и

гетероциклоалкила, мостикового гетероциклоалкила, гетероциклоалкилокси, циклоалкилокси, тиагетероциклоалкил-1,1- диоксида или спирогетероциклоалкила, необязательно замещенного (C_1-C_6) алкилом, (C_1-C_6) алкокси, гидроксильной группой, кетоном, галогеном или (C_1-C_6) алкилом, необязательно замещенным (C_1-C_6) алкилокси; или

(C_1-C_6) алкил или (C_2-C_6) алкенил, необязательно замещенный 5-10-членным кольцом, которое определено выше, или $-CO_2R_6$, где R_6 , представляет собой водород или $-CO_2R_6$, где R_6 представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил;

R_4 представляет собой:

$-CO_2R_{10}$, где R_{10} представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил; и

5-10-членное кольцо, насыщенное или ненасыщенное, выбранное из группы, состоящей из арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила, где указанное 5-10-членное кольцо является необязательно замещенным гидроксильной группой, галогеном или (C_1-C_6) алкилом, необязательно замещенным по меньшей мере одним атомом галогена, предпочтительно необязательно замещенным по меньшей мере одним атомом фтора; и

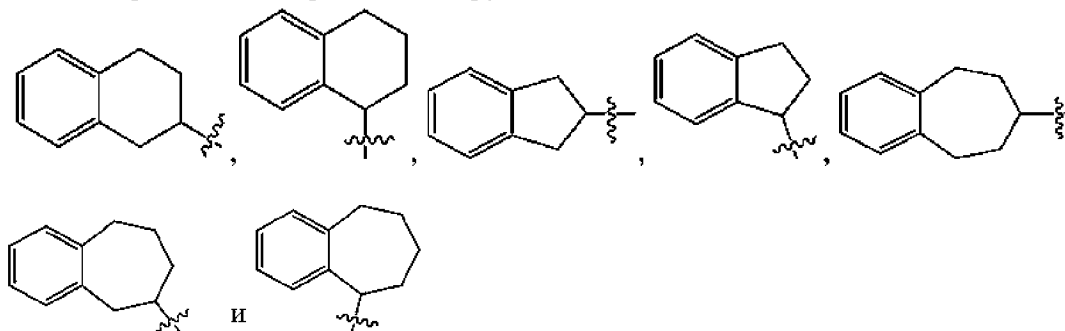
R_5 представляет собой:

водород или

(C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним атомом галогена, предпочтительно необязательно замещенный по меньшей мере одним атомом фтора, и его стереоизомеры и фармацевтические соли.

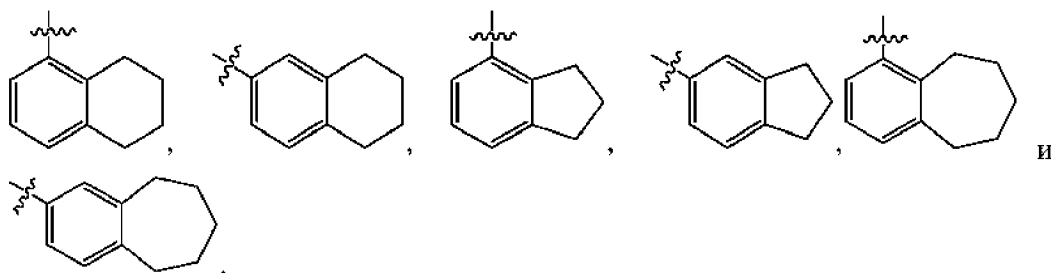
В конкретном варианте осуществления R_1 представляет собой конденсированный арилциклоалкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним радикалом, как определено выше, выбранным из группы, состоящей из необязательно замещенного инданила, необязательно замещенного 1,2,3,4-тетрагидронафталинила и необязательно замещенного 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннуленила, предпочтительно необязательно замещенного инданила и необязательно замещенного 1,2,3,4-тетрагидронафталинила, более предпочтительно необязательно замещенного 1,2,3,4-тетрагидронафталинила.

Например, необязательно замещенный конденсированный арилциклоалкил R_1 может включать радикал, выбранный из группы, состоящей из:

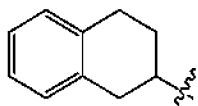


В качестве альтернативы, необязательно замещенный конденсированный

арилциклоалкил R_1 может включать радикал, выбранный из группы, состоящей из:



В конкретном аспекте R_1 представляет собой



или его замещенный радикал.

В дополнительном конкретном варианте осуществления R_2 представляет собой водород, галоген, предпочтительно хлор, бром или фтор, более предпочтительно хлор, (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним атомом галогена, предпочтительно необязательно замещенный по меньшей мере одним атомом фтора, предпочтительно метил, дифторметил или трифторметил, необязательно замещенный (C_3-C_6) циклоалкил, предпочтительно циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил, более предпочтительно циклопропил или циклогексил, еще более предпочтительно циклопропил, или необязательно замещенный арил, предпочтительно фенил. В одном конкретном аспекте R_2 представляет собой водород. В другом конкретном аспекте R_2 представляет собой хлор. В дополнительном конкретном аспекте R_2 представляет собой циклоалкил, предпочтительно циклопропил.

В предпочтительном варианте осуществления R_1 представляет собой конденсированный арилциклоалкил, который определен выше, и R_2 представляет собой водород, хлор или метил, более предпочтительно водород.

Согласно настоящему изобретению R_3 представляет собой:

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

арила, необязательно конденсированного с гетероциклоалкилом, предпочтительно выбранным из группы, состоящей из диоксола, морфолина, диоксана, тетрагидропирана и тетрагидрофурана,

гетероарила,

циклоалкила,

гетероциклоалкила и

5-10-членного мостикового карбоциклила или гетероциклила;

где указанное 5-10-членное кольцо является необязательно замещенным по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, состоящей из:

галогена,

(C_1-C_6) алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним атомом

галогена, предпочтительно необязательно замещенный по меньшей мере одним атомом фтора, или необязательно мостиковым гетероциклоалкилом, необязательно замещенным (C₁-C₆)алкилом,

-NH-(C₁-C₆)алкила или -N((C₁-C₆)алкил)₂, необязательно замещенного по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, состоящей из гетероциклоалкила, циклоалкила, гидроксильной группы, тиациклоалкил-1,1-диоксида и (C₁-C₆)алкилокси,

-NH-гетероциклоалкила, -NH-циклоалкила, -N((C₁-C₆)алкил)гетероциклоалкила или -NH((C₁-C₆)алкил)тиациклоалкил-1,1-диоксида, необязательно замещенного гидроксильной группой, (C₁-C₆)алкилом, (C₁-C₆)алкилокси или -CO-R₆, где R₆ представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил,

гидроксильной группы, -CN, -CO-R₆ или -CO₂R₆, где R₆ представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил,

(C₁-C₆)алкилокси, необязательно замещенного по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, состоящей из галогена, предпочтительно фтора, гидроксильной группы, (C₁-C₆)алкилокси, -NR₇R₈, где R₇ и R₈ независимо представляют собой водород или (C₁-C₆)алкил, -NHCOR₉, -NHCO₂R₉, где R₉ представляет собой (C₁-C₆)алкил, -CO₂R₆, где R₆ представляет собой водород или (C₁-C₆) алкил, и гетероцикла,

-NHCOR₉, -NHCO₂R₉ или -SO₂R₉, где R₉ представляет собой (C₁-C₆)алкил, и

гетероциклоалкила, мостикового гетероциклоалкила, гетероциклоалкилокси, циклоалкилокси, тиаетерциклоалкил-1,1-диоксида или спирогетероциклоалкила, необязательно замещенного (C₁-C₆)алкилом, (C₁-C₆)алкилокси, гидроксильной группой, кетоном, галогеном или (C₁-C₆)алкилом, необязательно замещенным (C₁-C₆)алкилокси; или

(C₁-C₆)алкил или (C₂-C₆)алкенил, необязательно замещенный 5-10-членным кольцом, которое определено выше, или -CO₂R₆, где R₆ представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил;

и R₁, R₂, R₄ и R₅ принимают значения, определенные в настоящем документе.

В конкретном варианте осуществления R₃ представляет собой арил, необязательно конденсированный с диоксолом, морфолином, диоксаном, тетрагидропираном или тетрагидрофураном, или гетероарил, где указанный арил, конденсированный арил или гетероарил является необязательно замещенным по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, состоящей из:

гетероциклоалкила или мостикового гетероциклоалкила, необязательно замещенного (C₁-C₆)алкилом, (C₁-C₆)алкилокси или кетоном,

тиаетероциклоалкил-1,1-диоксида, гетероциклоалкилокси или циклоалкокси,

(C₁-C₆)алкилокси или (C₁-C₆)алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним атомом галогена, предпочтительно одним атомом фтора, или (C₁-C₆)алкилокси,

галогена, предпочтительно фтора или хлора,

-NH-(C₁-C₆)алкила или -N((C₁-C₆)алкил)₂, необязательно замещенного гетероциклоалкилом, циклоалкилом, гидроксильной группой, тиациклоалкил-1,1-

диоксидом или (C₁-C₆)алкилокси,

-NH-гетероциклоалкила, -N(((C₁-C₆)алкил)гетероциклоалкила или -NH((C₁-C₆)тиациклоалкил-1,1-диоксида,

гидроксильной группы,

-CN,

(C₁-C₆)алкила, необязательно замещенного необязательно мостиковым гетероциклоалкилом, необязательно замещенным (C₁-C₆), и

-SO₂R₉, где R₉ представляет собой (C₁-C₆)алкил.

В конкретном варианте осуществления R₃ представляет собой фенил, пиридинил или пиримидинил, предпочтительно фенил, необязательно замещенный по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, состоящей из:

галогена, предпочтительно фтора или хлора,

(C₁-C₆)алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним атомом галогена, предпочтительно фтора, или (C₁-C₆)алкилокси,

-NH-(C₁-C₆)алкила или -N((C₁-C₆)алкил)₂, необязательно замещенного гетероциклоалкилом, циклоалкилом, тиациклоалкил-1,1-диоксидом, гидроксильной группой или (C₁-C₆)алкилокси,

-NH-гетероциклоалкила, -NH-циклоалкила или -N((C₁-C₆)алкил)гетероциклоалкила или -NH((C₁-C₆)алкил)тиациклоалкил-1,1-диоксида, необязательно замещенного гидроксильной группой, (C₁-C₆)алкилом, (C₁-C₆)алкилокси или -CO-R₆, где R₆ представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил,

гидроксильной группы, -CN, -CO-R₆ или -CO₂R₆, где R₆ представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил,

(C₁-C₆)алкилокси, необязательно замещенного по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, состоящей из галогена, предпочтительно фтора, гидроксильной группы, (C₁-C₆) алкилокси, -NR₇R₈, где R₇ и R₈ независимо представляют собой водород или (C₁-C₆)алкил, -NHCOR₉, -NHCO₂R₉, где R₉ представляет собой (C₁-C₆)алкил, -CO₂R₆, где R₆ представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил и гетероцикла,

-NHCOR₉, -NHCO₂R₉ или -SO₂R₉, где R₉ представляет собой (C₁-C₆)алкил, и

гетероциклоалкила, мостикового гетероциклоалкила, гетероциклоалкилокси, циклоалкоксы, тиагетерциклоалкил-1,1-диоксида или спирогетероциклоалкила, необязательно замещенного (C₁-C₆)алкилокси, гидроксильной группой, галогеном, кетоном (C=O) или (C₁-C₆)алкилом, необязательно замещенным (C₁-C₆)алкилокси.

В дополнительном конкретном варианте осуществления R₃ представляет собой фенил, пиридинил или пиримидинил, предпочтительно фенил, необязательно замещенный по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, состоящей из:

морфолинила, необязательно замещенного по меньшей мере одним метилом,

1,1-диоксо-1,2-тиазолидина,

-NH-тетрагидропиранила,

-NH-(C₁-C₆)алкила или -N(CH₃)((C₁-C₆)алкила), необязательно замещенного

тетрагидропиранилом, циклогексилем, необязательно мостиковым морфолинилом, необязательно замещенным по меньшей мере одним метилом, тиациклоалкил-1,1-диоксидом, гидроксильной группой или (C₁-C₆)алкилокси,

азетидинила, необязательно замещенного (C₁-C₆) алкилокси,

пирролидин-2-она,

6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептана или 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана,

(C₁-C₆)алкилокси, необязательно замещенного по меньшей мере одним атомом галогена, предпочтительно фтора, или одним (C₁-C₆)алкилокси,

галогена, предпочтительно фтора и хлора,

гидроксильной группы,

-CN,

-SO₂-CH₃,

циклобутилокси или тетрагидропиранилокси,

(C₁-C₆)алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним атомом галогена, предпочтительно необязательно замещенного по меньшей мере одним атомом фтора, и

(C₁-C₆)алкила, замещенного морфолинилом, необязательно замещенным по меньшей мере одним метилом, 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептаном, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октаном или тетрагидропиранилом.

В предпочтительном варианте осуществления R₃ представляет собой фенил, т.е. незамещенный фенил. В альтернативном варианте осуществления R₃ представляет собой пиридинил или пиримидинил.

В одном аспекте R₃ представляет собой фенил, пиридинил или пиримидинил, предпочтительно фенил, замещенный по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, состоящей из галогена, предпочтительно хлора, фтора или брома, метила, диформетила, трифторметила, гидроксильной группы, циано (-CN), метокси, диформетокси, трифторметокси, изопропилокси, трет-бутилокси, циклобутилокси, этокси, пропилокси или бутилокси, замещенного метокси (-O-(CH₂)₂₋₄-OCH₃) или гидроксильной группой (-O-(CH₂)₂-OH), -SO₂-CH₃ и -NHCOR₇, где R₇ представляет собой метил. В другом аспекте R₃ представляет собой фенил, пиридинил или пиримидинил, предпочтительно фенил, замещенный необязательно мостиковым гетероциклом, предпочтительно азетидинилом, морфолинилом, мостиковым морфолинилом, пиперидинилом, пиперазинилом, тетрагидропиранилом, пирролидин-2-оном, 1,1-диоксо-1,2-тиазолидином или азетидинилом или пиперидинилом, спиром связанным с оксетанилом, более предпочтительно азетидинилом, тетрагидропиранилом, морфолинилом, 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептаном или 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октаном, где указанный гетероцикл является необязательно замещенным метокси, этокси, гидроксильной группой, метилом, необязательно замещенным метокси, галогеном, предпочтительно фтором. В более конкретном аспекте R₃ представляет собой фенил, пиридинил или пиримидинил, предпочтительно фенил, замещенный азетидинилом, необязательно замещенным метокси

или необязательно мостиковым морфолинилом (например, связанным с фенилом через атом азота), необязательно замещенным одним или двумя метилами. В другом очень конкретном аспекте R_3 представляет собой фенил, пиридинил или пиримидинил, предпочтительно фенил, замещенный мостиковым гетероциклом, предпочтительно 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептаном и 8-окса-3-азабицикло [3.2.1]октаном.

В дополнительном аспекте R_3 представляет собой фенил, пиридинил или пиримидинил, предпочтительно фенил, замещенный (C_1-C_6) алкилом, замещенным гетероциклом, предпочтительно $-CH_2$ -морфолинилом.

В дополнительном аспекте R_3 представляет собой фенил, пиридинил или пиримидинил, предпочтительно фенил, замещенный $-NH-(C_1-C_6)$ алкилом или $-N-((C_1-C_6)алкил)_2$, необязательно замещенным гетероциклоалкилом, циклоалкилом, гидроксильной группой, тиацклоалкил-1,1-диоксидом или (C_1-C_6) алкилокси, предпочтительно фенил, пиридинил или пиримидинил, предпочтительно фенил, замещенный $-NH-CH_2$ -азетидинилом, $-NH-(CH_2)_2-OCH_3$, $-NH-(CH_2)_3-OCH_3$, $-NH-(CH_2)_4-OCH_3$, $-NH-CH_2$ -тетрагидропиранилом, $-N(CH_3)-CH_2$ -тетрагидропиранилом, $-NH-(CH_2)$ -циклогексилем, $-NH-CH(CH_2OH)$ -тетрагидропиранилом, $-NH-CH_2$ -гидрокситетрагидропиранилом, $-NH-(CH_2)_4-OH$, $-N(CH_3)-(CH_2)_2-OCH_3$, $-N(CH_3)-CH_2$ -тетрагидропиранилом и $NH-CH_2$ -тиацклоалкил-1,1-диоксидом.

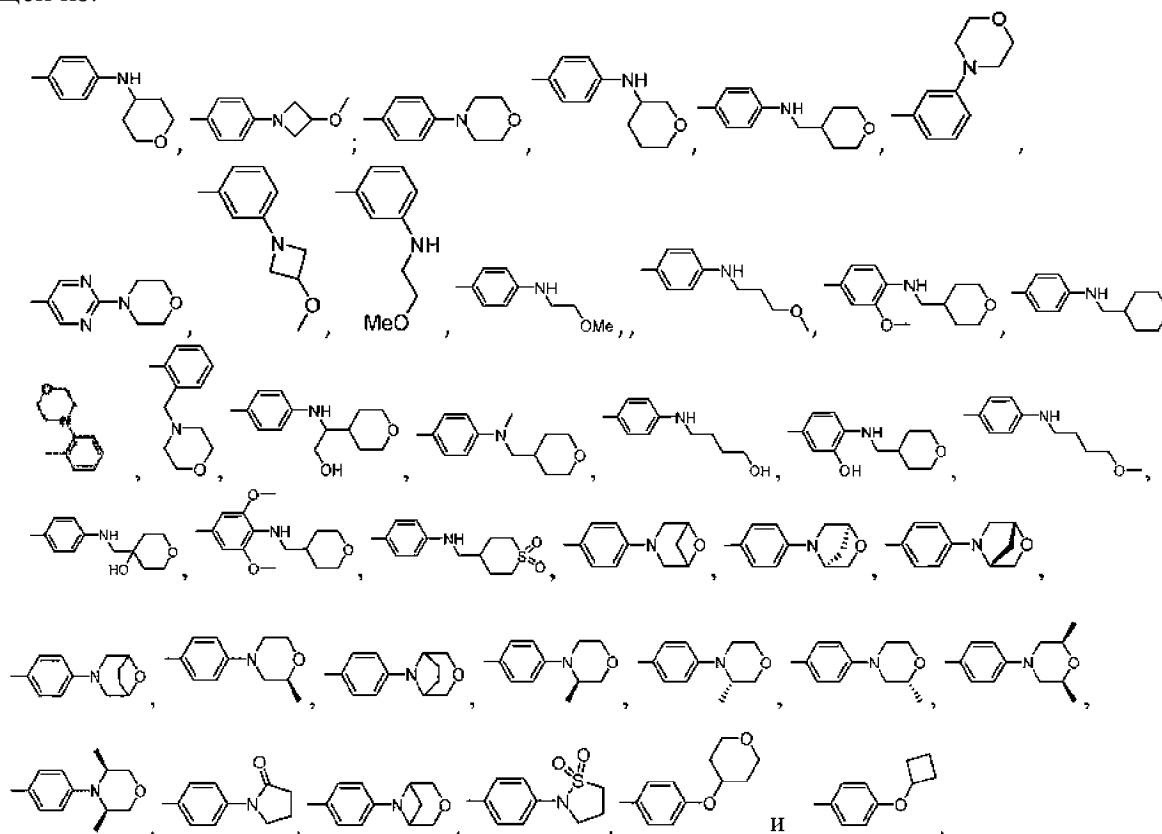
В дополнительном аспекте R_3 представляет собой фенил, пиридинил или пиримидинил, предпочтительно фенил, замещенный $-NH$ -гетероциклоалкилом, $-NH$ -циклоалкилом, $-N-((C_1-C_6)алкил)$ гетероциклоалкилом или $-NH-((C_1-C_6)алкил)$ -тиацклоалкил-1,1-диоксидом, необязательно замещенным (C_1-C_6) алкилом, гидроксильной группой, (C_1-C_6) алкокси или $-CO-R_6$, где R_6 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 $-NH$ -циклогексилем, более предпочтительно $-NH$ -тетрагидропиранилом.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления R_3 представляет собой фенил, пиридинил или пиримидинил, предпочтительно фенил, замещенный (C_1-C_6) алкилокси, предпочтительно метокси, этокси, пропокси, бутокси, пентокси, дифторметокси, трифторметокси, необязательно замещенным радикалом, выбранным из группы, состоящей из гидроксильной группы, метокси, $-NHCO_2R_9$, где R_9 представляет собой метил, $-NR_7R_8$, где R_7 и R_8 представляют собой водород, $-CO_2R_6$, где R_6 представляет собой метил, и гетероцикла, предпочтительно тетрагидропиранила или оксетанила, предпочтительно необязательно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксильной группы, метокси, тетрагидропиранила и оксетанила. В дополнительном аспекте R_3 представляет собой фенил, пиридинил или пиримидинил, предпочтительно фенил, замещенный гетероциклоалкилокси, предпочтительно тетрагидропиранилокси или циклоалкилокси, предпочтительно циклобутилокси.

В дополнительном конкретном аспекте R_3 представляет собой арил, конденсированный с диоксолом, предпочтительно бензо[1,3]диоксол, необязательно замещенный по меньшей мере одним атомом фтора, арил, конденсированный с морфолином, предпочтительно бензо[1,3]морфолин, необязательно замещенный метилом, арил, конденсированный с диоксаном, арил, конденсированный с тетрагидрофураном, необязательно замещенный по меньшей мере одним метилом, арил, конденсированный с тетрагидропираном. Предпочтительно арил представляет собой фенил.

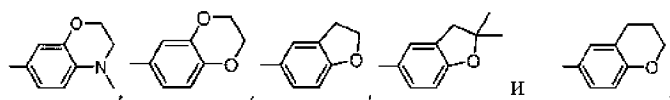
В дополнительном конкретном аспекте R_3 представляет собой гетероарил, предпочтительно пиридинил, пиримидинил, фуранил, пиазолил или бензоизоксазолил, где указанный гетероарил является необязательно замещенным по меньшей мере одним радикалом, как описано выше, например выбранным из группы, состоящей из метокси, метила и морфолинила.

В конкретном аспекте R_3 представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из:



В другом конкретном аспекте R_3 представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из:

в дополнительном конкретном аспекте R_3 представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из:



В дополнительном конкретном аспекте R₃ представляет собой циклоалкил, предпочтительно циклогексил, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкилом, предпочтительно метилом, или галогеном, предпочтительно фтором. В дополнительном конкретном аспекте R₃ представляет собой мостиковый циклоалкил, предпочтительно бицикло[1.1.1]пентанил, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкилом, предпочтительно метилом, или галогеном, предпочтительно фтором.

В дополнительном конкретном аспекте R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, предпочтительно трет-бутил или метил, замещенный фенилом (то есть бензил).

В конкретном варианте осуществления R₄ представляет собой:

-CO₂R₁₀, где R₁₀ представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил; или

5-10-членное кольцо, насыщенное или ненасыщенное, выбранное из группы, состоящей из арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила, где указанное 5-10-членное кольцо является необязательно замещенным гидроксильной группой, галогеном или (C₁-C₆)алкилом, необязательно замещенным по меньшей мере одним атомом галогена, предпочтительно необязательно замещенным по меньшей мере одним атомом фтора.

и R_1 , R_2 , R_3 и R_5 принимают значения, определенные в настоящем документе.

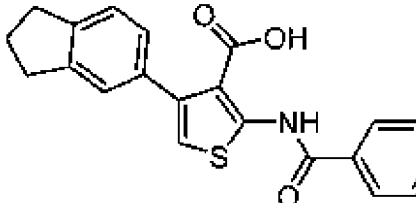
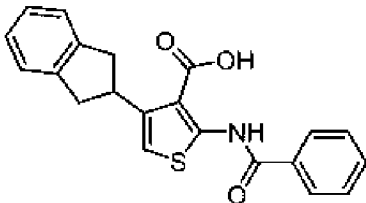
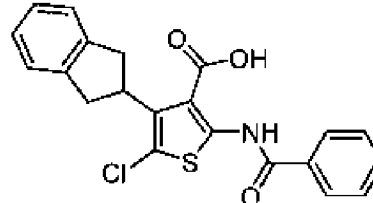
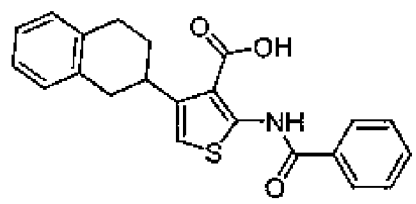
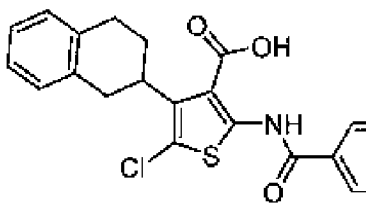
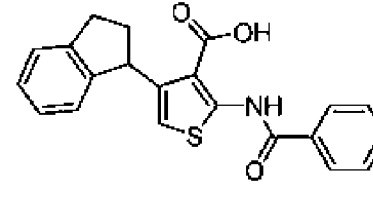
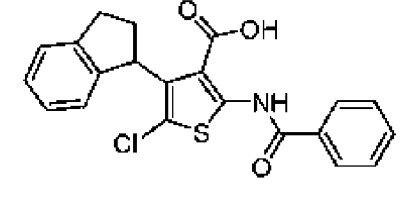
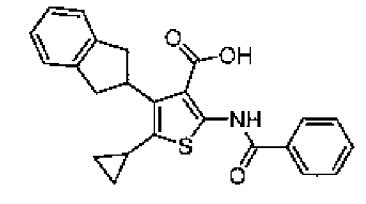
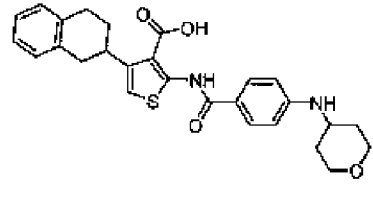
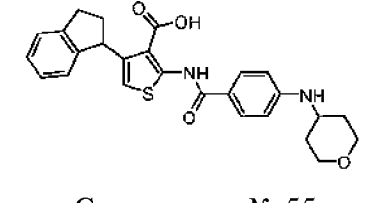
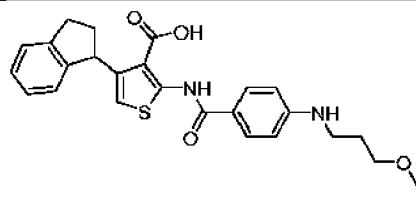
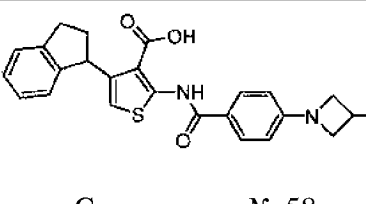
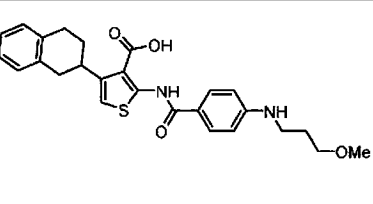
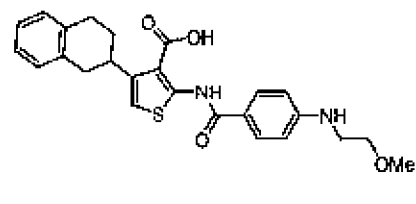
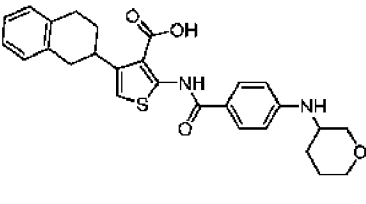
В одном варианте осуществления 5-10-членное кольцо выбрано так, чтобы оно представляет собой биоизостеру карбоксильной группы.

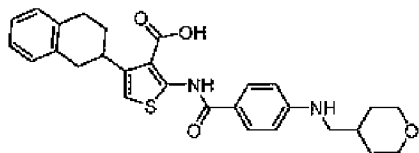
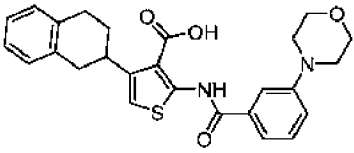
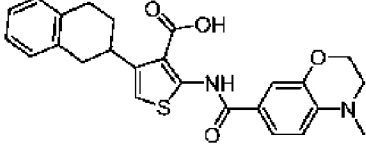
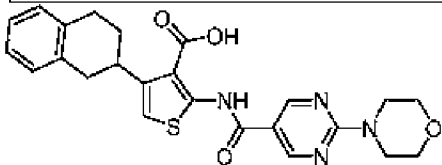
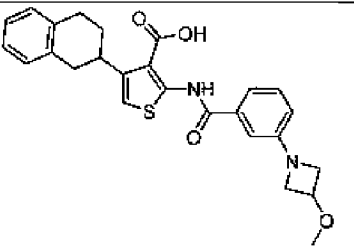
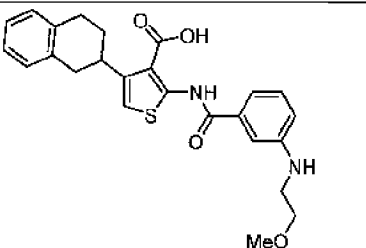
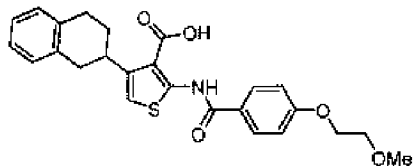
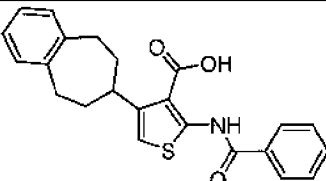
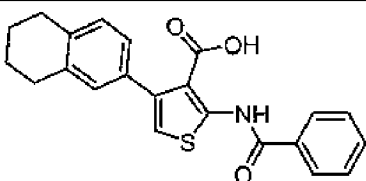
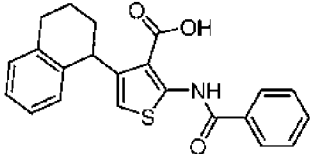
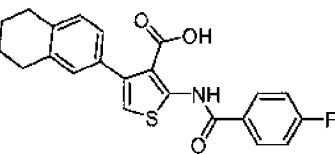
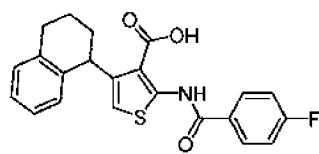
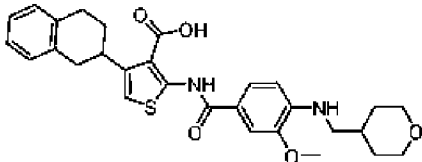
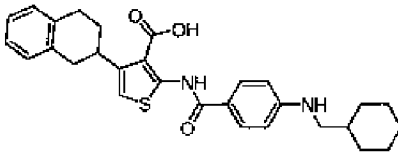
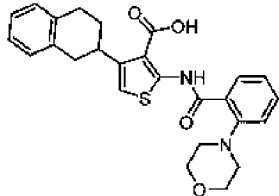
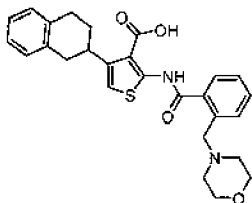
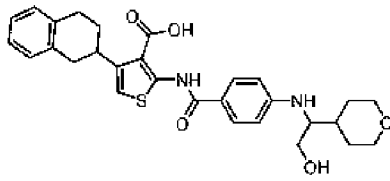
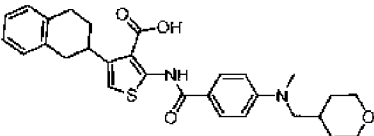
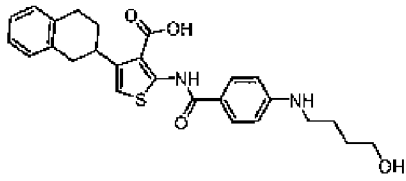
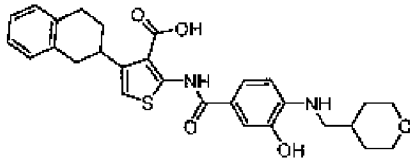
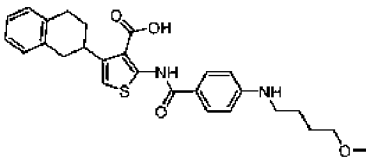
В предпочтительном варианте осуществления R_4 представляет собой гетероарил, предпочтительно тетразолил, арил, необязательно замещенный гидроксильной группой, предпочтительно фенил, замещенный гидроксильной группой, или $-CO_2R_{10}$, где R_{10} представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил, предпочтительно этил. В более предпочтительном варианте осуществления R_4 представляет собой $-CO_2R_{10}$, где R_{10} представляет собой водород, то есть $-COOH$.

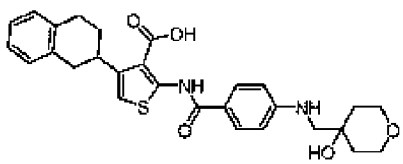
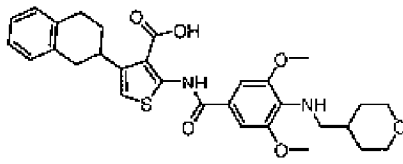
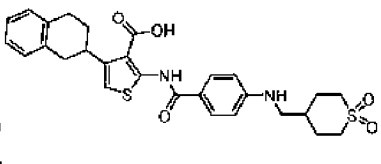
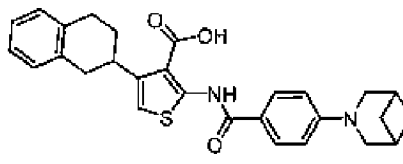
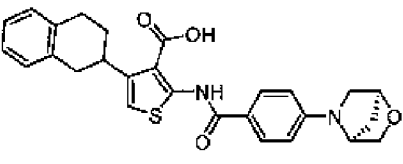
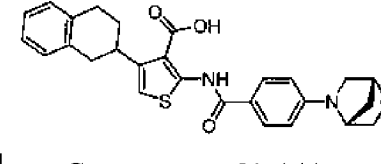
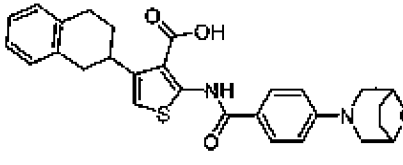
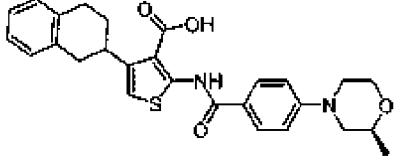
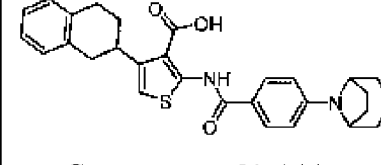
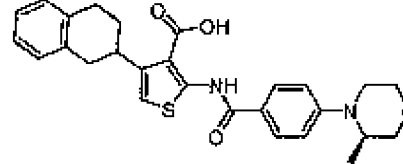
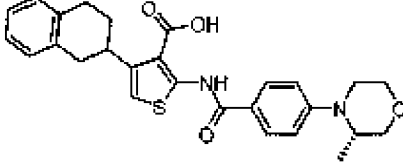
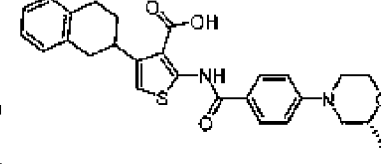
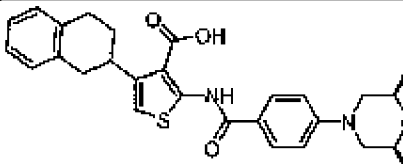
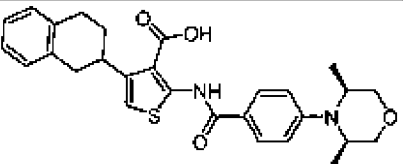
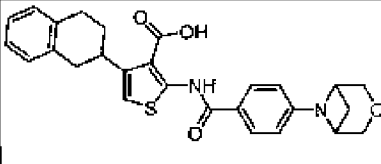
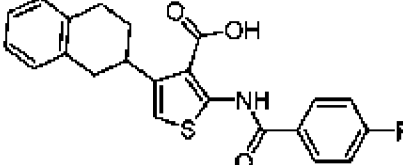
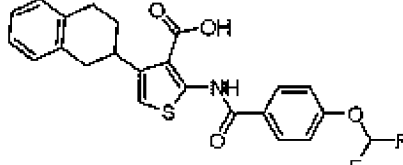
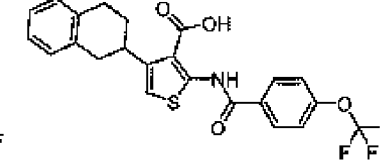
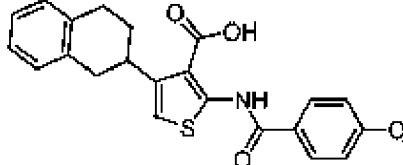
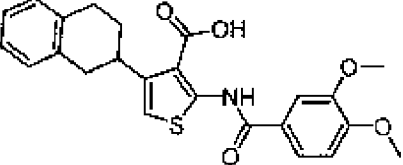
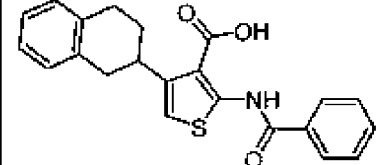
В конкретном варианте осуществления R₅ представляет собой водород.

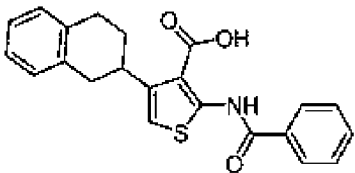
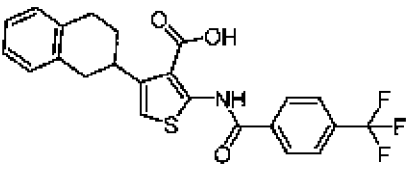
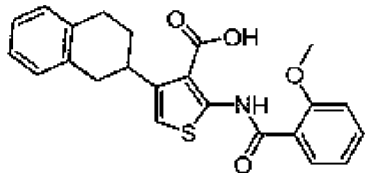
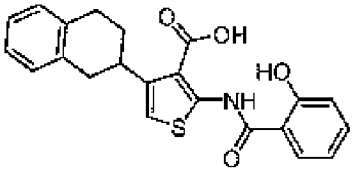
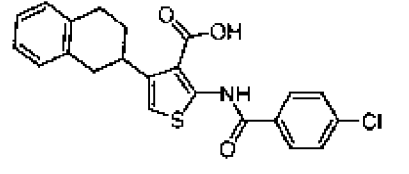
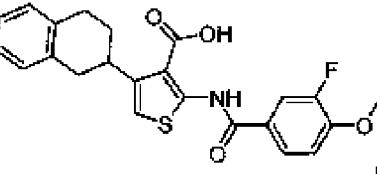
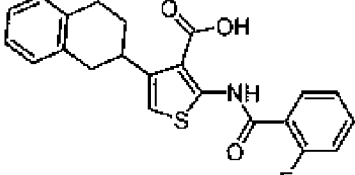
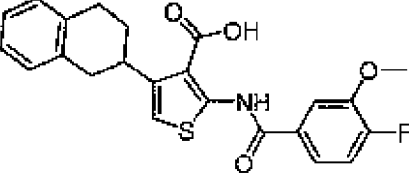
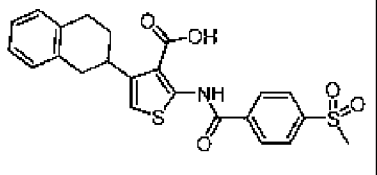
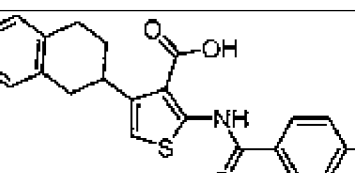
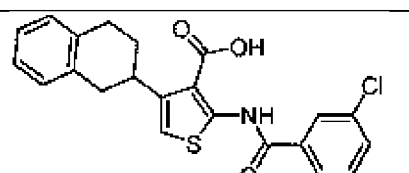
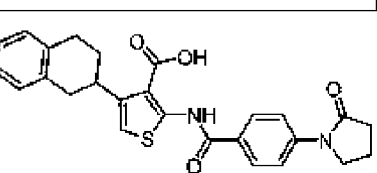
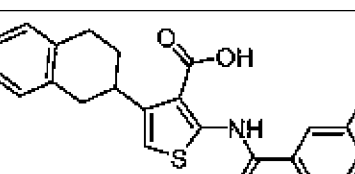
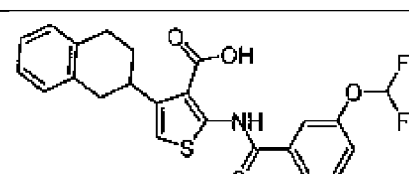
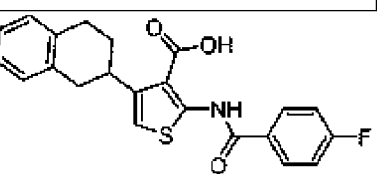
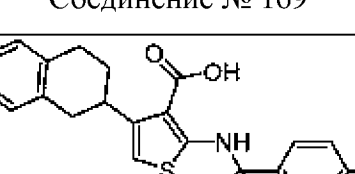
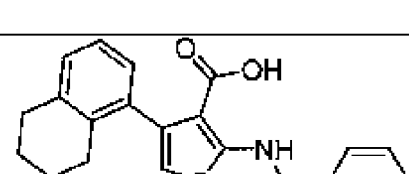
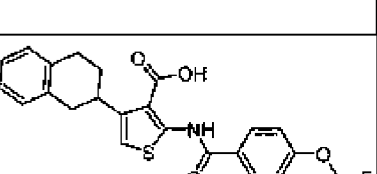
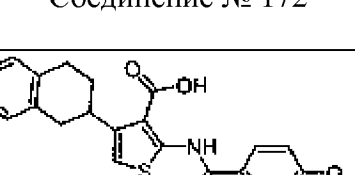
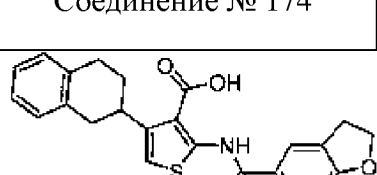
В предпочтительном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению выбрано из группы, состоящей из соединений таблицы А, представленной ниже:

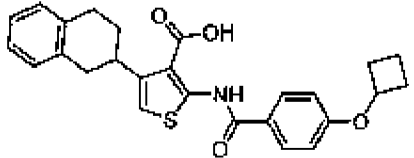
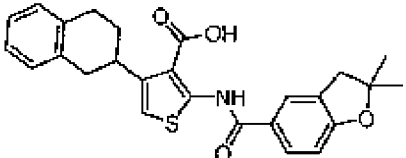
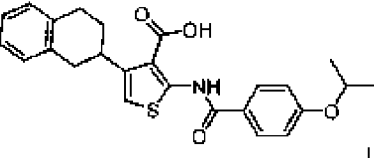
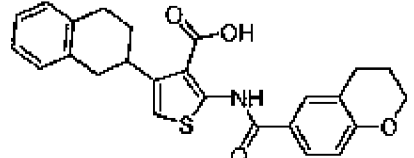
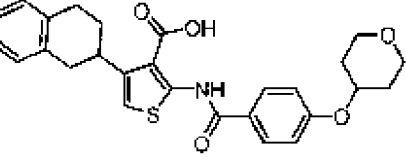
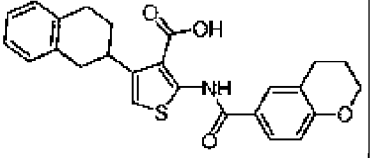
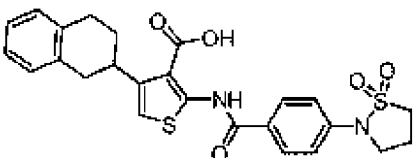
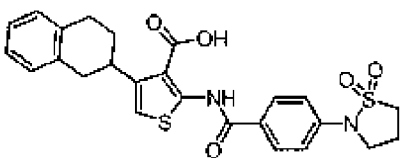
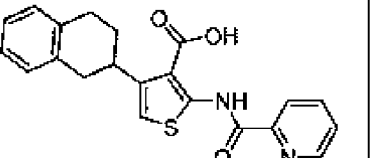
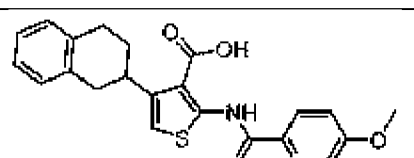
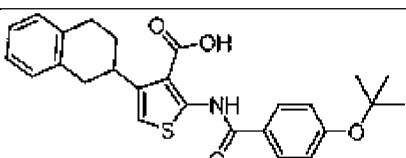
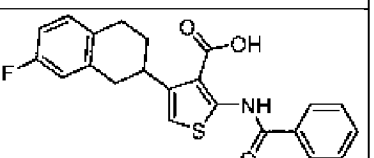
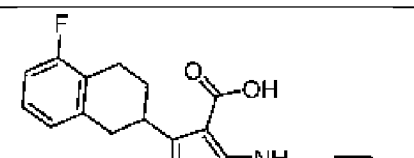
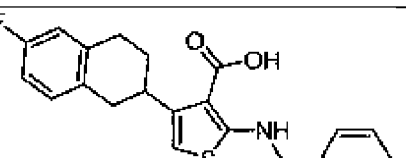
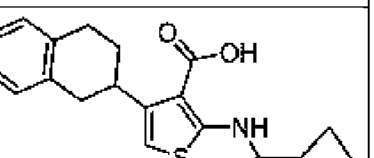
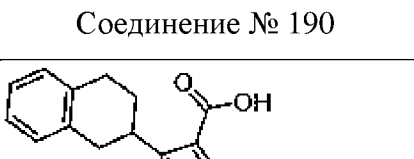
Таблица А:

 Соединение № 3	 Соединение № 7	 Соединение № 8
 Соединение № 16	 Соединение № 17	 Соединение № 19
 Соединение № 49	 Соединение № 51	 Соединение № 52
 Соединение № 53	 Соединение № 55	 Соединение № 56
 Соединение № 57	 Соединение № 58	 Соединение № 64
 Соединение № 65	 Соединение № 67	 Соединение № 68

 Соединение № 69	 Соединение № 70	 Соединение № 86
 Соединение № 89	 Соединение № 93	 Соединение № 94
 Соединение № 101	 Соединение № 122	 Соединение № 123
 Соединение № 124	 Соединение № 125	 Соединение № 126
 Соединение № 127	 Соединение № 128	 Соединение № 129
 Соединение № 130	 Соединение № 131	 Соединение № 132
 Соединение № 133	 Соединение № 134	 Соединение № 135

 Соединение № 136	 Соединение № 137	 Соединение № 138
 Соединение № 139	 Соединение № 140	 Соединение № 141
 Соединение № 142	 Соединение № 143	 Соединение № 144
 Соединение № 145	 Соединение № 146	 Соединение № 147
 Соединение № 148	 Соединение № 149	 Соединение № 150
 Соединение № 151	 Соединение № 152	 Соединение № 153
 Соединение № 154	 Соединение № 155	 Соединение № 156

 Соединение № 157	 Соединение № 158	 Соединение № 159
 Соединение № 160	 Соединение № 161	 Соединение № 162
 Соединение № 163	 Соединение № 164	 Соединение № 165
 Соединение № 166	 Соединение № 167	 Соединение № 168
 Соединение № 169	 Соединение № 170	 Соединение № 171
 Соединение № 172	 Соединение № 194	 Соединение № 174
 Соединение № 175	 Соединение № 176	 Соединение № 177

		
Соединение № 178	Соединение № 179	Соединение № 180
		
Соединение № 181	Соединение № 182	Соединение № 183
		
Соединение № 184	Соединение № 185	Соединение № 186
		
Соединение № 187	Соединение № 188	Соединение № 189
		
Соединение № 190	Соединение № 191	Соединение № 192
		
Соединение № 193		

Конкретный аспект настоящего изобретения относится к любой фармацевтически приемлемой соли соединений, которые описаны выше, и любому энантиомеру или диастереоизомеру соединений, которые описаны выше.

Более конкретный аспект относится к любому энантиомеру соединений, которые описаны выше. Эти энантиомеры можно получить из соответствующего карбоксилатного соединения, которое очищают хиральной SFC (в частности, способом очистки хиральной SFC из таблицы 3), получая первое элюируемое энантиомерное карбоксилатное

соединение и второе элюируемое энантиомерное карбоксилатное соединение с последующей стадией снятия защиты карбоксилата с получением соответствующих энантиомеров 1 и 2. Первое энантиомерное карбоксилатное соединение соответствует первому соединению, элюированному хиральной SFC. Второе энантиомерное карбоксилатное соединение соответствует второму соединению, элюированному хирального SFC. После стадии снятия защиты первое энантиомерное карбоксилатное соединение дает так называемый «первый энантиомер», а второе энантиомерное карбоксилатное соединение дает так называемый «второй энантиомер». Эти энантиомеры также могут быть получены из соответствующего рацемата, который подвергается очистке хиральной SFC (в частности, способом очистки хиральной SFC из таблицы 3) с получением первого энантиомерного соединения и второго энантиомерного соединения. Первое энантиомерное соединение соответствует первому соединению, элюированному хиральной SFC. Второе энантиомерное соединение соответствует второму соединению, элюированному хиральной SFC.

Точнее, настоящее изобретение относится к следующим энантиомерам:

- второй энантиомер соединения № 16: соединение № 157;
- первый энантиомер соединения № 151: соединение № 171; и
- первый энантиомер соединения № 152: соединение № 175 и второй энантиомер соединения № 152: соединение № 174.

Терапевтические применения соединений

Как показано в примерах, авторы изобретения продемонстрировали терапевтическое действие новых соединений по настоящему изобретению.

Соответственно, настоящее изобретение относится к фармацевтической или ветеринарной композиции, включающей новое соединение по настоящему изобретению. Предпочтительно, фармацевтическая композиция дополнительно включает фармацевтически или ветеринарно приемлемый носитель или эксципиент. Настоящее изобретение относится к применению нового соединения по настоящему изобретению в качестве лекарственного средства или лекарства. Изобретение дополнительно относится к способу лечения заболевания у субъекта, где терапевтически эффективное количество нового соединения по настоящему изобретению вводится указанному субъекту, нуждающемуся в этом. Изобретение также относится к применению нового соединения по настоящему изобретению для производства лекарственного средства. Изобретение также относится к фармацевтической композиции, включающей новое соединение по настоящему изобретению для применения в качестве лекарственного средства.

Настоящее изобретение относится к новому соединению по настоящему изобретению для применения в лечении заболевания, выбранного из группы, состоящей из инфекции, предпочтительно вирусной или бактериальной инфекции, рака, метаболического заболевания, сердечно-сосудистого заболевания, воспалительного расстройства, болезни/нарушения накопления железа, старения и нейродегенеративного заболевания или расстройства. Оно также относится к применению нового соединения по

настоящему изобретению для производства лекарственного средства для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из инфекции, предпочтительно вирусной или бактериальной инфекции, рака, метаболического заболевания, сердечно-сосудистого заболевания, воспалительного расстройства, заболевания/нарушения накопления железа, старения и нейродегенеративного заболевания или расстройства. Оно также относится к фармацевтической композиции, включающей новое соединение по настоящему изобретению для применения для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из инфекции, предпочтительно вирусной или бактериальной инфекции, рака, метаболического заболевания, сердечно-сосудистого заболевания, воспалительного расстройства, заболевания/нарушения накопления железа, старения и нейродегенеративного заболевания или расстройства. Наконец, оно относится к способу лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из инфекции, предпочтительно вирусной или бактериальной инфекции, рака, метаболического заболевания, сердечно-сосудистого заболевания, воспалительного расстройства, заболевания/нарушения накопления железа, старения и нейродегенеративного заболевания или расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, где терапевтически эффективное количество нового соединения по настоящему изобретению вводится указанному субъекту, нуждающемуся в этом.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения инфекционного заболевания, предпочтительно вирусного заболевания, у субъекта, где терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению вводится указанному субъекту, страдающему инфекционным заболеванием, предпочтительно вирусным заболеванием. Настоящее изобретение относится к применению соединений по настоящему изобретению в качестве противоинфекционного лекарственного средства, предпочтительно противовирусного лекарственного средства. Изобретение также относится к применению соединений по настоящему изобретению для производства лекарственного средства для лечения инфекционного заболевания, предпочтительно вирусной инфекции. Изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для применения в лечении инфекционного заболевания, предпочтительно вирусной инфекции.

Настоящее изобретение относится также к способу лечения рака у субъекта, где терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению вводится указанному субъекту, страдающему раком. Настоящее изобретение относится к применению соединений по настоящему изобретению в качестве противоопухолевого средства. Изобретение также относится к применению соединений по настоящему изобретению для производства лекарственного средства для лечения рака. Изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для применения в лечении рака.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения метаболического расстройства или заболевания у субъекта, где терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению вводится указанному субъекту, страдающему

метаболическим расстройством или заболеванием. Изобретение также относится к применению соединений по настоящему изобретению для производства лекарственного средства для лечения метаболического расстройства или заболевания. Изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для применения в лечении метаболического расстройства или заболевания.

Настоящее изобретение относится также к способу лечения сердечно-сосудистого заболевания у субъекта, где терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению вводится указанному субъекту, страдающему сердечно-сосудистым заболеванием. Изобретение также относится к применению соединений по настоящему изобретению для производства лекарственного средства для лечения сердечно-сосудистого заболевания. Изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для применения в лечении сердечно-сосудистого заболевания.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения воспалительного заболевания или расстройства у субъекта, где терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению вводится указанному субъекту, страдающему воспалительным заболеванием или расстройством. Изобретение также относится к применению соединений по настоящему изобретению для производства лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания или расстройства. Изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для применения в лечении воспалительного заболевания или расстройства.

Настоящее изобретение также относится к фитосанитарной композиции, включающей соединение по настоящему изобретению. Оно также относится к применению соединения по настоящему изобретению в качестве фитосанитарного средства. Таким образом, к соединению по настоящему изобретению. Кроме того, оно относится к способу лечения растения от инфекции, в частности вирусной инфекции, включающему контактирование растения с эффективным количеством соединения по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения старения или нейродегенеративного заболевания или расстройства у субъекта, где терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению вводится указанному субъекту, страдающему старением или нейродегенеративным заболеванием или расстройством. Изобретение также относится к применению соединения по настоящему изобретению для производства лекарственного средства для лечения старения или нейродегенеративного заболевания или расстройства. Изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для применения в лечении старения или нейродегенеративного заболевания или расстройства.

Противовирусные средства

Настоящее изобретение относится к применению соединения по настоящему изобретению в качестве противовирусного средства. Настоящее изобретение также относится к соединению по настоящему изобретению для применения в лечении

вирусных инфекций, к применению соединения по настоящему изобретению для производства лекарственного средства для лечения вирусных инфекций и к способу лечения вирусной инфекции у субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению.

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

Вирусный возбудитель болезни может представлять собой ДНК-вирус или РНК-вирус. Вирусный возбудитель болезни может быть выбран из группы, состоящей из вирусов семейств *Alphaviridae* (альфавирусы), *Flaviviridae* (флавивирусы), *Hepadnaviridae* (гепаднавирусы), *Herpesviridae* (герпесвирусы), *Orthomyxoviridae* (ортомиксовирусы), *Parvoviridae* (паповавирусы), *Paramyxoviridae* (парамиксовирусы), *Picornaviridae* (пикорнавирусы), *Polyomaviridae* (полиомавирусы), *Reoviridae* (реовирусы), *Retroviridae* (ретровирусы), *Rhabdoviridae* (рабдовирусы) и *Tobamoviruses* (тобамовирусы).

В одном варианте осуществления вирус семейства *Alphaviridae* выбран из группы, состоящей из вируса леса Бермах (*Barmah Forest virus*), вируса Мидделбурга (*Middelburg virus*), вируса Ндumu (*Ndumu virus*), вируса Бебару (*Bebaru virus*), вируса Чикунгунья (*Chikungunya virus*), вируса Майаро (*Mayaro virus*), вируса О'нионг'нионга (*O'nyong'nyong virus*), вируса реки Росса (*Ross River virus*), вируса леса Семлики (*Ross River virus*), вируса Синдбиса (*Sindbis virus*), вируса Уна (*Una virus*), вируса восточного конского энцефалита, вируса Tonate, вируса венесуэльского энцефалита, вируса Кабассу (*Cabassou virus*), вирус Эверглейдса (*Everglades virus*), вируса Моссо дас Педрас (*Mosso das Pedras virus*), вируса Мукамбо (*Mucambo virus*), вируса Пармана (*Parmana virus*), вируса Пиксуна (*Pixuna virus*), вируса Рио-Негро (*Rio Negro virus*), вируса Трокара (*Trocar virus*), вируса Аура (*Aura virus*), вируса Бабанки (*Babanki virus*), вируса Кызылагач (*Kyzylagach virus*), вируса Оккельбо (*Ockelbo virus*), вируса Висароа (*Whataroa virus*), вируса болезни сна, вируса панкреатической болезни Самона, вируса морского слона и вируса западного конского энцефалита; предпочтительно выбран из группы, состоящей из вируса леса Бермах, вируса Чикунгунья, вируса Майаро, вируса О'нионг'нионга, вируса Росса, вируса леса Семлики, вируса Синдбиса, вируса Уна, вируса восточного лошадиного энцефалита, Tonata вируса, вируса венесуэльского лошадиного энцефалита и вируса западного конского энцефалита.

В одном варианте осуществления вирус семейства *Flaviviridae* выбран из группы, состоящей из вируса лихорадки Денге, вируса гепатита С, вируса японского энцефалита, вируса Западного Нила, вируса желтой лихорадки, вируса Зика, вируса клещевого энцефалита, вируса лесной болезни Кысанур, вируса энцефалита долины Мюррея и вируса энцефалита Сент-Луиса.

В одном варианте осуществления вирус семейства *Hepadnaviridae* выбран из группы, состоящей из вируса гепатита В.

В одном варианте осуществления вирус семейства *Herpesviridae* выбран из группы, состоящей из вируса простого герпеса 1 (HSV-1), вируса простого герпеса 2 (HSV-2), вируса ветряной оспы (VZV), вируса Эпштейна-Барра (EBV), цитомегаловируса (CMV), розеоловируса (HHV-6A и 6B), HHV-7 и герпесвируса саркомы Капоши (KSHV).

В одном варианте осуществления вирус семейства *Orthomyxoviridae* выбран из группы, состоящей из вируса гриппа А, вируса гриппа В, вируса гриппа С, изавируса, тогатовируса и вируса группы Кваранта (*Quaranjavirus*), предпочтительно выбран из группы, состоящей из вируса гриппа А и вируса гриппа В. В одном варианте осуществления вирус гриппа А выбран из группы подтипов, состоящей из H1N1, H1N2, H2N2, H3N1, H3N2, H3N8, H5N1, H5N2, H5N3, H5N8, H5N9, H7N1, H7N2, H7N3, H7N4, H7N7, H7N9, H9N2, and H10N7.

В одном варианте осуществления вирус семейства *Parovaviridae* выбран из группы, состоящей из вируса папилломы человека (HPC) и вируса полиомиелита, в частности вируса обезьян 40, полиомавируса клеток Меркеля, полиомавируса *Trichodysplasia spinulosa*, полиомавируса ВК, полиомавируса JC и полиомавируса человека 7.

В одном варианте осуществления изобретения вирус семейства *Paramyxoviridae* выбран из группы, состоящей из вируса паротита (*Rubulavirus*), вируса кори (*Morbillivirus*), респираторно-синтициального вируса (*Pneumovirus*), метапневмовируса (*Metapneumovirus*), вирусов родов *Avulavirus*, *Ferlavirus*, *Henipavirus* и *Respirovirus*. В конкретном варианте осуществления изобретения парамиксовирус представляет собой вирус эпидемического паротита, вирус кори, вирусы парагриппа человека (HPIV), в частности HPIV-1, HPIV-2, HPIV-3 или HPIV-4, респираторно-синцитиальный вирус (RSV), в частности респираторно-синцитиальный вирус человека (HRSV), вирус собачьей чумки, вирус чумы свиней (*phocine distemper virus*), вирус кори китообразных, вирус болезни Ньюкасла, вирус чумы, вирус Хендра и вирус Нипах.

В одном варианте осуществления вирус семейства *Picornaviridae* выбран из группы, состоящей из афтовируса (*Aphthovirus*), вирусов *Aquamavirus*, *Avihepatovirus*, *Cardiovirus*, *Cosavirus*, *Dicpivirus*, энтеровируса (*Enterovirus*), *Erbovirus*, *Hepatovirus*, *Kobuvirus*, *Megrivirus*, парэховируса (*Parechovirus*), вируса *Piscevirus*, риновируса (*Rhinovirus*), вирусов *Salivirus*, *Sapelovirus*, *Senecavirus*, *Techovirus* и вируса энцефаломиелита птиц (*Tremovirus*). В конкретном варианте осуществления пикорнавирус представляет собой риновирус, например риновирус А, риновирус В или риновирус С.

В одном варианте осуществления вирус семейства *Retroviridae* выбран из группы, состоящей из альфаретровируса (*Alpharetrovirus*), в частности вируса птичьего лейкоза и вируса саркомы Рауса; бетаретровируса (*Betaretrovirus*), в частности вируса опухоли молочной железы мыши; гаммаретровируса (*Gammaretrovirus*), в частности вируса лейкемии мыши и вируса лейкемии кошки; дельтаретровируса (*Deltaretrovirus*), в частности вируса лейкоза крупного рогатого скота и Т-лимфотропного вируса человека; эпсилонретровируса (*Epsilonretrovirus*), в частности вируса кожной саркомы Валли; лентивируса (*Lentivirus*), в частности вируса иммунодефицита человека 1, вирус

иммунодефицита обезьяны, вируса иммунодефицита кошачьих; спумавируса (Spumavirus), в частности вируса пенистости обезьяны.

В одном варианте осуществления вирус семейства Rhabdoviridae выбран из группы, состоящей из везикуловирусов, в частности вируса везикулярного стоматита, лиссавируса, вируса бешенства, эфемеровируса (Ephemerovirus), новирхадбовируса, циторхадбовируса и нуклеорхадбовируса.

В одном предпочтительном варианте осуществления вирусный возбудитель болезни по настоящему изобретению выбран из группы, состоящей из вирусов герпеса (Herpesviridae), таких как вирус ветряной оспы (Varicella zoster - VZV), вирус Эпштейна-Барр (EB), вирус герпеса типа 1 (HSV-1), герпесвируса саркомы Капоши (KSHV), мышинный вирус γ -HV68 (γ -MHV68) или цитомегаловирус человека (HCMV); гепаднавирусов (Hepadnaviridae), таких как вирус гепатита В (HBV); паповавирусов (Papovaviridae), таких как вирус папилломы человека типа 16 (HPV 16); парвовирусов (Parvoviridae), таких как человеческий парвовирус B19; полиомавирусов (Polyomaviridae), таких как вирус обезьяны 40; ретровирусов (Retroviridae), таких как вирус иммунодефицита человека 1 (ВИЧ-1) или вирус иммунодефицита обезьяны типа 1 (SIV 1); ортомиксовирусов (Orthomyxoviridae), таких как вирус гриппа А; флавивирусов (Flaviviridae), таких как вирус лихорадки Денге или вирус гепатита С; пикорнавирусов (Picornaviridae), таких как полиовирус (Poliovirus), вирус Коксаки В3 (CVB3) или вирус Коксаки В4 (CVB4); реовирусов (Reoviridae), таких как ротавирус; альфа-вирусов (Alphaviridae), таких как вирус Синдбис; тобамовирусов (Tobamoviruses), таких как вирус табачной мозаики; рабдовирусов (Rhabdoviridae), таких как вирус везикулярного стоматита. Более предпочтительно, вирусный возбудитель болезни по настоящему изобретению представляет собой вирус гриппа. Еще более предпочтительно, вирусный возбудитель болезни по настоящему изобретению представляет собой вирус гриппа А или В, еще более предпочтительно вирус гриппа А.

В другом предпочтительном варианте осуществления вирусный возбудитель болезни по настоящему изобретению обладает резистентностью к классическим противовирусным препаратам. Термины «противовирусная резистентность», «резистентность к противовирусным препаратам» или «устойчивость к противовирусным лекарственным средствам», когда используются в настоящем описании, являются эквивалентными и относятся к способности вирусов противостоять воздействию противовирусного средства, ранее применявшегося для их лечения. Противовирусная резистентность может быть определена по уменьшенной восприимчивости к лекарству, которая проявляется как минимально эффективный или совершенно неэффективный ответ на лечение для предотвращения заболеваний, вызванных конкретным вирусом.

В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению может использоваться в комбинации с другим противовирусным лекарственным средством, например, но без ограничения, лекарственным средством, выбранным из группы, состоящей из ингибиторов нейраминидазы, ингибиторов M2, ингибиторов РНК-

полимеразы, интерферонов (модуляторов иммунной системы интерферона альфа-2а, пегилированного интерферона альфа-2а (Pegasys), интерферона альфа-2b (ViraferonPeg ou Introna)), противовирусной вакцины, полипептидов с антигенными свойствами или нейтрализующих антител, направленных на вирусный полипептид с антигенными свойствами.

Противобактериальные средства

Настоящее изобретение относится к применению соединения по настоящему изобретению в качестве противобактериального средства. Настоящее изобретение также относится к соединению по настоящему изобретению для применения в лечении бактериальных инфекций, к применению соединения по настоящему изобретению для производства лекарственного средства для лечения бактериальных инфекций и к способу лечения бактериальной инфекции у субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению.

Бактерия может быть грамотрицательной и грамположительной бактерией, предпочтительно инфекционной бактерией. Такие грамположительные бактерии включают, но без ограничения, бактерии видов *Pasteurella*, *Staphylococci* и *Streptococcus*.

Конкретные примеры бактерий включают, но без ограничения, *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 микобактерию, например бактерию вида *Mycobacterium*, выбранную из группы, состоящей из *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* and *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. montefiorensense*, *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 настоящему изобретению обладает резистентностью к классическим противобактериальным препаратам. Термины «противобактериальная резистентность», «резистентность к противобактериальным средствам» или «резистентность к противобактериальным лекарственным средствам», когда используются в настоящем описании, являются эквивалентными и относятся к способности бактерий противостоять воздействию противобактериального средства, ранее использовавшегося для лечения заболеваний, которые они вызывают. Противобактериальная резистентность может быть определена как снижение восприимчивости к лекарственному средству, которое проявляется как минимально эффективный или совершенно неэффективный ответ на лечение для предотвращения заболеваний, вызванных конкретной бактерией.

В одном варианте осуществления соединение по изобретению может использоваться в комбинации с другим противобактериальным лекарственным средством.

Модуляторы NEET белков

Соединения по настоящему изобретению способны модулировать NEET белки. В частности, соединения могут быть стабилизаторами NEET белков. Альтернативно, соединения могут быть дестабилизаторами NEET белков.

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

Ген CISD1 кодирует белок mitoNEET. Ранее он назывался Cl0orf70, 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: Q9NZ45. Аминокислотные и нуклеотидные эталонные последовательности mitoNEET раскрыты в GenPept и Genbank как NP_060934.1 и NM_018464.4, соответственно.

Ген CISD2 кодирует белок NAF-1 (фактор аутофагии питательной депривации-1). Ранее он назывался WFS2 или ZCD2 и также называется 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 ID P0C7P0. Аминокислотные и нуклеотидные эталонные последовательности Miner2 описаны в GenPept и Genbank как NP_001 129970.1 и NM_001 136498.1, соответственно. Белки NET важны для здоровья человека и развития его заболеваний. Например, они вовлечены в онкологию (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), в частности в апоптоз и аутофагию; в метаболические расстройства и заболевания (Tamir et al., 2015, Biochim Biophys Acta, 1853, 1294-1315; Takahashi et al., Journal of Pharmacology and experimental therapeutics, 2015, 352, 338-345); сердечно-сосудистые заболевания (Du et al., 2015, Cell Biol. Int., 39, 816-823; Nabener et al., 2016, PLoS One, 11, e0156054); воспалительные заболевания и расстройства (Taminelli et al., 2008, Biochem. Biophys. Res. Commun., 365, 856-862); нарушения накопления железа (REF); старение (Chen et al., 2009, Genes Dev., 23, 1183-1194) и нейродегенеративные заболевания или расстройства (He et al., 2016, Sci. Rep., 6, 35205). Исследования показали роль mitoNEET и NAF-1 в регуляции клеточного гомеостаза железа, кальция и АФК, а также ключевую роль белков NEET в таких важных

процессах, как пролиферация раковых клеток и рост опухолей, гомеостаз липидов и глюкозы при ожирении и диабете, контроль аутофагии, долголетия у мышей и старения у растений (Tamir et al., 2015, Biochim. Biophys. Acta, 1853, 1294-1315). Таким образом, было выявлено, что аномальная регуляция белков NEET приводит к множеству заболеваний. Например, миссплайсинг (missplicing) NAF-1 вызывает синдром Вольфрама 2. NAF-1 также функционально связан с регуляцией аутофагии при раке и старении.

Онкологические заболевания

Соединения по настоящему изобретению способны убивать 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 рака. Соответственно, настоящее изобретение относится к применению соединения по настоящему изобретению в качестве противоопухолевого средства. Настоящее изобретение также относится к соединению по настоящему изобретению для применения в лечении рака, применению соединения по настоящему изобретению для производства лекарственного средства для лечения рака и к способу лечения рака у субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества соединения по настоящему изобретению.

В одном аспекте рак может представлять собой солидную опухоль или рак кроветворной системы. Например, рак может быть выбран из группы, состоящей из рака костей, рака желудочно-кишечного тракта, рака печени, рака поджелудочной железы, рака желудка, колоректального рака, рака пищевода, рака ротоглотки, рака гортани, рака слюнной железы, рака щитовидной железы, рака легкого, рака головы или шеи, рака кожи, плоскоклеточного рака, меланомы, рака матки, рака шейки матки, рака эндометрия, рака вульвы, рака яичников, рака молочной железы, рак предстательной железы, рак эндокринной системы, саркомы мягких тканей, рака мочевого пузыря, рака почки, глиобластомы и онкологических заболеваний центральной нервной системы различных типов, лимфомы и лейкоза. В предпочтительном варианте осуществления рак представляет собой рак молочной железы, в частности тройной негативный рак молочной железы, рак предстательной железы и рак яичников. В одном конкретном варианте осуществления рак представляет собой рак молочной железы.

Необязательно, соединение по настоящему изобретению, используемое для лечения рака, 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 дополнительном аспекте соединение является модулятором mitoNEET и NAF-1.

В этом аспекте соединение по настоящему изобретению можно комбинировать с лучевой терапией, иммунотерапией, гормонотерапией или химиотерапией, которые

хорошо известны специалисту в данной области.

Метаболические расстройства и заболевания

Белки NEET вовлечены в метаболические расстройства и заболевания (Tamir et al., 2015, Biochim. Biophys. Acta, 1853, 1294-1315). Соответственно, настоящее изобретение также относится к способу лечения метаболического расстройства или заболевания у субъекта, где терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению вводится указанному субъекту, страдающему метаболическим расстройством или заболеванием. Изобретение также относится к применению соединений по настоящему изобретению для производства лекарственного средства для лечения метаболического расстройства или заболевания. Изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для применения в лечении метаболического расстройства или заболевания.

Метаболические расстройства и заболевания могут быть выбраны из группы, состоящей из сахарного диабета, инсулинорезистентности, инсулиновой недостаточности, стеатоза печени, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), нарушения толерантности к глюкозе, ожирения, липодистрофии, ишемической болезни сердца, диабетической ретинопатии, диабетической невропатии, диабетическая нефропатии, гипогликемии, гипергликемии, бета-клеточной дисфункции или гиперинсулинемии, синдрома Вольфрама, синдрома поликистозных яичников, недостаточности пируватдегидрогеназы, наследственной остеодистрофии Олбрайта, цистиноза, непереносимости фруктозы, синдрома Уолкера-Варбурга, гипобеталипопротеинемии, синдрома Альстрема и цирроза.

В одном аспекте метаболическое заболевание или расстройство может быть выбрано из группы, состоящей из сахарного диабета, в частности диабета I типа или диабета II типа, атеросклероза, ожирения, диабетических невропатий, лизосомных болезней накопления, тяжелой инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, гиперлипидемии, синдрома Рабсона-Менденхолла, лепречуанизма, липоатрофического сахарного диабета, острой и хронической почечной недостаточности, терминальной стадии хронической почечной недостаточности, гломерулонефрита, интерстициального нефрита, пиелонефрита, гломерулосклероза и липоатрофического сахарного диабета, стеатоза печени, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), нарушения толерантности к глюкозе, липодистрофии, ишемической болезни сердца, диабетической ретинопатии, диабетической невропатии, диабетическая нефропатии, гипогликемии, гипергликемии, дисфункции бета-клеток или гиперинсулинемии, синдрома Вольфрама, синдрома поликистозных яичников, недостаточности пируватдегидрогеназы, наследственной остеодистрофии Олбрайта, цистиноза, непереносимости фруктозы, синдрома Уолкера-Варбурга, гипобеталипопротеинемии, синдрома Альстрема и цирроза.

В другом аспекте метаболическое заболевание или расстройство может быть выбрано из группы, состоящей из недостаточности активатора/GM2-ганглиозидоза,

альфа-маннозидоза, аспартилглюкоаминурии, болезни накопления эфиров холестерина, хронической недостаточности гексозаминидазы А, цистиноза, болезни Данона, болезни Фабри, болезни Фарбера, фукозидоза, галактозиалидоза, болезни Гоше (типов I, II и III), ганглиозидоза GM1 (включая младенческий, поздний младенческий/ювенильный и взрослый/хронический), синдрома Хантера (MPS II), муколипидоза II, болезни накопления свободной сиаловой кислоты у детей (Infantile Free Sialic Acid Storage Disease - ISSD), ювенильной недостаточности гексозаминидазы А, болезни Краббе, дефицита лизосомной кислой липазы, метахроматической лейкодистрофии, синдрома Гурлера, синдрома Шейе, синдрома Гурлера-Шейе, мукополисахаридоза III типа, болезни Моркио типа А и В, болезни Марото-Лами, синдрома Слая, муколипидоза, множественной сульфатазной недостаточности, болезни Ниманна-Пика, нейрональных цероидных липофусцинозов, болезни CLN6, болезни Янского-Бильшовского, пикнодизостоза, болезни Сандхоффа, болезни Шиндлера, болезни Тея-Сакса или болезни Вольмана.

В предпочтительном варианте осуществления метаболические расстройства и заболевания могут быть выбраны из группы, состоящей из сахарного диабета, инсулинорезистентности, ожирения и синдрома Вольфрама.

Необязательно, соединение по настоящему изобретению, используемое для лечения метаболических заболеваний или расстройств, представляет собой модулятор mitoNEET, NAF-1 и/или MiNT. В частности, оно может быть модулятором комбинации белков NEET, таких как mitoNEET и NAF-1, mitoNEET и MiNT, NAF-1 и MiNT или mitoNEET, NAF-1 и MiNT. Альтернативно, оно может представлять собой модулятор mitoNEET, NAF-1 или MiNT.

Соединение по настоящему изобретению можно комбинировать с другими лекарственными средствами, которые известны как применяемые в лечении метаболических заболеваний или расстройств.

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). Поэтому настоящее изобретение также относится к способу лечения сердечно-сосудистого заболевания у субъекта, где терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению вводится указанному субъекту, страдающему сердечно-сосудистым заболеванием. Изобретение также относится к применению соединений по настоящему изобретению для производства лекарственного средства для лечения сердечно-сосудистого заболевания. Изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для применения в лечении сердечно-сосудистого заболевания.

В одном аспекте сердечно-сосудистое заболевание выбрано из группы, состоящей из повреждения миокарда, ишемии, ишемически-реперфузионного повреждения и гипертензии. В одном варианте осуществления сердечно-сосудистое заболевание представляет собой 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 дополнительном аспекте соединение является модулятором mitoNEET и NAF-1.

Соединение по настоящему изобретению можно комбинировать с другими лекарственными средствами, которые известны как применяемые в лечении сердечно-сосудистых заболеваний или расстройств.

Воспалительные заболевания

Было обнаружено, что белки NEET вовлечены в воспаление (Tamir et al., 2015, Biochim. Biophys. Acta, 1853, 1294-1315).

В одном аспекте воспалительное заболевание или расстройство может быть выбрано из группы, состоящей из болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), системной красной волчанки, муковисцидоза, псориаза, инфекционного артрита и рассеянного склероза.

Необязательно, соединение по настоящему изобретению, используемое для лечения воспалительных заболеваний или расстройств, 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, является модулятором mitoNEET.

Соединение по настоящему изобретению можно комбинировать с другими лекарственными средствами, которые известны как применяемые в лечении воспалительных заболеваний или расстройств.

Нарушения накопления железа

Белки NEET вовлечены в гомеостаз железа. Соединения по настоящему изобретению способны модулировать связывание белка NEET с железом, например посредством стабилизации и дестабилизации этого связывания.

Соответственно, настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для применения в лечении нарушения накопления железа, к применению соединения по настоящему изобретению для производства 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 накопления железа или заболевание накопления железа может быть связано с дефицитом железа или с перенасыщением железом.

Нарушения накопления железа или заболевания накопления железа включают, но без ограничения, недостаточность 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, перенасыщение железом, включая африканский избыток железа, перенасыщение железом, вторичное по отношению к атрансферринемии, и перенасыщение железом, вторичное по отношению к ацерулоплазминемию, талассемию, миелодиспластические синдромы, врожденную дизэритропоэтическую анемию, серповидно-клеточную анемию и другие гемоглобинопатии, недостаточности ферментов эритроцитов и множественное переливание крови.

Старение и нейродегенеративные заболевания

Известно, что белки NEET вовлечены в процесс старения (Chen et al., 2009, Genes Dev., 23, 1183-1194) и в нейродегенеративные заболевания и расстройства (He et al., 2016, Sci Rep., 6, 35205). Поэтому соединение по настоящему изобретению может использоваться 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 старением или нейродегенеративным заболеванием или расстройством, вводится терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению. Изобретение также относится к применению соединения по настоящему изобретению для производства лекарственного средства для лечения старения или нейродегенеративного заболевания или расстройства. Изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для применения в лечении старения или нейродегенеративного заболевания или расстройства.

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

В другом варианте осуществления соединение по настоящему изобретению используется для лечения нейродегенеративного заболевания или расстройства. Нейродегенеративное заболевание может быть выбрано из группы, состоящей из лейкодистрофии надпочечников, болезни Александра, болезни Альпера, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, атаксии-телеангиэктазии, болезни Баттена, губчатой энцефалопатии крупного рогатого скота, болезни Кавана, церебрального паралича, кортико-базальной дегенерации, болезни Крейтцфельда-Якоба, наследственной фатальной бессонницы, лобно-височной лобарной дегенерации, болезни Хантингтона, ВИЧ-ассоциированной деменции, болезни Кеннеди, болезни Краббе, деменции с тельцами Леви, нейроборрелиоза, болезни Мачадо-Джозефа, множественной системной атрофии, рассеянного склероза, нарколепсии, болезни Нимана-Пика, болезни Паркинсона, болезни Пелизея-Мерцбахера, болезни Пикка, первичного латерального

склероза, прионных заболеваний, прогрессирующего надъядерного паралича, синдрома Рефсума, болезни Сандхоффа, болезни Шильдера, подострой комбинированной дегенерации спинного мозга, вторичной по отношению к зокачественной анемии, болезни Шпильмайера-Фогта-Баттена, спиноцеребеллярной атаксии, спинальной мышечной атрофии, болезни Стила-Ричардсона-Ольшевского, сухотки спинного мозга и токсической энцефалопатии. Предпочтительно, нейродегенеративное заболевание или расстройство может быть выбрано из группы, состоящей из рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и амфиотрофического латерального склероза.

Нейродегенеративное заболевание или расстройство также включает 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, которые известны как применяемые в лечении нейродегенеративных заболеваний или расстройств.

Фармацевтическая композиция

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, включающей соединение по настоящему изобретению. Композиция дополнительно включает по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

В конкретном варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению дополнительно включает по меньшей мере другой активный ингредиент, предпочтительно выбранный из группы, состоящей из противовирусного средства, противоракового средства, антибиотика или действующего вещества, предназначенного для лечения заболеваний обмена веществ, сердечно-сосудистых заболеваний, воспалительных заболеваний, старения, мышечных заболеваний, нейродегенеративных заболеваний или нарушений накопления железа. Предпочтительно, другой активный ингредиент представляет собой противовирусное средство. Более предпочтительно, другим активным ингредиентом является противовирусное средство против вируса гриппа, предпочтительно вируса гриппа А.

В конкретном варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению дополнительно включает противовирусное средство, например, но без ограничения, средство, выбранное из группы, состоящей из ингибиторов нейраминидазы, ингибиторов M2, ингибиторов РНК-полимеразы, интерферонов (модуляторов иммунной системы интерферона альфа -2а, пегилированного интерферона альфа-2а (Pegasys) и интерферона альфа-2b (ViraferonPeg ou Introna)), противовирусной вакцины, полипептидов с антигенными свойствами или нейтрализующих антител, направленных на вирусный полипептид с антигенными свойствами.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции по настоящему изобретению для применения в лечении заболевания. Изобретение также относится к

применению фармацевтической композиции по настоящему изобретению для производства лекарственного средства для лечения заболевания у субъекта. Изобретение также относится к способу лечения заболевания у субъекта, где терапевтически эффективное количество фармацевтической композиции по изобретению вводится указанному субъекту, страдающему указанным заболеванием.

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

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

В предпочтительном варианте осуществления у субъекта диагностировано заболевание. Предпочтительно у субъекта диагностировано заболевание, выбранное из группы, состоящей из вирусных инфекций, бактериальных инфекций, онкологических заболеваний, метаболических заболеваний или расстройств, сердечно-сосудистых заболеваний или расстройств, воспалительных заболеваний или расстройств, нарушений накопления железа, старения и нейродегенеративных заболеваний или расстройств. Методы диагностики этих заболеваний хорошо известны специалисту в данной области.

Соединение по настоящему изобретению или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно вводить любым обычным способом введения. В частности, соединение или фармацевтическую композицию по изобретению можно вводить местным, энтеральным, пероральным, парентеральным, интраназальным, внутривенным, внутриартериальным, внутримышечным, внутриопухолевым, подкожным или внутриглазным способом введения и т.п.

В частности, соединение по настоящему изобретению или фармацевтическая композиция по настоящему изобретению могут быть получены для местного, энтерального, перорального, парентерального, интраназального, внутривенного, внутриартериального, внутримышечного, внутриопухолевого, подкожного или внутриглазного введения и т.п.

Предпочтительно, соединение по настоящему изобретению или фармацевтическая композиция по настоящему изобретению вводится энтеральным или парентеральным способом введения. При парентеральном введении соединение по настоящему изобретению или фармацевтическая композиция по настоящему изобретению предпочтительно вводятся внутривенным способом введения. При энтеральном введении соединение по настоящему изобретению или фармацевтическая композиция по настоящему изобретению предпочтительно вводятся пероральным способом введения.

Фармацевтическую композицию, включающую активное соединение, получают в соответствии со стандартной фармацевтической практикой (Lippincott Williams & Wilkins,

2000; Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and JC Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York), известной специалисту в данной области.

Для введения пероральным способом может быть получена в виде традиционных лекарственных форм для перорального введения, таких как таблетки, капсулы, порошки, гранулы и жидкие препараты, такие как сиропы, эликсиры и концентрированные капли. Могут использоваться нетоксичные твердые носители или разбавители, которые включают, например, фармацевтические сорта маннита, лактозы, крахмала, стеарата магния, сахарина натрия, талька, целлюлозы, глюкозы, сахарозы, карбоната магния и т.п. Для прессованных таблеток также необходимы связующие вещества, которые придают порошкообразным материалам когезионные свойства. В качестве связующих веществ могут использоваться, например, крахмал, желатин, сахара, такие как лактоза или декстроза, и природные или синтетические смолы. В таблетках также необходимы дезинтегрирующие вещества, облегчающие рассредоточение таблетки. Дезинтегрирующие вещества 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 включаются смазывающие вещества и вещества, способствующие скольжению. В качестве вещества, способствующего скольжению, чаще всего используется коллоидный диоксид кремния чаще, а в качестве смазывающих веществ чаще всего используются такие соединения, как тальк или стеариновые кислоты.

Композиция для трансдермального введения может быть получена в форме мази, крема или геля, а для облегчения проникновения могут использоваться подходящие пенетранты 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 любое из известных основ суппозитория способами, известными в данной области. Примеры таких оснований включают масло какао, полиэтиленгликоли (карбоваксы), моностеарат полиэтиленсорбитана и их смеси с другими совместимыми материалами для изменения температуры плавления или скорости растворения.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены для высвобождения активного лекарственного средства по существу сразу после введения или в любой заданный момент времени или в течение определенного периода времени после введения.

Предпочтительно, лечение соединением по настоящему изобретению или фармацевтической композицией по настоящему изобретению 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 по настоящему изобретению или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно вводить в разовой дозе или в нескольких дозах.

Предпочтительно, лечение вводится регулярно, предпочтительно от ежедневного до ежемесячного введения, более предпочтительно от ежедневного введения до введения каждые две недели, более предпочтительно от ежедневного введения и до еженедельного введения, еще более предпочтительно лечение вводится каждый день. В конкретном варианте осуществления лечение вводится несколько раз в день, предпочтительно 2 или 3 раза в день, еще более предпочтительно 3 раза в день.

Продолжительность лечения соединением по настоящему изобретению или фармацевтической композицией по настоящему 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 более предпочтительно от 1 дня до 2 недель. В конкретном варианте осуществления продолжительность лечения составляет около 1 недели. В качестве альтернативы, лечение может продолжаться, пока болезнь сохраняется.

Количество соединения по настоящему изобретению или фармацевтической композиции по настоящему изобретению для введения должно определяться стандартным методом, хорошо известным специалистам в данной области. Физиологические данные пациента (например, возраст, размер и масса тела) и способы введения должны приниматься во внимание для определения подходящей дозы и обеспечения введения пациенту терапевтически эффективного количества.

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

Форма фармацевтических композиций, способы введения и доза введения соединения по настоящему изобретению или фармацевтической композиции по настоящему изобретению может регулироваться специалистом в данной области в соответствии с типом и степенью тяжести заболевания, а также с учетом данных пациента, в частности его возраста, массы тела, пола и общего физического состояния.

Набор и применение набора

Настоящее изобретение также относится к комбинированному применению соединения по настоящему изобретению по меньшей мере с другим активным ингредиентом, предпочтительно выбранным из группы, состоящей из противовирусного средства, противоракового средства, антиапоптотического средства, противоаутофагического средства, средства, индуцирующего аутофагию, антибиотика, противопаразитарного средства, противогрибкового средства или активного соединения, предназначенной для лечения нейродегенеративных заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, заболеваний печени, старения, мышечных заболеваний или заболеваний обмена веществ, для лечения заболевания выбранного из группы, состоящей из рака, инфекционных заболеваний, в частности вирусных

заболеваний, метаболических заболеваний или расстройств, сердечно-сосудистых заболеваний или расстройств, воспалительных заболеваний, нарушений накопления железа, старения и нейродегенеративных заболеваний.

Настоящее изобретение также относится к лекарственному препарату, включающему соединение по настоящему изобретению и другой активный ингредиент, в качестве комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения, в частности для применения для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из рака, 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, другой активный ингредиент выбран из группы, состоящей из противовирусного средства, противоракового средства, противоопухолевого средства, антиаутофагического средства, средства, индуцирующего аутофагию, антибиотика, противопаразитарного средства, противогрибкового средства или молекулы, предназначенной для лечения рака, инфекционных заболеваний, в частности вирусных заболеваний, метаболических заболеваний или расстройств, сердечно-сосудистых заболеваний или расстройств, воспалительных заболеваний, расстройств накопления железа, старения и нейродегенеративных заболеваний. Предпочтительно, другой активный ингредиент представляет собой противовирусное средство.

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

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР А - ХИМИЯ

Сокращения

aq - водный

уш. с - уширенный синглет

CDCl₃ - дейтерированный хлороформ

д - дублет

DAD - диодный матричный детектор

DCM - дихлорметан (метилхлорид)

дд - дублет дублетов

ddd - дублет дублетов дублетов

DIPEA - N, N-диизопропилэтиламин

DMFA - N, N-диметилформамид

DMSO - диметилсульфоксид

дк - дублет кварплетов

дт - дублет триплетов

EtOAc - этилацетат

Et₂O - диэтиловый эфир

EtOH - этанол

г - грамм(s)

час. - час(ы)

НАТУ - гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-
тетраметилурония

HCl - соляная кислота

ЖХВД - жидкостная хроматография высокого давления

i-PrOH изопропанол

ЖХ/МС Жидкостная хроматография/масс-спектрометрия

LiOH - гидроксид лития

м - мультиплет

М - молярный

MeCN - ацетонитрил

MeOH - метиловый спирт

MgSO₄ - сульфат магния

мин. - минута(ы)

ммоль - миллимоль

МГц - Мегагерц

МС - масс-спектрометрия

N - нормальный

NaHCO₃ - бикарбонат натрия

NH₄Cl - хлорид аммония

ЯМР - Ядерный магнитный резонанс

р - пара

PDA - фотодиодная матрица

pH- -log[H⁺]

м.д. - миллионные доли

кв - квартплет

квин - квинтплет

ОФ-ЖХВД - жидкостная хроматография высокого давления с обращенной фазой

Rt - время удерживания

КТ - комнатная температура

с - синглет

т - триплет

тд - триплет дублетов

ТФУК - трифторуксусная кислота

трет - третичный

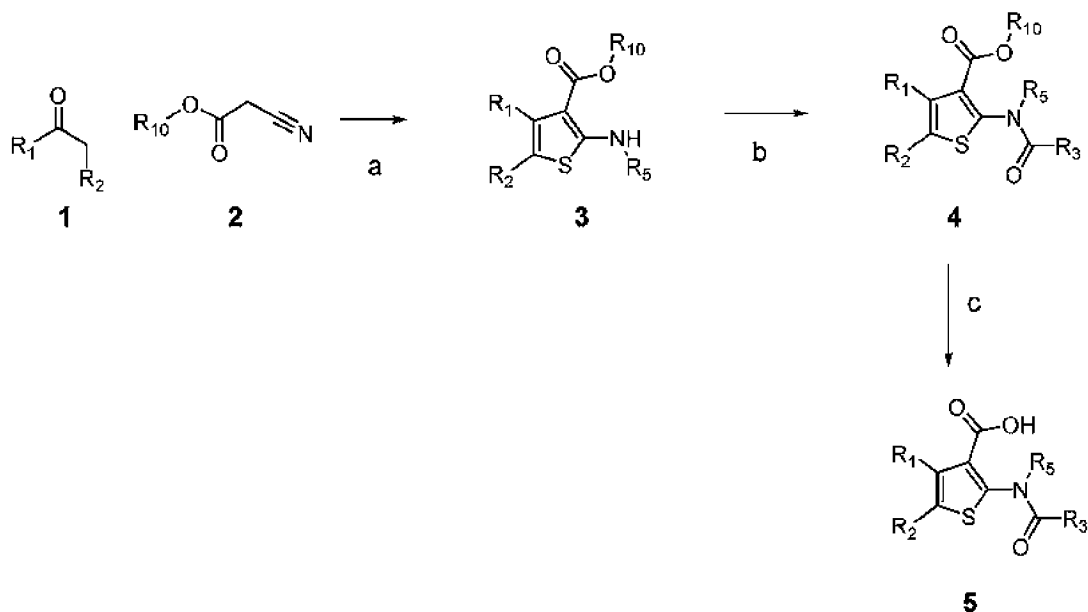
ТГФ - тетрагидрофуран

Общие схемы синтеза

Соединения по настоящему изобретению изобретения могут быть получены с использованием методов синтеза, показанных на схемах I-V. Исходные материалы являются коммерчески доступными или могут быть получены с помощью методик, описанных в данном документе, с помощью метода, описанных в научной литературе, или с помощью методик, которые хорошо известны специалисту в области органической химии. Если не указано иное, все водные растворы являются насыщенными.

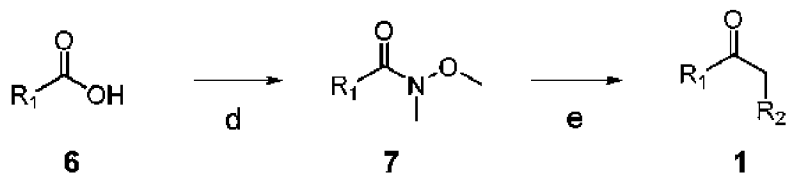
Способы получения соединений 5-бензамидотиофен-3-карбоновой кислоты по настоящему изобретению, содержащих различные замещения в положениях 4 и 5 тиофена и на бензидах, проиллюстрированы на схеме I. На схеме 1 на стадии **a** 2-аминотиофен-3-карбоксилатная структура **3** может быть коммерчески доступной или синтезируется из коммерчески доступного цианоацетата **2** и ациклических кетонов **1** в 3-компонентной реакции с использованием серы и подходящего основания. Эту реакцию, называемую реакцией Гевальда (Gewald) (как описано в Ber., **1966**, 99, 94-100), можно проводить, используя, например, одну из методик, описанных в примере № 1, или способами, известными специалисту в данной области (например, Eur. J. Med. Chem., **2016**, 123, 31-47) для получения соединений на основе 2-аминотиофен-3-карбоксилата **3**. 2-Аминотиофены **3** могут подвергаться взаимодействию с замещенным бензоилхлоридом, как описано на схеме I (стадия **b**) с использованием условий, которые описаны в примере № 1, или способами, известными специалисту в данной области (например, J. Med. Chem., **2013**, 56(24), 10118-10131), с получением 2-(бензамидо)тиофен-3-карбоксилатных производных **4**. Ацилхлориды могут быть коммерчески доступными или синтезироваться способами, известными специалисту в данной области (например, J. Med. Chem., **2016**, 59(13), 6201. На схеме I на стадия **c** сложный эфир 2-(бензамидо)тиофен-3-карбоксилатных производных **4** может подвергаться гидролизу до 2-(бензамидо)тиофен-3-карбоновых кислот **5** с использованием условий, которые описаны в примере № 1, или способами, известными специалисту в данной области (например, J. Med. Chem., **2013**, 56(24), 10118-10131).

Схема I:



Способы получения ациклических кетонов **1**, используемые на стадии **a** схемы I, проиллюстрированы на схеме II. На стадии **d** схемы II амид Вайнреба (Weinreb) **7** можно синтезировать из коммерчески доступной карбоновой кислоты **6**, используя, например, одну из методик, описанных в получении № 1, или способами, известными специалисту в данной области (например, *Organic Letters*, **2012**, 14, 5518-5521). Ациклические кетоны **1** могут быть синтезированы из амида Вайнреба **7** с использованием условий, которые описаны в получении № 1, или способами, известными специалисту в данной области (например, *Synthesis*, **2018**, 50, 4949-4957).

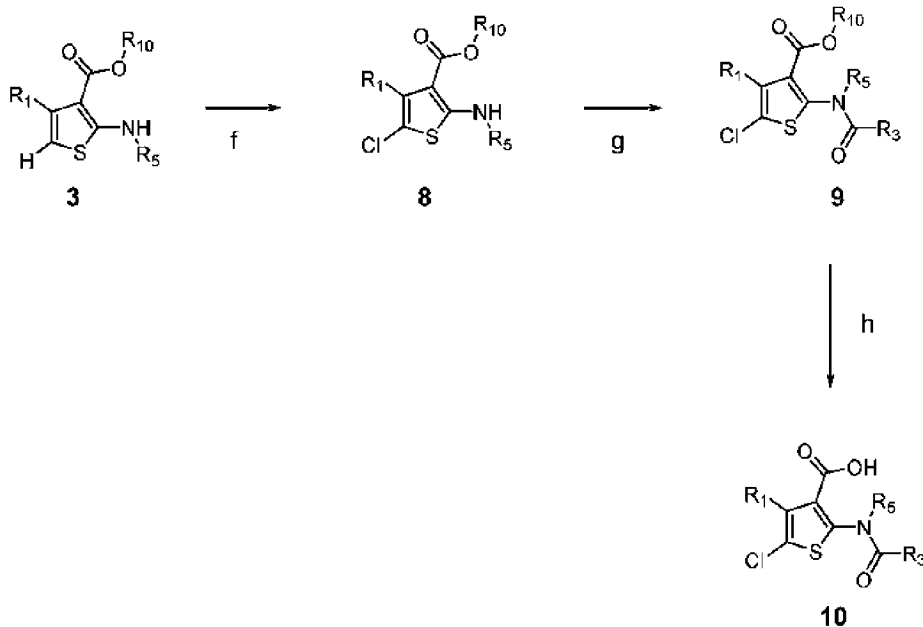
Схема II:



Способы получения соединений 2-бензамидо-5-хлортиофен-3-карбоновой кислоты **10** по настоящему изобретению, содержащих различные замещения в положении **4** тиофена и на бензамидах, проиллюстрированы на схемах III и IV. На стадии **f** схемы III 2-амино-5-хлортиофен-3-карбоксилатные соединения **8** могут быть синтезированы из 2-аминотиофен-3-карбоксилатных производных **3**, которые являются коммерчески доступными или получены циклизацией Гевальда, описанной на стадии **a** схемы I с использованием, например, методики, описанной в примере № 3, или способами, известными специалисту в данной области (например, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **2008**, 45, 201-207). 2-Аминотиофены **8** могут подвергаться взаимодействию с замещенным бензоилхлоридом, как описано на стадии **g** схемы III, с использованием условий, которые описаны в примере № 1, или способами, известными специалисту в данной области (например, *J. Med. Chem.*, **2013**, 56(24), 10118-10131) для получения производных 2-(бензамидо)-5-хлортиофен-3-карбоксилата **9**. На стадии **h** схемы III сложный эфир 2-

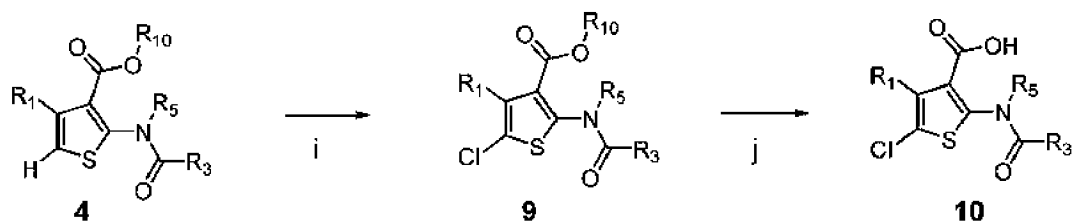
(бензамидо)-5-хлортиофен-3-карбоксилатных производных **9** может подвергаться гидролизу до 2-(бензамидо)-5-хлортиофен-3-карбоновых кислот **10** с использованием условий, которые описаны в примере № 1, или способами, известными специалисту в данной области (например, J. Med. Chem., **2013**, 56(24), 10118-10131).

Схема III:



Альтернативные способы получения соединений 2-бензамидо-5-хлортиофен-3-карбоновой кислоты **10** по настоящему изобретению, содержащих различные замещения в положении 4 тиофена и на бензамидах, проиллюстрированы на схеме IV. На стадии i схемы IV 2-(бензамидо)-5-хлортиофен-3-карбоксилатные соединения **9** могут быть синтезированы из 2-(бензамидо)тиофен-3-карбоксилатных производных **4**, полученных как описано на стадии b схемы I ($R^1=H$), с использованием условий, которые описаны в примере № 5.

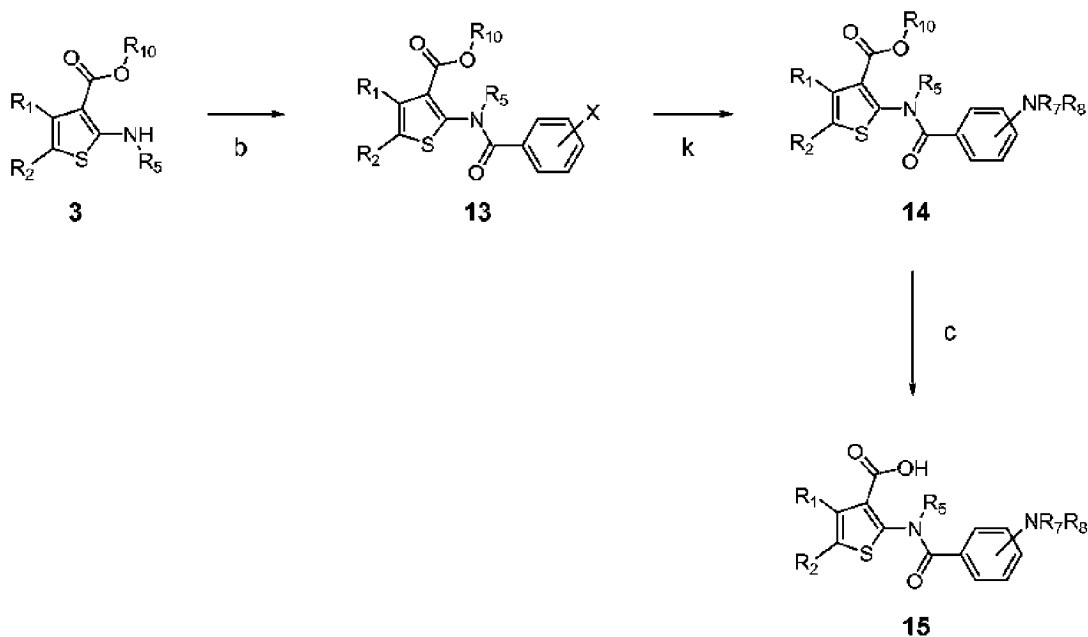
Схема IV:



Соединения общей структуры **4** далее могут подвергаться модификации в процессе синтеза, как описано на схеме V. 2-Аминотиофены **3** могут подвергаться взаимодействию с галогенбензоилхлоридом, как описано на стадии b схемы V, используя, например, условия, аналогичные описанным на стадии b схемы I. На стадии k схемы V 4-галогенбензамид **13** может подвергаться взаимодействию с амином, как описано, например, в примере № 9 и примере № 72, или способами, известными специалисту в данной области (например, J. Med. Chem., **2016**, 59, 3489-3498). На стадии c схемы V сложный эфир 2-(4-аминобензамидо)тиофен-3-карбоксилатных производных **14** может

подвергаться гидролизу до 2-(4-аминобензамидо)тиофен-3-карбоновых кислот **15** с использованием условий, которые описаны в примере № 1, или способами, известными специалисту в данной области (например, J. Med. Chem., **2013**, 56(24), 10118-10131).

Схема V:



Методы анализа

Все данные ^1H ЯМР получены на Bruker Avance 400 МГц, снабженном 5 мм датчиком QNP, или Bruker Avance III 400 МГц, снабженном 5 мм датчиком BBFO Plus, и химические сдвиги приведены в частях на миллион (м.д.). Данные ЖХ/МС относятся к условиям ЖХ/МС, соответствующим методу, представленному в таблице 1. Данные ЖХВД относятся к условиям, соответствующим методу, представленному в таблице 1.

Таблица 1. Методы анализа ЖХ/МС и хиральной сверхкритической флюидной хроматографии (SFC)

Метод	Условия
A	Условия ЖХ/МС анализа: колонка Acquity UPLC BEH Shield RP188 1,7 мкм 100 × 2,1 мм плюс защитный картридж, выдерживается при 40°C; подвижная фаза: MeCN в воде (с 10 mM бикарбоната аммония), от 5% до 95% в течение 6 мин.; объемная скорость потока: 0,5 мл/мин.; длина волны: 210-400 нм DAD; Waters DAD+Waters SQD2, одноквадрупольная СВЭЖХ-МС

В	Условия ЖХ/МС анализа: колонка Acquity UPLC HSS C18 1,8 мкм, 100 × 2,1 мм плюс защитный картридж, выдерживается при 40°C; подвижная фаза: MeCN (0,1% муравьиной кислоты) в воде (0,1% муравьиной кислоты), от 5% до 95% в течение 6 мин.; объемная скорость потока: 0,5 мл/мин.; длина волны: 210-400 нм DAD; Waters DAD+Waters SQD2, одноквадрупольная СВЭЖХ-МС
С	Условия ЖХ/МС анализа: колонка Acquity UPLC HSS C18 1,8 мкм, 100 × 2,1 мм плюс защитный картридж, выдерживается при темп.; подвижная фаза: MeCN (0,1% муравьиной кислоты) в воде (0,1% муравьиной кислоты), от 5% до 95% в течение 8 мин.; объемная скорость потока: 0,4 мл/мин.; длина волны: 210-400 нм DAD; Waters DAD+Waters SQD2, одноквадрупольная СВЭЖХ-МС
Д	Условия ЖХ/МС анализа: колонка Acquity UPLC BEH Shield RP18 1,7 мкм, 100 × 2,1 мм плюс защитный картридж, выдерживается при темп.; подвижная фаза: MeCN в воде (с 10 mM бикарбоната аммония), от 5% до 95% в течение 8 мин.; объемная скорость потока: 0,4 мл/мин.; длина волны: 210-400 нм DAD; Waters DAD+Waters SQD2, одноквадрупольная СВЭЖХ-МС
Е	Условия ЖХ/МС анализа: колонка ACQUITY UPLC BEH C ₁₈ 1,7 мкм, 100 × 2,1 мм, выдерживается при 40°C; подвижная фаза: MeCN (0,1% муравьиной кислоты) в воде (0,1% муравьиной кислоты), от 5% до 95% в течение 8 мин.; объемная скорость потока: 0,4 мл/мин.; длина волны: 200-500 нм DAD; Acquity i-Class (четвертичный насос/PDA детектор) + масс-спектрометр Quattro Micro
Ф	Условия анализа хиральной SFC: колонка LUX Cellulose-3 5 мкм, 4,6 × 250 мм, 120 бар, выдерживается при 40°C; подвижная фаза: 35/65 MeOH (0,1% DEA)/CO ₂ в течение 5 мин.; объемная скорость потока: 5,0 мл/мин.
Г	Условия анализа хиральной SFC: колонка LUX Cellulose-3 5 мкм, 4,6 × 250 мм, 120 бар, выдерживается при 40°C; подвижная фаза: 40/60 MeOH (0,1% DEA)/CO ₂ в течение 7 мин.; объемная скорость потока: 5,0 мл/мин.
Н	Условия хиральной SFC: колонка YMC Amylose-C 5 мкм, 4,6 × 250 мм, 120 бар, выдерживается при 40°C; подвижная фаза: 30/70 IPA (0,1% DEA)/CO ₂ ; объемная скорость потока: 5,0 мл/мин.

Методы очистки

В общих методиках синтеза промежуточные и целевые соединения могут

очищаться любым методом или комбинацией методов, известных специалисту в данной области техники. Некоторые примеры методов включают, но без ограничения, **флэш-хроматографию** с твердой фазой (т.е. силикагелем, оксидом алюминия и т.д.) и растворителем (или комбинацией растворителей, например гептаном, EtOAc, ДХМ, MeOH, MeCN, водой и т.д.), который элюирует целевые соединения; очистку с помощью **ОФ-ЖХВД**, которую выполняют с использованием системы Agilent Technologies 1260 Infinity и масс-спектрометра Agilent 6120 series Single Quadrupole (некоторые примеры, но без ограничения, см. в таблице 2); **перекристаллизацию** из подходящего растворителя (т.е. MeOH, EtOH, i-PrOH, EtOAc, толуола и т.д.) или комбинации растворителей (т.е. EtOAc/гептан, EtOAc/MeOH и т.д.); **осаждение** из комбинации растворителей (т.е. ДМФА/вода, ДМСО/ДХМ, EtOAc/гептан, и т.д.); **растирание** с подходящим растворителем (т.е. EtOAc, ДХМ, MeCN, MeOH, EtOH, i-PrOH, n-PrOH и т.д.); **экстракцию** растворением соединения в жидкости и промывание подходящей несмешивающейся жидкостью (т.е. ДХМ/вода, EtOAc/вода, ДХМ/насыщенный раствор NaHCO₃, EtOAc/насыщенный раствор NaHCO₃, ДХМ/10% водная HCl, EtOAc/10% водная HCl и т.д.); **дистилляцию** (т.е. простая, фракционная, Kugelrohr и т.д.). Описание этих методов можно найти в следующих публикациях: 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. Методы очистки с помощью ОФ-ЖХВД

Метод	Условия
A	Условия очистки ОФ-ЖХВД: колонка Waters Xbridge Phenyl 10 мкм, 100 × 19 мм; подвижная фаза: MeOH в воде (0,1% бикарбоната аммония); объемная скорость потока: 20 мл/мин.; длина волны: 210-400 нм DAD. Образец вводят в ДМСО, 23 мин., нелинейный градиент, от 5% до 100% MeOH, центрированный на конкретном сфокусированном градиенте
B	Условия очистки ОФ-ЖХВД: колонка XSELECT CSH Prep C18 5 мкм, 19 × 250 мм; подвижная фаза: MeCN в воде (0,1% муравьиной кислоты); объемная скорость потока: 20 мл/мин.; длина волны: 210-260 нм DAD. Образец вводят в ДМСО (+ необязательно муравьиная кислота и вода), 22 мин., нелинейный градиент, от 10% до 95% MeCN, центрированный на конкретном сфокусированном градиенте

Очистка хиральной SFC проводится в условиях SFC, соответствующих методу, описанному в таблице 3.

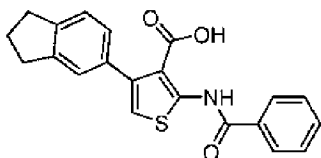
Таблица 3. Методы очистки хиральной SFC

Метод	Условия
А	Условия очистки хиральной SFC: колонка: LUX Cellulose-3 5 мкм, 10 × 250 мм, 120 бар, 40°C; подвижная фаза: 35/65 MeOH (0,1% DEA)/CO ₂ ; объемная скорость потока: 15 мл/мин.

Получение и примеры

Все исходные материалы являются коммерчески доступными от Sigma-Aldrich (включая Fluka и Discovery CPR) или Acros, если после химического названия вещества не указано иное. Названия реагентов/химических веществ даны в соответствии с названием на коммерческой емкости или соответствии с номенклатурой IUPAC или ChemDraw 16.0. Конкретные условия и реагенты, указанные в настоящем документе, не должны рассматриваться как ограничивающие сферу применения изобретения и представлены только в иллюстративных целях.

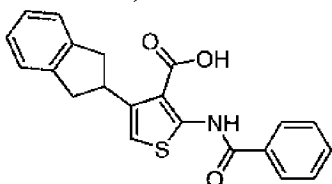
Пример № 1. 2-Бензамидо-4-индан-5-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 3)



К раствору 5-ацетилиндана (CAS: 4228-10-8, 1,00 г, 6,24 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляют этилцианоацетат (CAS: 105-56-6, 0,66 мл, 6,24 ммоль), серу (CAS: 7704-34-9, 200 мг, 6,24 ммоль) и морфолин (CAS: 110-91-8, 1,6 мл, 18,7 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 80°C и выдерживают при указанной температуре в течение 18 часов, а затем смеси дают возможность охладиться до КТ. Летучие растворители удаляют при пониженном давлении и остаток очищают между EtOAc и насыщенным раствором соли. Две фазы разделяют. Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над MgSO₄ и растворитель удаляют при пониженном давлении. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле (элюирование: 0-40% EtOAc в изогексане) приводит к получению *этил-2-амино-4-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)тиофен-3-карбоксилата в виде твердого вещества бледно-желтого цвета* (155 мг, выход 9%). К раствору *этил-2-амино-4-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)тиофен-3-карбоксилата* (155 мг, 0,54 ммоль) в ДХМ (7,0 мл) добавляют DIPEA (CAS: 7087-68-5, 280 мкл, 1,62 ммоль) и бензоилхлорид (CAS: 98-88-4, 75 мкл, 0,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляют ДХМ. Органическую фазу последовательно промывают 1N водным раствором HCl и насыщенным раствором соли, сушат над MgSO₄ и растворитель удаляют при пониженном давлении. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле (элюирование: 0-30% EtOAc в изогексане) приводит к получению *этил-2-бензамидо-4-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)тиофен-3-карбоксилата в виде твердого белого вещества* (211 мг, колич. выход). *Этил-2-бензамидо-4-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)тиофен-3-карбоксилат* (211 мг, 0,54 ммоль) растворяют в ТГФ (3,0 мл), MeOH (3,0 мл)

и воде (3,0 мл). К раствору добавляют моногидрат гидроксида лития (CAS: 1310-66-3, 113 мг, 2,69 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 40°C и выдерживают при указанной температуре в течение 16 часов. Смеси дают возможность охладиться до КТ и распределяют между EtOAc и 1N водным раствором HCl. Две фазы разделяют, органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над MgSO₄ и растворитель удаляют при пониженном давлении. Очистка ОФ-ЖХВД (таблица 2, метод А) приводит к получению 2-бензамидо-4-индан-5-илтиофен-3-карбоновой кислоты в виде твердого не совсем белого вещества (119 мг, выход 61%). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ=13,93 (уш. с, 1H), 8,01-7,96 (м, 2H), 7,70-7,59 (м, 3H), 7,22-7,09 (м, 4H), 6,77 (с, 1H), 2,88 (т, J=7,3 Гц, 4H), 2,09-2,01 м.д. (м, 2H). ЖХ/МС (таблица 1, метод А) R_t=2,84 мин.; МС m/z: 364 [M+H]⁺.

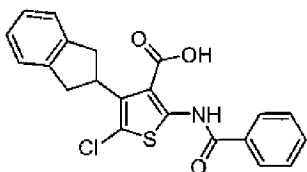
Пример № 2. 2-Бензамидо-4-индан-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 7)



К раствору 1-индан-2-илэтанон (CAS: 3982-85-3, 1,00 г, 6,24 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляют этилцианоацетат (CAS: 105-56-6, 0,66 мл, 6,24 ммоль), серу (CAS: 7704-34-9, 200 мг, 6,24 ммоль) и морфолин (CAS: 110-91-8, 1,6 мл, 18,7 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 50°C и выдерживают при указанной температуре в течение 3 часов, затем нагревают до 80°C и выдерживают при указанной температуре в течение 16 часов. Реакционной смеси дают возможность охладиться до КТ. Летучие растворители удаляют при пониженном давлении и остаток распределяют между EtOAc и насыщенным раствором соли. Две фазы разделяют. Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над MgSO₄ и растворитель удаляют при пониженном давлении. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле (элюирование: 0-40% EtOAc в изогексане) приводит к получению *этил-2-амино-4-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)тиофен-3-карбоксилата* в виде масла желтого цвета (461 мг, выход 24%). К раствору *этил-2-амино-4-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)тиофен-3-карбоксилата* (300 мг, 1,04 ммоль) в ДХМ (7,0 мл) добавляют DIPEA (CAS: 7087-68-5, 550 мкл, 3,13 ммоль) и бензоилхлорид (CAS: 98-88-4, 150 мкл, 1,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляют ДХМ. Органическую фазу последовательно промывают 1N водным раствором HCl и насыщенным раствором соли, сушат над MgSO₄ и растворитель удаляют при пониженном давлении. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле (элюирование: 0-30% EtOAc в изогексане) приводит к получению *этил-2-бензамидо-4-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)тиофен-3-карбоксилата* в виде масла желтого цвета (375 мг, выход 92%). *Этил-2-бензамидо-4-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)тиофен-3-карбоксилат* (375 мг, 0,96 ммоль) растворяют в ТГФ (3,0 мл), MeOH (3,0 мл) и воде (3,0 мл). К полученному раствору добавляют моногидрат гидроксида лития (CAS: 1310-66-3,

201 мг, 4,79 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 40°C и выдерживают при указанной температуре в течение 16 часов. Смеси дают возможность охладиться до КТ и распределяют между EtOAc и 1N водным раствором HCl. Две фазы разделяют, органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над MgSO₄ и растворитель удаляют при пониженном давлении. Очистка ОФ-ЖХВД (таблица 2, метод А) приводит к получению 2-бензамидо-4-индан-2-илтиофен-3-карбоновой кислоты в виде твердого вещества желтого цвета (33 мг, выход 10%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ=13,70 (уш. с, 1H), 12,66 (уш. с, 1H), 7,99 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,77-7,67 (м, 3H), 7,32-7,27 (м, 2H), 7,21-7,18 (м, 2H), 6,85 (с, 1H), 4,26 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,37-3,31 (м, 2H, частично закрытый пиком воды), 3,03 м.д. (дд, J=7,5, 15,7 Гц, 2H). ЖХ/МС (таблица 1, метод А) R_t=2,86 мин.; МС m/z: 364 [M+H]⁺.

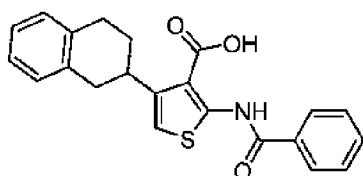
Пример № 3. 2-Бензамидо-5-хлор-4-индан-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 8)



К раствору этил-2-амино-4-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)тиофен-3-карбоксилата (синтезированному в соответствии с методикой, описанной в примере № 2, 300 мг, 1,04 ммоль) в хлороформе (5,0 мл) при -5°C добавляют N-хлорсукцинимид (CAS: 128-09-6, 167 мг, 1,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при -5 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляют ДХМ и выливают в водный раствор тиосульфата натрия (5%). Две фазы разделяют. Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над MgSO₄ и растворитель удаляют при пониженном давлении. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле (элюирование: 0-20% EtOAc в изогексане) приводит к получению *этил-2-амино-5-хлор-4-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)тиофен-3-карбоксилата* в виде твердого вещества пурпурного цвета (130 мг, выход 39%). К раствору этил- 2-амино-5-хлор-4-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)тиофен-3-карбоксилата (130 мг, 0,40 ммоль) в ДХМ (5,0 мл) добавляют DIPEA (CAS: 7087-68-5, 210 мкл, 1,21 ммоль) и бензоилхлорид (CAS: 98-88-4, 70 мкл, 0,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляют ДХМ. Органическую фазу последовательно промывают 1N водным раствором HCl и насыщенным раствором соли, сушат над MgSO₄ и растворитель удаляют при пониженном давлении. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле (элюирование: 0-30% EtOAc в изогексане) приводит к получению *этил-2-бензамидо-5-хлор-4-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)тиофен-3-карбоксилата* в виде масла желтого цвета (170 мг, выход 99%). Этил-2-бензамидо-5-хлор-4-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (160 мг, 0,38 ммоль) растворяют в ТГФ (3,0 мл), MeOH (3,0 мл) и воде (3,0 мл). К раствору добавляют моногидрат гидроксида лития (CAS: 1310-66-3, 79 мг, 1,88 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 35°C и выдерживают при указанной температуре в течение 16 часов. Смеси дают возможность охладиться до КТ и

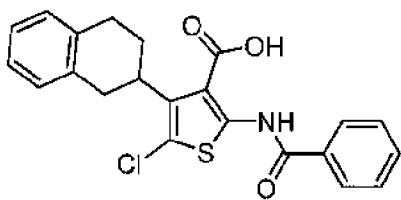
распределяют между EtOAc и 1N водным раствором HCl. Две фазы разделяют, органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над MgSO₄ и растворитель удаляют при пониженном давлении. Очистка ОФ-ЖХВД (таблица 2, метод А) приводит к получению *2-бензамидо-5-хлор-4-индан-2-илтиофен-3-карбоновой кислоты* в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (30 мг, выход 20%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ=13,95 (уш. с, 1H), 8,01-7,96 (м, 2H), 7,74-7,59 (м, 3H), 7,32-7,19 (м, 4H), 7,06 (уш. с, 1H), 4,55 (тт, J=9,7 Гц, 1H), 3,51 (дд, J=10,4, 15,1 Гц, 2H), 3,10 м.д. (дд, J=9,4, 15,2 Гц, 2H). ЖХ/МС (таблица 1, метод А) R_t=3,06 мин.; МС m/z: 398 [M+H]⁺.

Пример № 4. 2-Бензамидо-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 16)



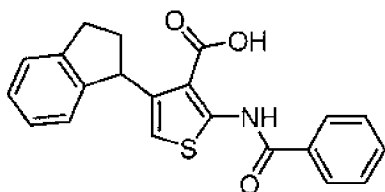
К раствору этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилата (получение № 1, 1,56 г, 5,18 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляют DIPEA (CAS: 7087-68-5, 2,7 мл, 15,5 ммоль) и бензоилхлорид (CAS: 98-88-4, 0,90 мл, 7,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляют ДХМ. Органическую фазу последовательно промывают 1N водным раствором HCl и насыщенным раствором соли, сушат над MgSO₄ и растворитель удаляют при пониженном давлении. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле (элюирование: 0-20% EtOAc в изогексане) приводит к получению *этил-2-бензамидо-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилата* в виде твердого белого вещества (1,10 г, выход 55%). Этил-2-бензамидо-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (300 мг, 0,74 ммоль) растворяют в ТГФ (3,0 мл), MeOH (3,0 мл) и воде (3,0 мл). К раствору добавляют моногидрат гидроксида лития (CAS: 1310-66-3, 155 мг, 3,70 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 35°C и выдерживают при указанной температуре в течение 16 часов. Смеси дают возможность охладиться до КТ. Реакционную смесь распределяют между EtOAc и 1N водным раствором HCl и две фазы разделяют. Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над MgSO₄ и растворитель удаляют при пониженном давлении. Очистка ОФ-ЖХВД (таблица 2, метод А) приводит к получению *2-бензамидо-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновой кислоты* в виде твердого белого вещества (146 мг, выход 52%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ=13,66 (уш. с, 1H), 12,63 (с, 1H), 7,99 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,78-7,66 (м, 3H), 7,18-7,12 (м, 4H), 6,87 (с, 1H), 3,71-3,62 (м, 1H), 3,13 (дд, J=3,5, 16,0 Гц, 1H), 2,96-2,77 (м, 3H), 2,22-2,14 (м, 1H), 1,90-1,79 м.д. (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод А) R_t=2,93 мин.; МС m/z: 378 [M+H]⁺.

Пример № 5. 2-Бензамидо-5-хлор-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 17)



К раствору этил-2-бензамидо-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилата (полученного как описано в примере № 4, 300 мг, 0,74 ммоль) в хлороформе (10,0 мл) добавляют N-хлорсукцинимид (CAS: 128-09-6, 119 мг, 0,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 16 часов. Добавляют еще одну порцию N-хлорсукцинимид (197 мг, 1,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 6 часов, затем нагревают до 60°C и выдерживают при указанной температуре в течение 24 часов. Реакционной смеси дают возможность охладиться до КТ. Реакционную смесь распределяют между ДХМ и водным раствором тиосульфата натрия (5%). Две фазы разделяют. Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над MgSO_4 и растворитель удаляют при пониженном давлении. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле (элюирование: 0-25% EtOAc в изогексане) приводит к получению *этил-2-бензамидо-5-хлор-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилата* в виде масла желтого цвета (325 мг, колич. выход). Этил-2-бензамидо-5-хлор-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (305 мг, 0,69 ммоль) растворяют в ТГФ (3,0 мл), MeOH (3,0 мл) и воде (3,0 мл). К полученному раствору добавляют моногидрат гидроксида лития (CAS: 1310-66-3, 145 мг, 3,47 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 40°C и выдерживают при указанной температуре в течение 16 часов. Смеси дают возможность охладиться до КТ и распределяют между EtOAc и 1N водным раствором HCl . Две фазы разделяют и органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над MgSO_4 и растворитель удаляют при пониженном давлении. Очистка ОФ-ЖХВД (таблица 2, метод А) приводит к получению *2-бензамидо-5-хлор-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновой кислоты* в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (74 мг, выход 26%). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): $\delta=14,00$ (уш. с, 1H), 12,48 (с, 1H), 7,95-7,92 (м, 2H), 7,74-7,70 (м, 1H), 7,65 (дд, $J=7,4$, 7,4 Гц, 2H), 7,15-7,09 (м, 4H), 4,00-3,91 (м, 1H), 3,41-3,33 (м, 1H, частично закрыт пиком воды), 2,93-2,81 (м, 3H), 2,50-2,41 (м, 1H), 1,95-1,89 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод А) $R_t=3,10$ мин.; МС m/z : 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

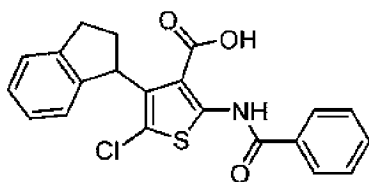
Пример № 6. 2-Бензамидо-4-индан-1-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 19)



Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой,

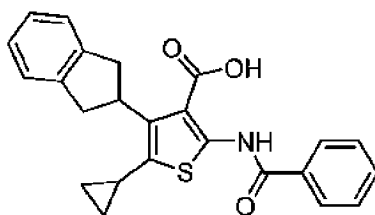
описанной в примере № 2, используя 1-(2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)этанон (CAS: 703-77-5) в качестве исходного вещества, (твердое не совсем белое вещество, выход 6%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =12,61 (уш. с, 1H), 7,95 (д, J =7,1 Гц, 2H), 7,74-7,67 (м, 1H), 7,64 (дд, J =7,3, 7,3 Гц, 2H), 7,29 (д, J =6,6 Гц, 1H), 7,20-7,09 (м, 3H), 6,27 (с, 1H), 5,03 (дд, J =7,2, 7,2 Гц, 1H), 2,98-2,80 (м, 2H), 2,53-2,47 (м, 1H, частично закрыт пиком ДМСО), 2,05-1,94 (м, 1H), один протон, способный подвергаться замещению, не визуализирован. ЖХ/МС (таблица 1, метод А) R_t =2,90 мин.; МС m/z : 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 7. 2-Бензамидо-5-хлор-4-индан-1-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 49)



Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 5, используя этил-2-бензамидо-4-(2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)тиофен-3-карбоксилат (полученный как описано в примере № 6) в качестве исходного вещества, (твердое не совсем белое вещество, выход 1%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,64 (уш. с, 1H), 7,99 (д, J =7,4 Гц, 2H), 7,78-7,65 (м, 3H), 7,30 (д, J =7,0 Гц, 1H), 7,21-7,09 (м, 3H), 6,90 (уш. с, 1H), 3,14-2,95 (м, 2H), 2,51-2,29 (м, 2H), один протон закрыт пиком воды. ЖХ/МС (таблица 1, метод А) R_t =3,08 мин.; МС m/z : 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

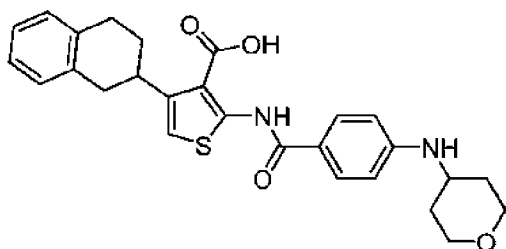
Пример № 8. 2-Бензамидо-5-циклопропил-4-индан-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 51)



К раствору этил-2-бензамидо-4-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)тиофен-3-карбоксилата (полученного как описано в примере № 2, 500 мг, 1,28 ммоль) в хлороформе (10,0 мл) добавляют N-бромсукцинимид (CAS: 128-08-5, 455 мг, 2,55 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 60°C и выдерживают при указанной температуре в течение 1 часа, а затем дают возможность охладиться до КТ. Реакционную смесь разбавляют ДХМ. Органическую фазу последовательно промывают 1N водным раствором тиосульфата натрия и насыщенным раствором соли, сушат над MgSO_4 и удаляют растворитель при пониженном давлении. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле (элюирование: 0-25% EtOAc в изогексане) приводит к получению *этил-2-бензамидо-5-бromo-4-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)тиофен-3-карбоксилата* в виде твердого вещества оранжевого цвета (283 мг, 47%). Остаток растворяют в 1,4-диоксане (4,0 мл) и воде (1,0

мл) и затем добавляют циклопропилтрифторборат калия (CAS: 1065010-87-8, 147 мг, 1,20 ммоль) и Cs_2CO_3 (CAS: 534-17-8, 392 мг, 1,20 ммоль). Смесь дегазируют азотом в течение 5 минут, затем добавляют RuPhos Pd G2 (CAS: 1375325-68-0, 93 мг, 0,12 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 95°C и выдерживают при указанной температуре в течение 20 часов. Реакционной смеси дают возможность охладиться до КТ, смесь разбавляют EtOAc и промывают насыщенным раствором соли. Органическую фазу сушат над MgSO_4 и растворитель удаляют при пониженном давлении. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле (элюирование: 0-25% EtOAc в изогексане) приводит к получению *этил-2-бензамидо-5-циклопропил-4-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)тиофен-3-карбоксилата* в виде масла бледно-желтого цвета (240 мг, выход 92%, чистота ~70%). Остаток растворяют в ТГФ (3,0 мл), MeOH (3,0 мл) и воде (3,0 мл). К полученному раствору добавляют моногидрат гидроксида лития (CAS: 1310-66-3, 117 мг, 2,78 ммоль), реакцию смесь нагревают до 40°C и выдерживают при указанной температуре в течение ночи. Смеси дают возможность охладиться до КТ. Реакционную смесь разбавляют EtOAc и 1N водным раствором HCl. Две фазы разделяют и органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над MgSO_4 и растворитель удаляют при пониженном давлении. Очистка ОФ-ЖХВД (таблица 2, метод В) приводит к получению *2-бензамидо-5-циклопропил-4-индан-2-илтиофен-3-карбоновой кислоты* в виде твердого не совсем белого вещества (70 мг, выход 31%). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ =13,56 (уш. с, 1H), 12,64 (с, 1H), 7,96 (д, J =7,3 Гц, 2H), 7,76-7,64 (м, 3H), 7,31-7,18 (м, 4H), 4,57-4,45 (м, 1H), 3,48 (дд, J =10,5, 15,1 Гц, 2H), 3,24-3,11 (м, 2H), 2,10-2,02 (м, 1H), 1,05-0,98 (м, 2H), 0,77-0,70 (м, 2H). ЖХ/МС (таблица 1, метод А) R_t =3,12 мин.; МС m/z : 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

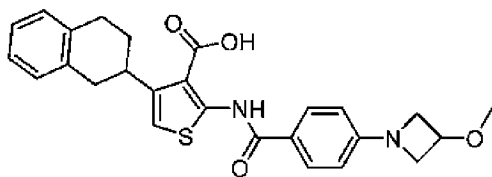
Пример № 9. 2-[[4-(Тетрагидропиран-4-иламино)бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 52)



Этил-2-(4-бромбензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 2, 300 мг, 0,62 ммоль), 4-аминотетрагидропиран (CAS: 38041-19-9, 94 мг, 0,93 ммоль), RuPhos Pd G2 (CAS: 1375325-68-0, 96 мг, 0,12 ммоль) и Cs_2CO_3 (CAS: 534-17-8, 303 мг, 0,93 ммоль) суспендируют в 1,4-диоксане (5,0 мл). Реакционную смесь дегазируют азотом в течение 5 минут. Реакционную смесь нагревают до 70°C и выдерживают при указанной температуре в течение 20 часов, а затем дают смеси охладиться до КТ. Реакционную смесь разбавляют EtOAc и последовательно промывают водой и насыщенным раствором соли. Органическую фазу сушат над MgSO_4 и растворитель удаляют при пониженном давлении. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле (элюирование: 0-60% EtOAc в изогексане) приводит к получению *этил-2-(4-*

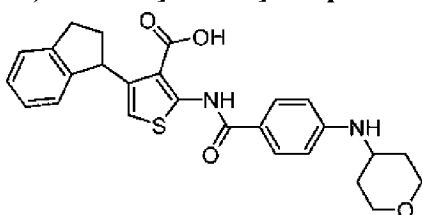
((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)бензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета (240 мг, выход 77%). Этил-2-(4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)бензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (240 мг, 0,48 ммоль) растворяют в ТГФ (3,0 мл), MeOH (3,0 мл) и воде (2,4 мл). Добавляют моногидрат гидроксида лития (CAS: 1310-66-3, 100 мг, 2,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 40°C в течение ночи. Смеси дают возможность охладиться до КТ и затем смесь разбавляют EtOAc. Реакционную смесь последовательно промывают 1N водным раствором HCl и насыщенным раствором соли. Органическую фазу сушат над MgSO₄ и растворитель удаляют при пониженном давлении. Очистка ОФ-ЖХВД (таблица 2, метод А) приводит к получению 2-[[4-(тетрагидропиран-4-иламино)бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновой кислоты в виде твердого не совсем белого вещества (70 мг, выход 31%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ=13,71 (уш. с, 1H), 7,69 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,23 (уш. с, 1H), 7,12-7,07 (м, 4H), 6,73 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,58 (с, 1H), 6,47 (д, J=7,5 Гц, 1H), 3,92-3,85 (м, 2H), 3,79 (т, J=10,5 Гц, 1H), 3,62-3,53 (м, 1H), 3,44 (дт, J=2,0, 11,5 Гц, 2H), 3,09 (дд, J=4,0, 16,2 Гц, 1H), 2,90-2,67 (м, 3H), 2,14-2,09 (м, 1H), 1,89 (д, J=12,4 Гц, 2H), 1,83-1,70 (м, 1H), 1,47-1,36 (м, 2H). ЖХ/МС (таблица 1, метод В) R_t=3,76 мин.; МС m/z: 477 [M+H]⁺.

Пример № 10. 2-[[4-(3-Метоксизетидин-1-ил)бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 53)



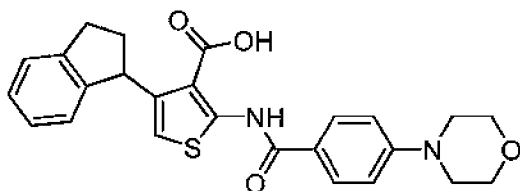
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 9, используя этил-2-(4-бромбензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 2) и гидрохлорид 3-метоксизетидина (CAS: 148644-09-1) в качестве исходных веществ, (твердое вещество бледно-желтого цвета, выход 16%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ=12,86 (уш. с, 1H), 7,77 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,14-7,09 (м, 4H), 6,70 (с, 1H), 6,56 (д, J=8,9 Гц, 2H), 4,41-4,34 (м, 1H), 4,18-4,14 (м, 2H), 3,77 (дд, J=4,0, 8,9 Гц, 2H), 3,70-3,65 (м, 1H), 3,28 (с, 3H), 3,09 (дд, J=4,4, 16,0 Гц, 1H), 2,91-2,84 (м, 2H), 2,76 (дд, J=11,2, 16,2 Гц, 1H), 2,18-2,09 (м, 1H), 1,84-1,72 (м, 1H), один протон, способный подвергаться замещению, не визуализирован. ЖХ/МС (таблица 1, метод В) R_t=3,86 мин.; МС m/z: 463 [M+H]⁺.

Пример № 11. 4-Индан-1-ил-2-[[4-(тетрагидропиран-4-иламино)бензоил]амино]тиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 55)



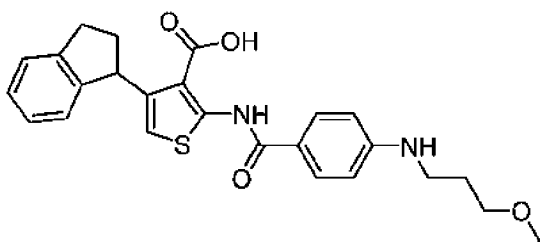
К раствору этил-2-амино-4-(2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)тиофен-3-карбоксилата (полученного как описано в примере № 6, 2,00 г, 6,96 ммоль) в ДХМ (50,0 мл) добавляют DIPEA (CAS:7087-68-5, 1,6 мл, 9,05 ммоль) и 4-бромбензоилхлорид (CAS: 586-75-4, 2,00 г, 9,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение ночи. Полученную смесь разбавляют ДХМ и а 2N водным раствором HCl и насыщенным раствором соли. Органическую фазу сушат над MgSO₄ и растворитель удаляют при пониженном давлении. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле (элюирование: 0-30% EtOAc в изогексане) приводит к получению *этил-2-(4-бромбензамидо)-4-(2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)тиофен-3-карбоксилата* в виде твердого вещества желтого цвета (2,45 г, выход 74%). Указанное в заголовке соединение затем синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 9, используя этил-2-(4-бромбензамидо)-4-(2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)тиофен-3-карбоксилат и 4-аминотетрагидропиран (CAS: 38041-19-9) в качестве исходных веществ, (твердое не совсем белое вещество, выход 29%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ=13,52 (уш. с, 1H), 12,42 (с, 1H), 7,68 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,30 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,22-7,10 (м, 3H), 6,76 (д, J=8,9 Гц, 2H), 6,58 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,17 (с, 1H), 5,03 (т, J=7,1 Гц, 1H), 3,89 (тд, J=3,3, 11,7 Гц, 2H), 3,65-3,54 (м, 1H), 3,45 (дт, J=1,7, 11,5 Гц, 2H), 2,99-2,82 (м, 2H), 2,50-2,45 (м, 1H, частично закрыт пиком ДМСО), 2,05-1,88 (м, 3H), 1,49-1,37 (м, 2H). ЖХ/МС (таблица 1, метод В) R_t=3,69 мин.; МС m/z: 463 [M+H]⁺.

Пример № 12. 4-Индан-1-ил-2-[(4-морфолинобензоил)амино]тиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 56)



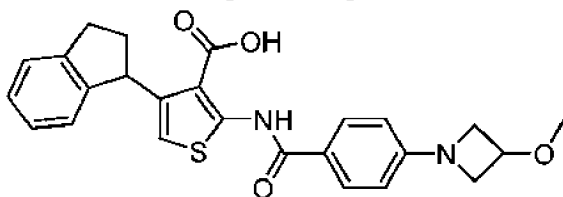
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 11, используя этил-2-амино-4-(2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)тиофен-3-карбоксилат (полученный как описано в примере № 6) и морфолин (CAS: 110-91-8) в качестве исходных веществ, (твердое не совсем белое вещество, выход 26%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ=13,49 (уш. с, 1H), 12,35 (с, 1H), 7,72 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,24-7,03 (м, 6H), 6,13 (с, 1H), 4,94 (т, J=7,3 Гц, 1H), 3,70-3,66 (м, 4H), 3,25-3,18 (м, 1H, частично закрыт пиком воды), 2,90-2,73 (м, 2H), 2,47 (с, 4H), 1,97-1,87 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод А) R_t=3,03 мин.; МС m/z: 449 [M+H]⁺.

Пример № 13. 4-Индан-1-ил-2-[[4-(3-метоксиргориламино)бензоил]амино]тиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 57)



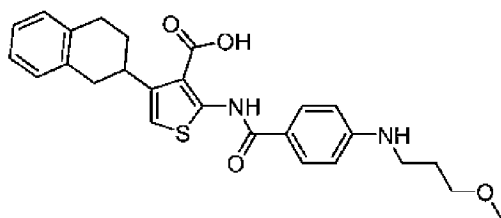
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 11, используя этил-2-амино-4-(2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)тиофен-3-карбоксилат (полученный как описано в примере № 6) и 3-метоксипропан-1-амин (CAS: 5332-73-0) в качестве исходных веществ, (твердое вещество желтого цвета, выход 30%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,55 (уш. с, 1H), 12,46 (с, 1H), 7,69 (д, J =8,9 Гц, 2H), 7,30 (д, J =6,7 Гц, 1H), 7,22-7,11 (м, 3H), 6,70 (д, J =8,7 Гц, 2H), 6,64 (т, J =5,0 Гц, 1H), 6,16 (с, 1H), 5,04 (т, J =7,2 Гц, 1H), 3,43 (т, J =6,2 Гц, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,18 (кв, J =6,1 Гц, 2H), 2,99-2,81 (м, 2H), 2,50-2,46 (м, 1H, частично закрыт пиком ДМСО), 2,05-1,95 (м, 1H), 1,85-1,77 (м, 2H). ЖХ/МС (таблица 1, метод А) R_t =3,07 мин.; МС m/z : 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 14. 4-Индан-1-ил-2-[[4-(3-метоксизетидин-1-ил)бензоил]амино]тиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 58)



Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 11, используя этил-2-амино-4-(2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)тиофен-3-карбоксилат (полученный как описано в примере № 6) и гидрохлорид 3-метоксизетидина (CAS: 148644-09-1) в качестве исходных веществ, (твердое вещество желтого цвета, выход 29%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =14,04 (уш. с, 1H), 7,79 (д, J =8,8 Гц, 2H), 7,32-7,11 (м, 5H), 6,54 (д, J =8,9 Гц, 2H), 6,11 (с, 1H), 5,31 (т, J =7,5 Гц, 1H), 4,40-4,34 (м, 1H), 4,15 (дд, J =6,5, 8,4 Гц, 2H), 3,75 (дд, J =3,8, 8,8 Гц, 2H), 3,28 (с, 3H), 2,98-2,80 (м, 2H), 2,50-2,45 (м, 1H, частично закрыт пиком ДМСО), 2,03-1,93 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод В) R_t =3,82 мин.; МС m/z : 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

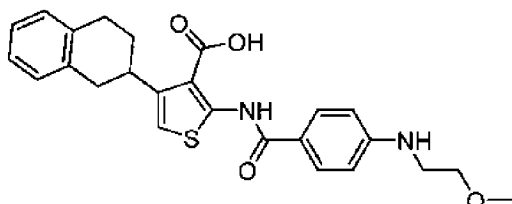
Пример № 15. 2-[[4-(3-Метоксипропиламино)бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 64)



Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 9, используя этил-2-(4-бромбензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 2) и 3-метоксипропан-1-

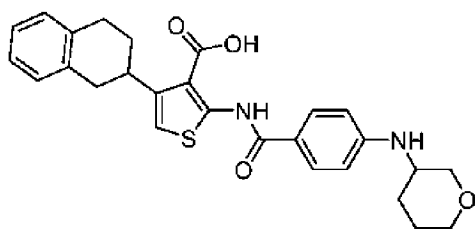
амин (CAS: 5332-73-0) в качестве исходных веществ, (твердое вещество бледно-желтого цвета, выход 5%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,45 (уш. с, 1H), 12,35 (с, 1H), 7,68 (д, J =8,9 Гц, 2H), 7,14-7,09 (м, 4H), 6,73-6,67 (м, 3H), 6,63 (т, J =5,4 Гц, 1H), 3,65-3,56 (м, 1H), 3,43 (т, J =6,2 Гц, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,18 (кв, J =6,3 Гц, 2H), 3,11-3,04 (м, 1H), 2,91-2,84 (м, 2H), 2,77 (дд, J =11,3, 16,4 Гц, 1H), 2,18-2,09 (м, 1H), 1,85-1,77 (м, 3H). ЖХ/МС (таблица 1, метод А) R_t =3,09 мин.; МС m/z : 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 16. 2-[[4-(2-Метоксиэтиламино)бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 65)



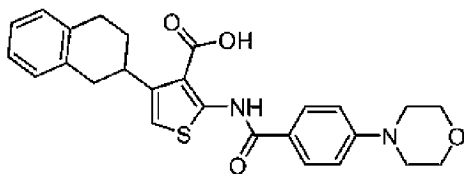
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 9, используя этил-2-(4-бромбензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 2) и 2-метоксиэтанами́н (CAS: 109-85-3) в качестве исходных веществ, (твердое вещество желтого цвета, выход 16%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,46 (уш. с, 1H), 12,44 (с, 1H), 7,68 (д, J =8,6 Гц, 2H), 7,13-7,08 (м, 4H), 6,77-6,71 (м, 3H), 6,65 (т, J =5,6 Гц, 1H), 3,67-3,57 (м, 1H), 3,52 (т, J =5,6 Гц, 2H), 3,33-3,29 (м, 5H, частично закрыт пиком воды), 3,08 (дд, J =3,4, 16,5 Гц, 1H), 2,91-2,72 (м, 3H), 2,18-2,09 (м, 1H), 1,85-1,73 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод В) R_t =3,76 мин.; МС m/z : 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 17. 2-[[4-(Тетрагидропиран-3-иламино)бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 67)

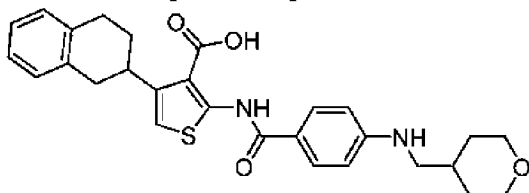


Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 9, используя этил-2-(4-бромбензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 2) и гидрохлорид тетрагидро-2Н-пиран-3-амина (CAS: 120811-32-7) в качестве исходных веществ, (твердое не совсем белое вещество, выход 3%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,48 (уш. с, 1H), 12,61 (уш. с, 1H), 7,68 (д, J =8,7 Гц, 2H), 7,13-7,09 (м, 4H), 6,77 (д, J =8,9 Гц, 2H), 6,70 (с, 1H), 6,51 (д, J =8,0 Гц, 1H), 3,87 (дд, J =2,7, 11,1 Гц, 1H), 3,75 (тд, J =3,9, 10,9 Гц, 1H), 3,64 (дд, J =10,6, 10,6 Гц, 1H), 3,55-3,37 (м, 2H), 3,21-3,04 (м, 2H), 2,91-2,71 (м, 3H), 2,17-2,09 (м, 1H), 2,05-1,96 (м, 1H), 1,84-1,46 (м, 4H). ЖХ/МС (таблица 1, метод А) R_t =3,09 мин.; МС m/z : 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

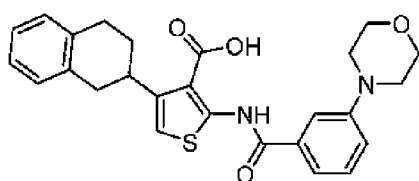
Пример № 18. 2-[(4-Морфолинобензоил)амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-

карбонов кислот (соединение № 68)

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 9, используя этил-2-(4-бромбензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 2) и морфолин (CAS: 110-91-8) в качестве исходных веществ, (твердое не совсем белое вещество, выход 22%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,51 (уш. с, 1H), 12,42 (с, 1H), 7,81 (д, J =8,8 Гц, 2H), 7,17-7,08 (м, 6H), 6,77 (с, 1H), 3,79-3,74 (м, 4H), 3,66-3,56 (м, 1H), 3,36-3,29 (м, 5H, частично закрыт пиком воды), 3,08 (дд, J =3,4, 16,7 Гц, 1H), 2,92-2,73 (м, 2H), 2,18-2,09 (м, 1H), 1,85-1,73 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод В) R_t =3,3 мин.; МС m/z : 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 19. 2-[[4-(Тетрагидропиран-4-илметиламино)бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 69)

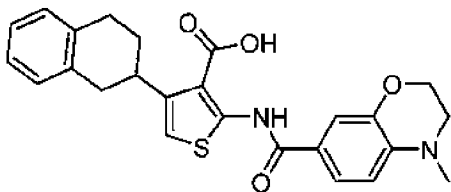
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 9, используя этил-2-(4-бромбензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 2) и тетрагидропиран-4-илметанамин (CAS: 130290-79-8) в качестве исходных веществ, (твердое не совсем белое вещество, выход 18%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,51 (уш. с, 1H), 12,65 (с, 1H), 7,60 (д, J =8,7 Гц, 2H), 7,06-6,99 (м, 4H), 6,66-6,53 (м, 4H), 3,79 (дд, J =2,8, 11,1 Гц, 2H), 3,64-3,56 (м, 1H), 3,21 (т, J =11,4 Гц, 2H), 3,00 (д, J =16,2 Гц, 1H), 2,93 (т, J =5,8 Гц, 2H), 2,83-2,62 (м, 3H), 2,09-2,02 (м, 1H), 1,80-1,66 (м, 2H), 1,60 (д, J =13,1 Гц, 2H), 1,15 (дкв, J =4,0, 12,1 Гц, 2H). ЖХ/МС (таблица 1, метод А) R_t =3,08 мин.; МС m/z : 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 20. 2-[(3-Морфолинобензоил)амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 70)

К раствору 3-морфолинобензойной кислоты (CAS: 215309-00-5, 500 мг, 2,41 ммоль) в ДХМ (10,0 мл) при 0°C добавляют ДМФА (10 мкл, 0,12 ммоль) и оксалилхлорид (CAS: 79-37-8, 0,21 мл, 2,46 ммоль). Реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают при КТ в течение ночи. Растворитель удаляют при пониженном давлении с получением 3-морфолинобензоилхлорида в виде масла желтого цвета (337 мг, выход 62%).

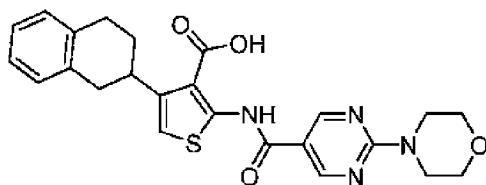
После этого остаток (337 мг, 1,49 ммоль) при перемешивании добавляют к раствору этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилата (получение № 1, 300 мг, 1,00 ммоль) и DIPEA (CAS: 7087-68-5, 0,52 мл, 2,99 ммоль) в ДХМ (10,0 мл). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют ДХМ и органическую фазу последовательно промывают 1N водным раствором HCl и насыщенным раствором соли. Органическую фазу сушат над MgSO₄ и растворитель удаляют при пониженном давлении. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле (элюирование: 0-50% EtOAc в изогексане) приводит к получению *этил-2-(3-морфолинобензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилата* в виде масла желтого цвета (328 мг, выход 67%). Этил-2-(3-морфолинобензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (320 мг, 0,65 ммоль) растворяют в ТГФ (6,0 мл) и MeOH (6,0 мл) и воде (6,0 мл). Добавляют моногидрат гидроксида лития (CAS: 1310-66-3, 137 мг, 3,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 40°C в течение ночи. Смеси дают возможность охладиться до КТ и затем разбавляют EtOAc. Реакционную смесь последовательно промывают 1N водным раствором HCl и насыщенным раствором соли. Органическую фазу сушат над MgSO₄ и растворитель удаляют при пониженном давлении. Растирание с MeOH приводит к получению *2-[(3-морфолинобензоил)амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновой кислоты* в виде твердого не совсем белого вещества (220 мг, выход 73%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ=13,69 (уш. с, 1H), 12,54 (с, 1H), 7,56-7,48 (м, 2H), 7,41-7,32 (м, 2H), 7,18-7,14 (м, 4H), 6,87 (с, 1H), 3,85-3,80 (м, 4H), 3,66 (дд, J=10,4, 10,4 Гц, 1H), 3,29-3,24 (м, 4H), 3,12 (дд, J=3,0, 16,0 Гц, 1H), 2,95-2,77 (м, 3H), 2,19 (д, J=11,6 Гц, 1H), 1,90-1,79 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод А) R_t=3,07 мин.; МС m/z: 463 [M+H]⁺.

Пример № 21. 2-[(4-Метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксазин-7-карбонил)амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 86)

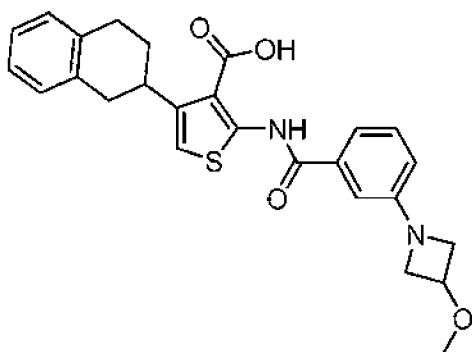


Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 20, используя 4-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-карбоновую кислоту (CAS: 532391-89-2) и этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 1) в качестве исходных веществ, (твердое вещество бледно-желтого цвета, выход 19%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ=13,52 (уш. с, 1H), 12,39 (с, 1H), 7,46 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,14 (уш. с, 4H), 6,89 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 4,30 (с, 2H), 3,64 (дд, J=9,7, 9,7 Гц, 1H), 3,45 (с, 2H), 3,13 (д, J=17,0 Гц, 1H), 3,03 (с, 3H), 2,95-2,75 (м, 3H), 2,19 (д, J=11,2 Гц, 1H), 1,88-1,76 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод В) R_t=3,83 мин.; МС m/z: 449 [M+H]⁺.

Пример № 22. 2-[(2-Морфолинопиримидин-5-карбонил)амино]-4-тетралин-2-

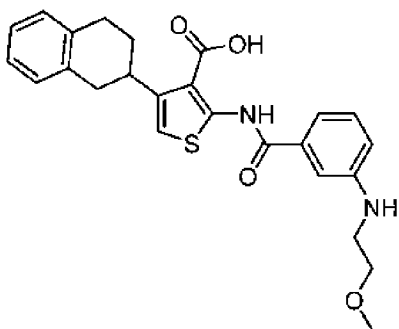
илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 89)

Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 20, используя 2-морфолинопиримидин-5-карбоновую кислоту (CAS: 253315-05-8) и этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 1) в качестве исходных веществ, (твердое вещество бледно-желтого цвета, выход 12%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =12,75 (уш. с, 1H), 8,89 (с, 2H), 7,17-7,11 (м, 4H), 6,80 (с, 1H), 3,94-3,87 (м, 4H), 3,77-3,66 (м, 5H), 3,11 (дд, J =3,3, 16,1 Гц, 1H), 2,95-2,75 (м, 3H), 2,20-2,13 (м, 1H), 1,88-1,76 (м, 1H), один протон, способный подвергаться замещению, не визуализирован. ЖХ/МС (таблица 1, метод В) R_t =3,77 мин.; МС m/z : 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 23. 2-[[3-(3-Метоксiazетидин-1-ил)бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 93)

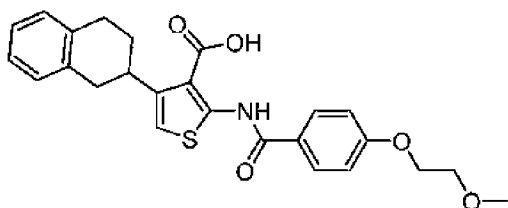
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 11, используя этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 1), 3-бромбензоилхлорид (CAS: 1711-09-7) и гидрохлорид 3-метоксiazетидина (CAS: 148644-09-1) в качестве исходных веществ, (твердое вещество желтого цвета, выход 7%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =14,00 (уш. с, 1H), 7,38 (т, J =7,8 Гц, 1H), 7,27-7,18 (м, 2H), 7,13-7,06 (м, 4H), 6,98 (т, J =1,9 Гц, 1H), 6,72-6,67 (м, 2H), 4,40-4,33 (м, 1H), 4,15-4,11 (м, 2H), 3,84-3,75 (м, 1H), 3,69 (дд, J =4,2, 8,2 Гц, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,10 (дд, J =3,7, 16,2 Гц, 1H), 2,90-2,69 (м, 3H), 2,17-2,09 (м, 1H), 1,84-1,72 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод А) R_t =2,99 мин.; МС m/z : 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 24. 2-[[3-(2-Метоксиэтиламино)бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 94)



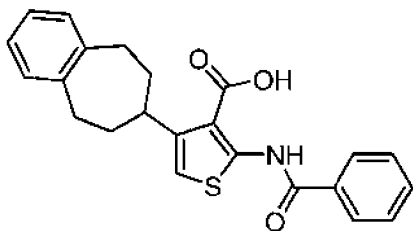
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 11, используя этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 1), 3-бромбензоилхлорид (CAS: 1711-09-7) и 2-метоксиэтанами́н (CAS: 109-85-3) в качестве исходных веществ, (твердое вещество желтого цвета, выход 8%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,67 (уш. с, 1H), 7,31-7,06 (м, 8H), 6,87 (дд, J =2,0, 8,1 Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 6,05 (с, 1H), 3,77 (дд, J =9,5, 9,5 Гц, 1H), 3,53 (т, J =5,7 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,26 (т, J =5,7 Гц, 2H), 3,09 (дд, J =3,9, 16,4 Гц, 1H), 2,93-2,69 (м, 3H), 2,17-2,09 (м, 1H), 1,85-1,72 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод А) R_t =2,97 мин.; МС m/z : 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 25. 2-[[4-(2-Метоксиэтокси)бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 101)



Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 20, используя 4-(2-метоксиэтокси)бензойную кислоту (CAS: 27890-92-2) и этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 1) в качестве исходных веществ, (твердое белое вещество, выход 10%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,60 (уш. с, 1H), 12,60 (с, 1H), 7,93 (д, J =8,6 Гц, 2H), 7,22 (д, J =8,7 Гц, 2H), 7,19-7,12 (м, 4H), 6,83 (с, 1H), 4,29-4,24 (м, 2H), 3,78-3,61 (м, 3H), 3,37 (с, 3H), 3,12 (дд, J =3,0, 16,0 Гц, 1H), 2,99-2,77 (м, 3H), 2,23-2,13 (м, 1H), 1,90-1,76 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод В) R_t =3,81 мин.; МС m/z : 452 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

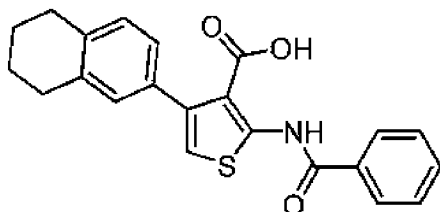
Пример № 26. 2-Бензамидо-4-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-7-ил)тиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 122)



Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой,

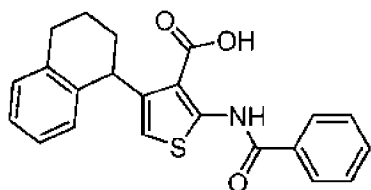
описанной в примере № 4, используя этил-2-амино-4-(6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-7-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 3) и бензоилхлорид (CAS: 98-88-4) в качестве исходных веществ, (твердое вещество бледно-желтого цвета, выход 56%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,53 (уш. с, 1Н), 12,49 (уш. с, 1Н), 7,82 (д, J =7,3 Гц, 2Н), 7,61-7,48 (м, 3Н), 7,06-6,96 (м, 4Н), 6,58 (с, 1Н), 3,58 (т, J =11,4 Гц, 1Н), 2,83-2,67 (м, 4Н), 2,07 (т, J =10,7 Гц, 2Н), 1,25 (дд, J =12,7, 24,2 Гц, 2Н). ЖХ/МС (таблица 1, метод D) R_t =3,91 мин.; МС m/z : 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 27. 2-Бензамидо-4-тетралин-6-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 123)



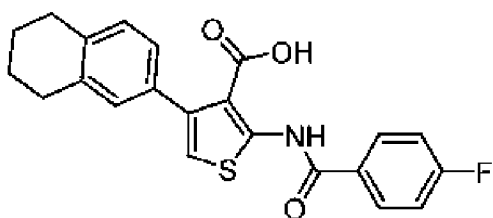
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 1 используя 1-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)этан-1-он (CAS: 7369-63-3) в качестве исходного вещества, (твердое не совсем белое вещество, выход 7%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =8,09-8,04 (м, 1Н), 7,74-7,68 (м, 1Н), 7,52-7,43 (м, 2Н), 7,17-7,10 (м, 4Н), 6,79-6,75 (м, 1Н), 3,83-3,75 (м, 1Н), 3,16-3,10 (м, 2Н), 2,94-2,89 (м, 2Н), 2,82-2,73 (м, 1Н), 2,19-2,11 (м, 1Н), 1,88-1,80 (м, 1Н), два протона, которые способны подвергаться замещению, не визуализированы. ЖХ/МС (таблица 1, метод C) R_t =5,92 мин.; МС m/z : 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 28. 2-Бензамидо-4-тетралин-1-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 124)



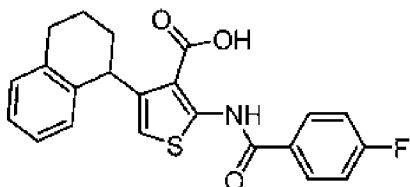
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 4, используя этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 4) в качестве исходного вещества, (твердое вещество бледно-желтого цвета, выход 38%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,92 (уш. с, 1Н), 8,01 (д, J =6,8 Гц, 2Н), 7,72-7,62 (м, 3Н), 7,26 (уш. с, 1Н), 7,18-7,07 (м, 3Н), 6,96 (д, J =7,3 Гц, 1Н), 5,96 (с, 1Н), 5,12-5,06 (м, 1Н), 2,92-2,73 (м, 2Н), 2,05-1,98 (м, 2Н), 1,79-1,68 (м, 2Н). ЖХ/МС (таблица 1, метод D) R_t =4,00 мин.; МС m/z : 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 29. 2-[(4-Фторбензоил)амино]-4-тетралин-6-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 125)



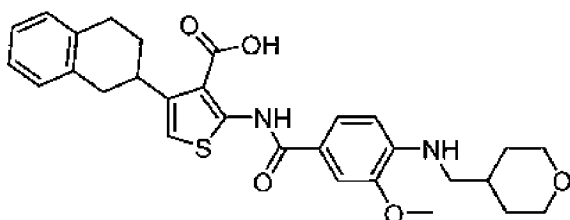
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 1, используя 1-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)этан-1-он (CAS: 7369-63-3) и 4-фторбензоилхлорид (CAS: 403-43-0) в качестве исходных веществ, (твердое вещество бледно-желтого цвета, выход 4%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,45 (уш. с, 1H), 8,05 (дд, J =5,6, 8,6 Гц, 2H), 7,49 (т, J =8,8 Гц, 2H), 7,11-7,00 (м, 3H), 6,82 (с, 1H), 2,76-2,73 (м, 4H), 1,79 (с, 4H), один протон, способный подвергаться замещению, не визуализирован. ЖХ/МС (таблица 1, метод С) R_t =5,97 мин.; МС m/z : 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 30. 2-[(4-Фторбензоил)амино]-4-тетралин-1-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 126)



Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 4, используя этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 4) и 4-фторбензоилхлорид (CAS: 403-43-0) в качестве исходных веществ, (твердое не совсем белое вещество, выход 11%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,70 (уш. с, 1H), 12,60 (уш. с, 1H), 8,03 (дд, J =5,4, 8,7 Гц, 2H), 7,52 (т, J =8,7 Гц, 2H), 7,17-7,09 (м, 3H), 6,94 (д, J =7,5 Гц, 1H), 6,05 (с, 1H), 4,90 (т, J =4,8 Гц, 1H), 2,89-2,70 (м, 2H), 2,05-1,95 (м, 2H), 1,80-1,67 (м, 2H). ЖХ/МС (таблица 1, метод С) R_t =5,98 мин.; МС m/z : 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

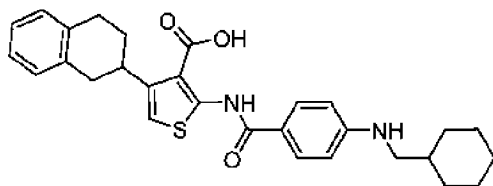
Пример № 31. 2-[[3-Метокси-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 127)



Этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 1, 250 мг, 0,83 ммоль), 4-бром-3-метоксибензойную кислоту (CAS: 56256-14-5, 287 мг, 1,24 ммоль), йодид 2-хлор-1-метилпиридиния (CAS: 14338-32-0, 339 мг, 1,33 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (CAS: 1122-58-3, 30 мг, 0,24 ммоль) суспендируют в MeCN (10 мл). Добавляют триэтиламин (CAS: 121-44-8, 0,23 мл, 1,66 ммоль),

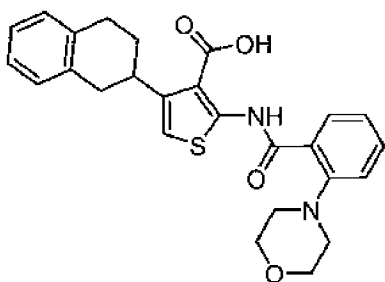
реакционную смесь нагревают до 60°C и выдерживают при указанной температуре в течение 20 часов. Реакционной смеси дают возможность охладиться до КТ и последовательно разбавляют ДХМ и 1N водным раствором HCl. Две фазы разделяют. Водную фазу дополнительно экстрагируют ДХМ ($\times 2$). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли и пропускают через разделитель фаз. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюирование: 0-25% EtOAc в циклогексане) с получением *этил-2-(4-бром-3-метоксибензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилата* в виде твердого вещества желтого цвета (380 мг, выход 89%). Указанное в заголовке соединение затем синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 9, используя *этил-2-(4-бром-3-метоксибензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат* и *тетрагидропиран-4-илметанамин* (CAS: 130290-79-8) в качестве исходных веществ, (твердое вещество желтого цвета, выход 26%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,54 (уш. с, 1H), 12,47 (уш. с, 1H), 7,46 (д, J =8,0 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,18-7,12 (м, 4H), 6,79-6,74 (м, 2H), 5,97 (т, J =5,8 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,90 (д, J =11,5 Гц, 2H), 3,68-3,62 (м, 1H), 3,31 (т, J =11,5 Гц, 2H, частично закрыт пиком воды), 3,18-3,08 (м, 3H), 2,94-2,78 (м, 3H), 2,18 (д, J =10,9 Гц, 1H), 1,97-1,77 (м, 2H), 1,67 (д, J =12,8 Гц, 2H), 1,31-1,21 (м, 2H). ЖХ/МС (таблица 1, метод D) R_t =3,94 мин.; МС m/z : 521 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 32. 2-[[4-(Циклогексилметиламино)бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 128)



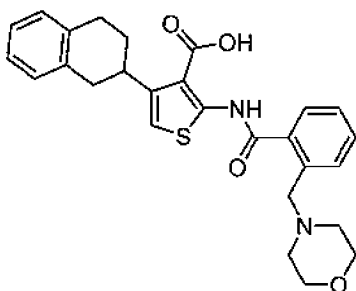
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 9, используя *этил-2-(4-бромбензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат* (получение № 2) и *циклогексанметиламин* (CAS: 3218-02-8) в качестве исходных веществ, (твердое вещество желтого цвета, выход 31%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =7,71 (д, J =8,7 Гц, 2H), 7,17-7,11 (м, 4H), 6,73 (д, J =8,6 Гц, 2H), 6,70-6,62 (м, 2H), 3,77-3,70 (м, 1H), 3,15-3,10 (м, 1H), 3,00 (т, J =5,7 Гц, 2H), 2,94-2,88 (м, 2H), 2,82-2,73 (м, 1H), 2,17 (д, J =12,6 Гц, 1H), 1,87-1,59 (м, 7H), 1,29-1,19 (м, 3H), 1,05-0,95 (м, 2H), два протона, которые способны подвергаться замещению, не визуализированы. ЖХ/МС (таблица 1, метод D) R_t =4,47 мин.; МС m/z : 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 33. 2-[(2-Морфолинобензоил)амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 129)



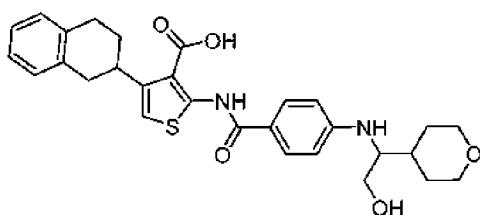
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 20, используя этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 1) и 2-(морфолин-4-ил)бензойную кислоту (CAS: 42106-48-9) в качестве исходных веществ, (твердое белое вещество, выход 10%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,38 (уш. с, 1H), 13,12 (уш. с, 1H), 7,83 (д, J =7,6 Гц, 1H), 7,61 (т, J =7,3 Гц, 1H), 7,32 (д, J =7,6 Гц, 1H), 7,26 (т, J =7,3 Гц, 1H), 7,16-7,11 (м, 4H), 6,83 (с, 1H), 3,82 (уш. с, 4H), 3,70-3,64 (м, 1H), 3,14-3,07 (м, 1H), 3,00 (уш. с, 4H), 2,91-2,86 (м, 2H), 2,82-2,75 (м, 1H), 2,17-2,13 (м, 1H), 1,88-1,78 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод D) R_t =3,62 мин.; МС m/z : 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 34. 2-[[2-(Морфолинометил)бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 130)



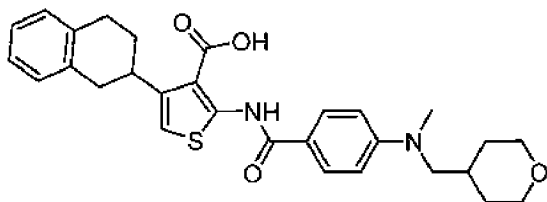
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 20, используя этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 1) и 2-[(морфолин-4-ил)метил]бензойную кислоту (CAS: 868543-19-5) в качестве исходных веществ, (твердое белое вещество, выход 80%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =12,44 (уш. с, 2H), 7,70-7,62 (м, 1H), 7,60-7,45 (м, 3H), 7,12-7,07 (4H, м), 6,81 (с, 1H), 3,78 (уш. с, 2H), 3,66-3,55 (м, 1H), 3,42 (уш. с, 4H), 3,11-3,01 (м, 1H), 2,90-2,82 (м, 2H), 2,81-2,71 (м, 1H), 2,43 (уш. с, 4H), 2,16-2,05 (м, 1H), 1,86-1,70 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод E) R_t =3,67 мин.; МС m/z : 475 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример № 35. 2-[[4-[(2-Гидрокси-1-тетрагидропиран-4-ил-этил)амино]бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 131)



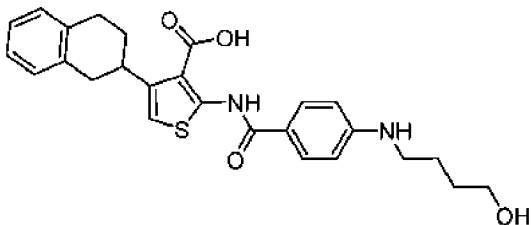
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 9, используя этил-2-(4-бромбензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 2) и 2-амино-2-(оксан-4-ил)этан-1-ол (CAS: 889949-63-7) в качестве исходных веществ, (твердое белое вещество, выход 5%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,20 (уш. с, 1H), 7,69 (д, J =8,5 Гц, 2H), 7,17-7,11 (м, 4H), 6,80 (д, J =8,6 Гц, 2H), 6,69 (с, 1H), 6,34 (д, J =8,2 Гц, 1H), 4,71 (с, 1H), 3,96-3,88 (м, 2H), 3,77-3,70 (м, 1H), 3,58-3,51 (м, 2H), 3,34-3,26 (м, 3H), 3,13 (дд, J =3,2, 16,3 Гц, 1H), 2,94-2,89 (м, 2H), 2,82-2,72 (м, 1H), 2,17 (д, J =11,2 Гц, 1H), 1,92-1,77 (м, 2H), 1,67 (т, J =13,2 Гц, 2H), 1,45-1,34 (м, 2H), один протон, способный подвергаться замещению, не визуализирован. ЖХ/МС (таблица 1, метод С) R_t =5,18 мин.; МС m/z : 521 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 36. 2-[[4-[Метил(тетрагидропиран-4-илметил)амино]бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 132)



Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 9, используя этил-2-(4-бромбензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 2) и метил[(оксан-4-ил)метил]амин (CAS: 439081-52-4) в качестве исходных веществ, (твердое вещество бледно-желтого цвета, выход 24%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,47 (уш. с, 1H), 7,80 (д, J =8,9 Гц, 2H), 7,17-7,11 (м, 5H), 6,88 (д, J =9,1 Гц, 2H), 6,69 (с, 1H), 3,93-3,88 (м, 2H), 3,80-3,74 (м, 1H), 3,36-3,28 (м, 4H, частично закрыт пиком воды), 3,16-3,09 (м, 4H), 2,94-2,88 (м, 2H), 2,83-2,72 (м, 1H), 2,19-2,14 (м, 1H), 2,06-1,97 (м, 1H), 1,87-1,77 (м, 1H), 1,57 (д, J =12,3 Гц, 2H), 1,38-1,27 (м, 2H). ЖХ/МС (таблица 1, метод С) R_t =6,00 мин.; МС m/z : 505 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

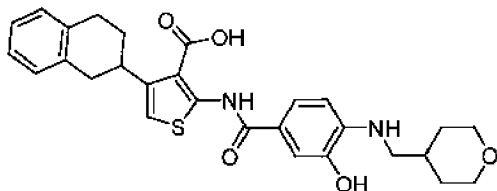
Пример № 37. 2-[[4-(4-Гидроксibuтиламино)бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 133)



Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 9, используя этил-2-(4-бромбензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 2) и 4-аминобутан-1-ол (CAS: 13325-10-5) в качестве исходных веществ, (твердое белое вещество, выход 14%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,45 (уш. с, 1H), 12,41 (с, 1H), 7,68 (д, J =8,8 Гц, 2H), 7,12-

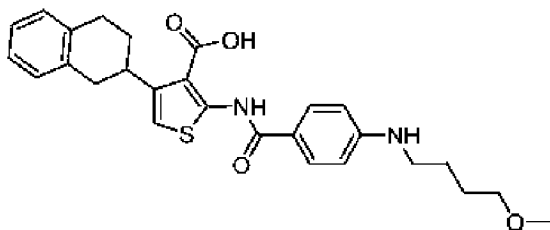
7,10 (м, 4H), 6,72-6,68 (м, 3H), 6,63 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,46 (с, 1H), 3,66-3,56 (м, 1H), 3,45 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,16-3,04 (м, 3H), 2,91-2,84 (м, 2H), 2,77 (дд, $J=11,3, 16,0$ Гц, 1H), 2,18-2,09 (м, 1H), 1,84-1,74 (м, 1H), 1,65-1,49 (м, 4H). ЖХ/МС (таблица 1, метод D) $R_t=3,60$ мин.; МС m/z : 465 $[M+H]^+$.

Пример № 38. 2-[[3-Гидрокси-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 134)



К раствору 2-[[3-метокси-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновой кислоты (пример № 31, 100 мг, 0,19 ммоль) в ДХМ (3,0 мл) при 0°C добавляют раствор трибромида бора в ДХМ (CAS: 10294-33-4, 1,0 М, 0,58 мл, 0,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 15 минут, дают возможность смеси нагреться до КТ и перемешивают при КТ в течение 20 часов. Реакцию гасят добавлением MeOH (5,0 мл) и воды (5,0 мл) при 0°C и дают возможность реакционной смеси нагреться до КТ. Реакционную смесь распределяют между ДХМ и 1N водным раствором HCl. Две фазы разделяют и водную фазу экстрагируют ДХМ/MeOH (9:1) ($\times 3$). Объединенные органические фазы пропускают через разделитель фаз и растворитель удаляют при пониженном давлении. Очистка ОФ-ЖХВД (таблица 2, метод В) приводит к получению 2-[[3-гидрокси-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновой кислоты в виде твердого вещества желтого цвета (30 мг, выход 31%). ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц): $\delta=12,77$ (уш. с, 1H), 9,49 (с, 1H), 7,38 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,16-7,13 (м, 4H), 6,72 (с, 1H), 6,67 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,55-4,46 (м, 1H), 3,73-3,63 (м, 2H), 3,57-3,50 (м, 4H), 3,21-3,09 (м, 2H), 2,93-2,75 (м, 3H), 2,34-2,06 (м, 3H), 1,87-1,77 (м, 1H), 1,67-1,54 (м, 3H), один протон, способный подвергаться замещению, не визуализирован. ЖХ/МС (таблица 1, метод С) $R_t=4,97$ мин.; МС m/z : 507 $[M+H]^+$.

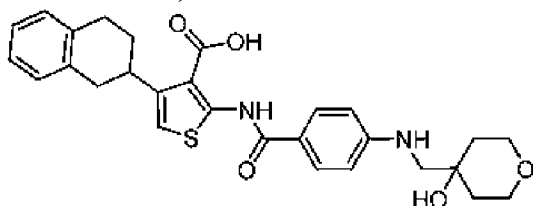
Пример № 39. 2-[[4-(4-Метоксибутиламино)бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 135)



Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 9, используя этил-2-(4-бромбензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 2) и 4-метоксибутан-1-

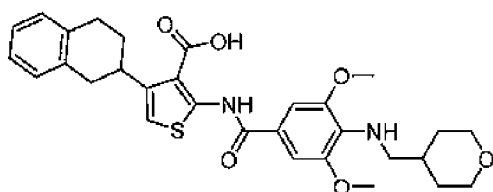
амин (CAS: 34039-36-6) в качестве исходных веществ, (твердое не совсем белое вещество, выход 30%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,45 (уш. с, 1H), 12,40 (с, 1H), 7,72 (д, J =8,6 Гц, 2H), 7,18-7,11 (м, 4H), 6,77-6,71 (м, 3H), 6,69-6,62 (м, 1H), 3,63 (дд, J =9,9, 9,9 Гц, 1H), 3,42-3,39 (м, 2H, частично закрыт пиком воды), 3,29 (с, 3H), 3,21-3,07 (м, 3H), 2,95-2,76 (м, 3H), 2,17 (д, J =11,8 Гц, 1H), 1,87-1,76 (м, 1H), 1,69-1,61 (м, 4H). ЖХ/МС (таблица 1, метод С) R_t =5,93 мин.; МС m/z : 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 40. 2-[[4-[(4-Гидрокситетрагидропиран-4-ил)метиламино]бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 136)



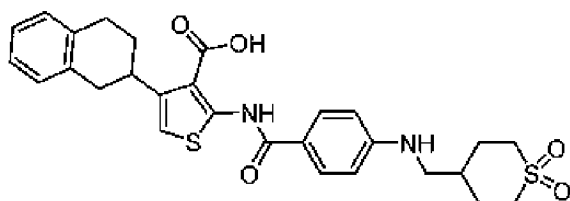
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 9, используя этил-2-(4-бромбензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 2) и 4-(аминометил)оксан-4-ол (CAS: 783303-73-1) в качестве исходных веществ, (твердое белое вещество, выход 29%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,47 (уш. с, 1H), 12,39 (с, 1H), 7,70 (д, J =8,4 Гц, 2H), 7,18-7,12 (м, 4H), 6,87 (д, J =8,8 Гц, 2H), 6,76 (с, 1H), 6,51-6,45 (м, 1H), 4,63 (с, 1H), 3,72-3,62 (м, 5H), 3,20-3,08 (м, 3H), 2,95-2,72 (м, 3H), 2,18 (д, J =12,1 Гц, 1H), 1,87-1,76 (м, 1H), 1,72-1,62 (м, 2H), 1,54 (д, J =13,6 Гц, 2H). ЖХ/МС (таблица 1, метод С) R_t =5,26 мин.; МС m/z : 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 41. 2-[[3,5-Диметокси-4-(тетрагидропиран-4-илметиламино)бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбонов кислот (соединение № 137)



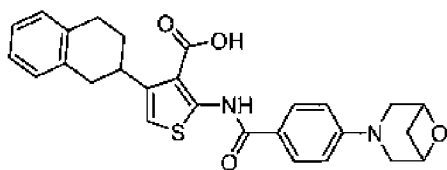
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 31, используя этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 1), 4-бром-3,5-диметоксибензойную кислоту (CAS: 56518-42-4) и тетрагидропиран-4-илметанамин (CAS: 130290-79-8) в качестве исходных веществ, (твердое белое вещество, выход 53%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,79 (уш. с, 1H), 12,70 (уш. с, 1H), 7,34 (с, 2H), 7,31-7,24 (м, 4H), 6,92 (с, 1H), 5,22 (уш. с, 1H), 4,05 (с, 6H), 4,02-3,96 (м, 2H), 3,81-3,76 (м, 1H), 3,49-3,46 (м, 2H, частично закрыт пиком воды), 3,40 (т, J =11,7 Гц, 2H), 3,28-3,22 (м, 1H), 3,07-2,89 (м, 3H), 2,30 (д, J =10,9 Гц, 1H), 2,01-1,81 (м, 2H), 1,72 (д, J =12,9 Гц, 2H), 1,40-1,28 (м, 2H). ЖХ/МС (таблица 1, метод D) R_t =4,03 мин.; МС m/z : 551 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 42. 2-[[4-[(1,1-Диоксотиаан-4-ил)метиламино]бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 138)



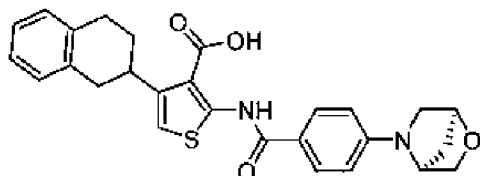
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 9, используя этил-2-(4-бромбензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 2) и 4-(аминометил)-1-лямбда6-тиан-1,1-дион (CAS: 476660-77-2) в качестве исходных веществ, (твердое не совсем белое вещество, выход 15%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ = 7,70 (д, J =8,8 Гц, 2H), 7,16-7,06 (м, 5H), 6,71 (д, J =8,9 Гц, 2H), 6,66-6,62 (м, 1H), 6,51 (с, 1H), 3,89 (уш. с, 1H), 3,19-3,02 (м, 8H), 2,91-2,79 (м, 2H), 2,72-2,65 (м, 1H), 2,15-2,07 (м, 3H), 1,95-1,86 (м, 1H), 1,81-1,65 (м, 3H). ЖХ/МС (таблица 1, метод D) R_t =3,69 мин.; МС m/z : 539 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 43. 2-[[4-(6-Окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 139)



Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 9, используя этил-2-(4-бромбензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 2) и 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан (CAS: 112461-31-1) в качестве исходных веществ, (твердое вещество желтого цвета, выход 43%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,53 (уш. с, 1H), 12,50 (уш. с, 1H), 7,87 (д, J =8,9 Гц, 2H), 7,15 (дд, J =3,9, 5,5 Гц, 4H), 6,97 (д, J =8,9 Гц, 2H), 6,78 (с, 1H), 4,80 (д, J =6,1 Гц, 2H), 3,72-3,56 (м, 5H), 3,21 (дд, J =6,7, 14,3 Гц, 1H), 3,14-3,09 (м, 1H), 2,95-2,77 (м, 3H), 2,20-2,16 (м, 1H), 1,95 (д, J =8,7 Гц, 1H), 1,88-1,77 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод C) R_t =5,62 мин.; МС m/z : 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

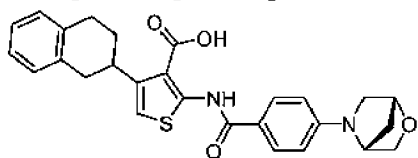
Пример № 44. 2-[[4-[(1S,4S)-2-Окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 140)



Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 9, используя этил-2-(4-бромбензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 2) и гидрохлорид (1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана (CAS: 31560-06-2) в качестве исходных веществ,

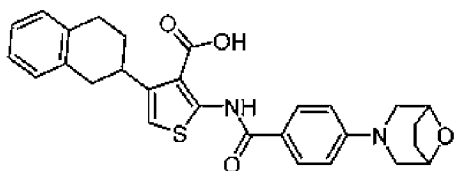
(твердое не совсем белое вещество, выход 64%). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): $\delta=13,61$ (уш. с, 1H), 12,79 (уш. с, 1H), 7,80 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,18-7,11 (м, 4H), 6,83 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 6,74 (с, 1H), 4,76 (д, $J=22,5$ Гц, 2H), 3,84 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 3,74-3,67 (м, 2H), 3,58 (д, $J=9,7$ Гц, 1H), 3,19-3,08 (м, 2H), 2,95-2,75 (м, 3H), 2,18 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 1,99 (дд, $J=9,7$, 24,3 Гц, 2H), 1,88-1,80 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод С) $R_t=5,67$ мин.; МС m/z : 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 45. 2-[[4-[(1R,4R)-2-Окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 141)



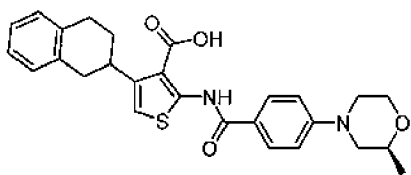
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 9, используя этил-2-(4-бромбензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 2) и гидрохлорид (1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана (CAS: 601515-79-1) в качестве исходных веществ, (твердое не совсем белое вещество, выход 61%). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): $\delta=13,12$ (уш. с, 1H), 7,77 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,13-7,08 (м, 4H), 6,78 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,67 (с, 1H), 4,72 (д, $J=21,1$ Гц, 2H), 3,79 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 3,74-3,66 (м, 2H), 3,53 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 3,14-3,05 (м, 2H), 2,89-2,71 (м, 3H), 2,14 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 1,93 (дд, $J=9,6$, 24,5 Гц, 2H), 1,83-1,72 (м, 1H), один протон, способный подвергаться замещению, не визуализирован. ЖХ/МС (таблица 1, метод С) $R_t=5,67$ мин.; МС m/z : 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 46. 2-[[4-(8-Окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 142)



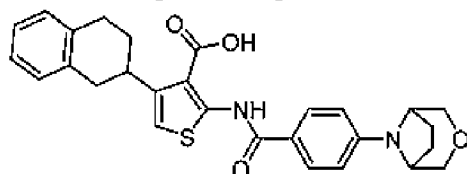
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 9, используя этил-2-(4-бромбензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 2) и гидрохлорид 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (CAS: 54745-74-3) в качестве исходных веществ, (твердое не совсем белое вещество, выход 25%). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): $\delta=13,12$ (уш. с, 1H), 7,83 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,17-7,11 (м, 4H), 7,04 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,73 (с, 1H), 4,50 (с, 2H), 3,76-3,71 (м, 1H), 3,62 (д, $J=11,4$ Гц, 2H), 3,17-3,09 (м, 1H), 2,99 (д, $J=9,9$ Гц, 2H), 2,95-2,88 (м, 2H), 2,84-2,75 (м, 1H), 2,20-2,16 (м, 1H), 1,94-1,78 (м, 5H), один протон, способный подвергаться замещению, не визуализирован. ЖХ/МС (таблица 1, метод D) $R_t=3,85$ мин.; МС m/z : 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 47. 2-[[4-[(2S)-2-Метилморфолин-4-ил]бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 143)



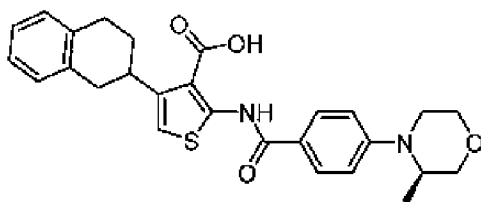
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 9, используя этил-2-(4-бромбензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 2) и (2S)-2-метилморфолин (CAS: 74572-13-7) в качестве исходных веществ, (твердое белое вещество, выход 38%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,55 (уш. с, 1H), 12,49 (уш. с, 1H), 7,83 (д, J =8,8 Гц, 2H), 7,20-7,12 (м, 6H), 6,80 (с, 1H), 3,99 (д, J =9,7 Гц, 1H), 3,88 (д, J =12,4 Гц, 1H), 3,78 (д, J =12,1 Гц, 1H), 3,72-3,62 (м, 3H), 3,15-3,08 (м, 1H), 2,95-2,77 (м, 4H), 2,56-2,52 (м, 1H, частично закрыт пиком ДМСО), 2,17 (д, J =11,2 Гц, 1H), 1,88-1,77 (м, 1H), 1,23 (д, J =6,2 Гц, 3H). ЖХ/МС (таблица 1, метод С) R_t =5,96 мин.; МС m/z : 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 48. 2-[[4-(3-Окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 144)



Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 9, используя этил-2-(4-бромбензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 2) и гидрохлорид 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октана (CAS: 904316-92-3) в качестве исходных веществ, (твердое не совсем белое вещество, выход 14%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,50 (уш. с, 1H), 7,82 (д, J =9,0 Гц, 2H), 7,17-7,10 (м, 5H), 7,05 (д, J =8,8 Гц, 2H), 6,68 (с, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,82-3,70 (м, 3H), 3,52 (д, J =10,7 Гц, 2H), 3,14 (дд, J =3,5, 16,5 Гц, 1H), 2,93-2,72 (м, 3H), 2,19-2,15 (м, 1H), 2,07-1,97 (м, 4H), 1,84-1,76 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод С) R_t =5,92 мин.; МС m/z : 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

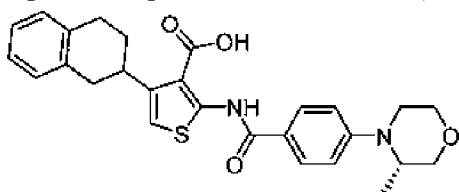
Пример № 49. 2-[[4-[(3R)-3-Метилморфолин-4-ил]бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 145)



Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 9, используя этил-2-(4-бромбензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 4) и (3R)-3-

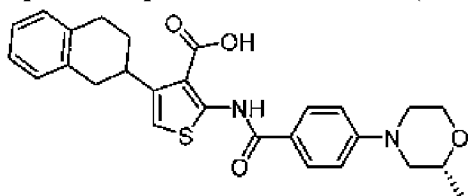
метилморфолин (CAS: 74572-04-6) в качестве исходных веществ, (твердое не совсем белое вещество, выход 37%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,54 (уш. с, 1H), 12,69 (уш. с, 1H), 7,84 (д, J =8,7 Гц, 2H), 7,17-7,12 (м, 4H), 7,10 (д, J =8,7 Гц, 2H), 6,77 (с, 1H), 4,15-4,11 (м, 1H), 4,01 (дд, J =2,7, 10,9 Гц, 1H), 3,82-3,51 (м, 5H), 3,19-3,09 (м, 2H), 2,94-2,72 (м, 3H), 2,21-2,15 (м, 1H), 1,88-1,77 (м, 1H), 1,15 (д, J =6,3 Гц, 3H). ЖХ/МС (таблица 1, метод С) R_t =5,92 мин.; МС m/z : 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 50. 2-[[4-[(3S)-3-Метилморфолин-4-ил]бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 146)



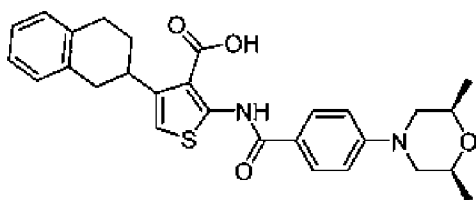
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 9, используя этил-2-(4-бромбензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 2) и (3S)-3-метилморфолин (CAS: 350595-57-2) в качестве исходных веществ, (твердое не совсем белое вещество, выход 37%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =12,83 (уш. с, 1H), 7,72 (д, J =8,8 Гц, 2H), 7,05-6,99 (м, 5H), 6,96 (д, J =9,0 Гц, 2H), 6,62 (с, 1H), 4,04-3,98 (м, 1H), 3,89 (дд, J =3,2, 11,1 Гц, 1H), 3,70-3,56 (м, 3H), 3,50-3,36 (м, 2H), 3,06-2,99 (м, 2H), 2,82-2,63 (м, 3H), 2,06 (д, J =12,0 Гц, 1H), 1,75-1,64 (м, 1H), 1,02 (д, J =6,4 Гц, 3H). ЖХ/МС (таблица 1, метод С) R_t =5,92 мин.; МС m/z : 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 51. 2-[[4-[(2R)-2-Метилморфолин-4-ил]бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 147)



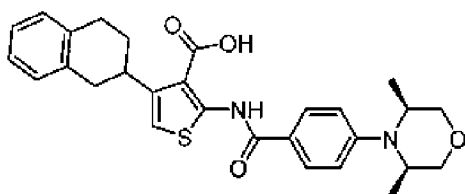
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 9, используя этил-2-(4-бромбензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 2) и (2R)-2-метилморфолин (CAS: 790184-33-7) в качестве исходных веществ, (твердое не совсем белое вещество, выход 50%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,53 (уш. с, 1H), 12,48 (уш. с, 1H), 7,83 (д, J =8,9 Гц, 2H), 7,19-7,13 (м, 6H), 6,80 (с, 1H), 3,99 (дд, J =2,4, 11,6 Гц, 1H), 3,89 (д, J =12,2 Гц, 1H), 3,78 (д, J =13,3 Гц, 1H), 3,72-3,62 (м, 3H), 3,12 (дд, J =2,8, 16,4 Гц, 1H), 2,95-2,80 (м, 4H), 2,21-2,16 (м, 1H), 1,89-1,78 (м, 1H), 1,23 (д, J =6,1 Гц, 3H), один протон закрыт пиком ДМСО. ЖХ/МС (таблица 1, метод D) R_t =3,87 мин.; МС m/z : 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 52. 2-[[4-[(2R,6S)-2,6-Диметилморфолин-4-ил]бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 148)



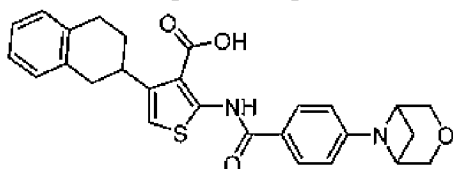
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 9, используя этил-2-(4-бромбензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 2) и *цис*-(2R,6S)-2,6-диметилморфолин (CAS: 6485-55-8) в качестве исходных веществ, (твердое вещество желтого цвета, выход 19%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,56 (уш. с, 1H), 12,50 (уш. с, 1H), 7,83 (д, J =9,0 Гц, 2H), 7,19-7,14 (м, 6H), 6,80 (с, 1H), 3,88 (д, J =11,8 Гц, 2H), 3,77-3,62 (м, 3H), 3,12 (дд, J =3,1, 16,1 Гц, 1H), 2,95-2,77 (м, 3H), 2,47 (дд, J =10,9, 12,2 Гц, 2H), 2,21-2,15 (м, 1H), 1,89-1,77 (м, 1H), 1,23 (д, J =6,2 Гц, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, метод С) R_t =6,22 мин.; МС m/z : 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 53. 2-[[4-[(3S,5R)-3,5-Диметилморфолин-4-ил]бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 149)



Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 9, используя этил-2-(4-бромбензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 2) и гидрохлорид *цис*-(3R,5S)-3,5-диметилморфолина (CAS: 154596-17-5) в качестве исходных веществ, (твердое вещество желтого цвета, выход 58%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,56 (уш. с, 1H), 12,49 (уш. с, 1H), 7,83 (д, J =9,0 Гц, 2H), 7,19-7,12 (м, 6H), 6,80 (с, 1H), 3,89 (д, J =11,6 Гц, 2H), 3,78-3,61 (м, 3H), 3,15-3,08 (м, 1H), 2,94-2,77 (м, 3H), 2,47 (дд, J =10,8, 12,2 Гц, 2H), 2,21-2,14 (м, 1H), 1,88-1,77 (м, 1H), 1,23 (д, J =6,2 Гц, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, метод С) R_t =6,18 мин.; МС m/z : 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

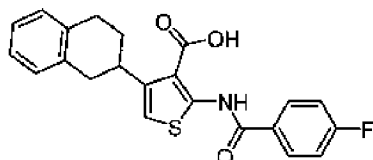
Пример № 54. 2-[[4-(3-Окса-6-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 150)



Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 9, используя этил-2-(4-бромбензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 2) и гидрохлорид 3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептана (CAS: 1860028-23-4) в качестве исходных веществ, (твердое

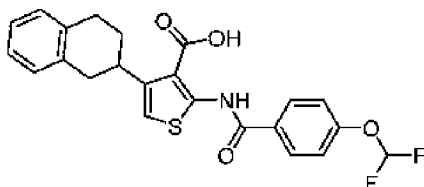
белое вещество, выход 32%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,03 (уш. с, 1H), 7,71 (д, J =8,7 Гц, 2H), 7,10-6,99 (м, 5H), 6,67 (д, J =8,7 Гц, 2H), 6,60 (с, 1H), 4,30 (д, J =6,1 Гц, 2H), 4,07 (д, J =10,8 Гц, 2H), 3,68-3,57 (м, 3H), 3,01 (дд, J =3,4, 16,2 Гц, 1H), 2,82-2,60 (м, 4H), 2,09-2,02 (м, 1H), 1,79 (д, J =8,1 Гц, 1H), 1,75-1,63 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод С) R_t =5,65 мин.; МС m/z : 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 55. 2-[(4-Фторбензоил)амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 151)



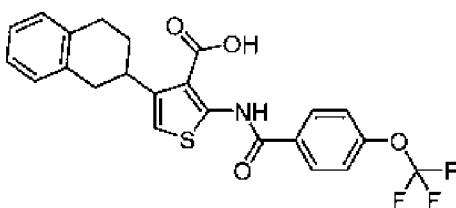
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 4, используя этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 1) и 4-фторбензоилхлорид (CAS: 403-43-0) в качестве исходных веществ, (твердое не совсем белое вещество, выход 38%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,64 (уш. с, 1H), 12,57 (с, 1H), 8,05 (дд, J =5,3, 8,6 Гц, 2H), 7,53 (т, J =8,7 Гц, 2H), 7,18-7,12 (м, 4H), 6,88 (с, 1H), 3,70-3,64 (м, 1H), 3,16-3,08 (м, 1H), 2,95-2,78 (м, 3H), 2,17-2,20 (м, 1H), 1,90-1,78 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод С) R_t =6,02 мин., МС m/z : 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 56. 2-[[4-(Дифторметокси)бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 152)



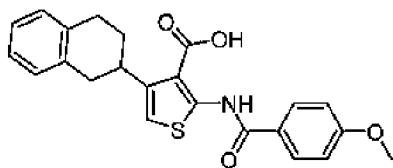
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 4, используя этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 1) и 4-(дифторметокси)бензоилхлорид (CAS: 57320-63-5) в качестве исходных веществ, (твердое вещество бледно-желтого цвета, выход 47%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,65 (уш. с, 1H), 12,60 (уш. с, 1H), 8,07-8,02 (м, 2H), 7,48 (д, J =8,0 Гц, 2H), 7,48 (т, J =73,2 Гц, 1H), 7,18-7,12 (м, 4H), 6,88 (с, 1H), 3,67 (дд, J =10,4, 10,4 Гц, 1H), 3,11 (дд, J =3,1, 16,0 Гц, 1H), 2,92-2,78 (м, 3H), 2,20-2,14 (м, 1H), 1,89-1,78 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод D) R_t =3,99 мин., МС m/z : 444 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 57. 4-Тетралин-2-ил-2-[[4-(трифторметокси)бензоил]амино]тиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 153)



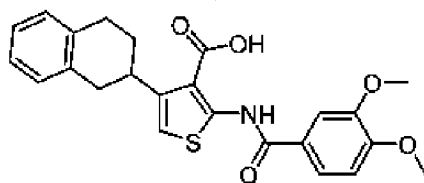
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 4, используя этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 1) и 4-(трифторметокси)бензоилхлорид (CAS: 36823-88-8) в качестве исходных веществ, (твердое не совсем белое вещество, выход 9%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,14 (уш. с, 1H), 8,11 (д, J =8,5 Гц, 2H), 7,68 (д, J =8,1 Гц, 2H), 7,16-7,14 (м, 4H), 6,87-6,84 (м, 1H), 3,74-3,68 (м, 1H), 3,13 (дд, J =3,0, 16,2 Гц, 1H), 2,92-2,77 (м, 3H), 2,18 (д, J =12,1 Гц, 1H), 1,89-1,78 (м, 1H), один протон, способный подвергаться замещению, не визуализирован. ЖХ/МС (таблица 1, метод С) R_t =6,28 мин., МС m/z : 460 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример № 58. 2-[(4-Метоксибензоил)амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 154)



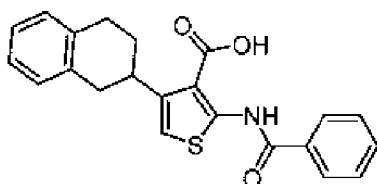
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 4, используя этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 1) и 4-метоксибензоилхлорид (CAS: 100-07-2) в качестве исходных веществ, (твердое белое вещество, выход 65%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,61 (уш. с, 1H), 12,60 (уш. с, 1H), 7,95 (д, J =8,6 Гц, 2H), 7,22 (д, J =8,6 Гц, 2H), 7,18-7,12 (м, 4H), 6,83 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,69-3,63 (м, 1H), 3,13 (д, J =15,4 Гц, 1H), 2,92-2,78 (м, 3H), 2,22-2,16 (м, 1H), 1,88-1,78 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод D) R_t =3,78 мин., МС m/z : 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 59. 2-[(3,4-Диметоксибензоил)амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 155)



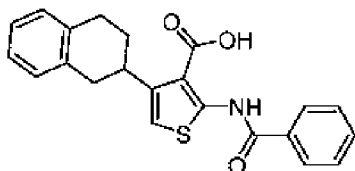
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 4, используя этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 1) и 3,4-диметоксибензоилхлорид (CAS: 3535-37-3) в качестве исходных веществ, (твердое белое вещество, выход 59%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,65 (уш. с, 1H), 12,60 (уш. с, 1H), 7,58-7,53 (м, 2H), 7,26 (д, J =9,9 Гц, 1H), 7,15 (уш. с, 4H), 6,84 (с, 1H), 3,94-3,92 (м, 6H), 3,70-3,63 (м, 1H), 3,12 (дд, J =3,0, 15,4 Гц, 1H), 2,91-2,77 (м, 3H), 2,20-2,16 (м, 1H), 1,89-1,78 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод С) R_t =5,72 мин., МС m/z : 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 60. 2-Бензамидо-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота, энантиомер 1 (соединение № 156)



Этил-2-бензамидо-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получен как описано в примере № 4, 161 мг, 0,40 ммоль) очищают хиральной SFC (таблица 3, метод А) с получением *этил-2-бензамидо-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилата, энантиомер 1*, в виде твердого вещества желтого цвета (58 мг, выход 36%) и *этил-2-бензамидо-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилата, энантиомер 2*, в виде твердого вещества желтого цвета (70 мг, выход 44%). хиральная SFC (таблица 1, метод F) $R_t=2,37$ мин.; е.е. 98.5%, первый элюированный энантиомеры; и $R_t=3,35$ мин.; е.е. 94.7%, второй элюированный энантиомер. К раствору этил-2-бензамидо-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилата (энантиомер 1, 58 мг, 0,14 ммоль) в ТГФ (1,2 мл) и МеОН (1,2 мл) добавляют водн. LiOH (1 М, 30 мг, 0,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 16 часов. Смесь охлаждают до КТ и затем распределяют между ДХМ и 1N водным раствором HCl. Две фазы разделяют и водную фазу экстрагируют ДХМ ($\times 2$). Объединенные органические фазы пропускают через разделитель фаз и растворитель удаляют при пониженном давлении. Очистка ОФ-ЖХВД (таблица 2, метод А) приводит к получению *2-бензамидо-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновой кислоты, энантиомер 1*, в виде твердого белого вещества (31 мг, выход 57%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,65$ (уш. с, 1H), 12,59 (уш. с, 1H), 7,99 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,79-7,66 (м, 3H), 7,18-7,12 (м, 4H), 6,88 (с, 1H), 3,71-3,62 (м, 1H), 3,12 (дд, $J=3,4$, 16,2 Гц, 1H), 2,96-2,78 (м, 3H), 2,22-2,14 (м, 1H), 1,90-1,78 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод С) $R_t=5,91$ мин.; МС m/z : 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$, хиральная SFC (таблица 1, метод G) $R_t=3,6$ мин.; е.е. 100%, первый элюированный энантиомер.

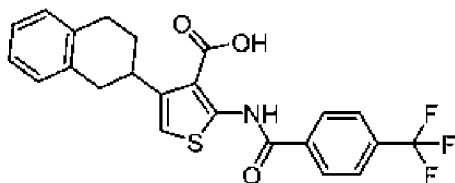
Пример № 61. 2-Бензамидо-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота, энантиомер 2 (соединение № 157)



Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 60, используя этил-2-бензамидо-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат, энантиомер 2 (получен как описано в примере № 60), в качестве исходного вещества, (твердое белое вещество, выход 38%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,65$ (уш. с, 1H), 12,59 (уш. с, 1H), 7,99 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,79-7,66 (м, 3H), 7,18-7,12 (м, 4H), 6,88 (с, 1H), 3,71-3,62 (м, 1H), 3,12 (дд, $J=3,4$, 16,2 Гц, 1H), 2,96-2,78 (м, 3H), 2,22-2,14 (м, 1H), 1,90-1,78 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод С) $R_t=5,86$ мин.; МС m/z : 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$

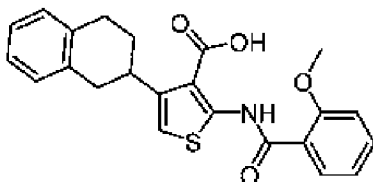
хиральная SFC (таблица 1, метод G) $R_t=3,92$ мин.; е.е. 100%, второй элюированный энантиомер.

Пример № 62. 4-Тетралин-2-ил-2-[[4-(трифторметил)бензоил]амино]тиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 158)



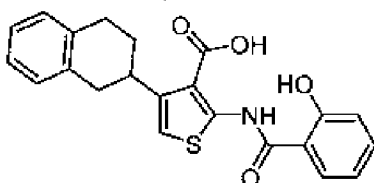
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 4, используя этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 1) и 4-(трифторметил)бензоилхлорид (CAS: 329-15-7) в качестве исходных веществ, (твердое не совсем белое вещество, выход 22%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,70$ (уш. с, 1H), 12,81 (уш. с, 1H), 8,15 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 8,03 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,13-7,09 (м, 4H), 6,87 (с, 1H), 3,69-3,60 (м, 1H), 3,13-3,06 (м, 1H), 2,91-2,75 (м, 3H), 2,16-2,09 (м, 1H), 1,86-1,74 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод D) $R_t=4,20$ мин., МС m/z : 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 63. 2-[(2-Метоксибензоил)амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 159)



Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 4, используя этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 1) и 2-метоксибензоилхлорид (CAS: 21615-34-9) в качестве исходных веществ, (твердое не совсем белое вещество, выход 40%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,43$ (уш. с, 1H), 13,20 (уш. с, 1H), 8,13 (дд, $J=1,8$, 7,8 Гц, 1H), 7,68-7,63 (м, 1H), 7,32-7,29 (м, 1H), 7,21-7,09 (м, 5H), 6,79 (с, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,71-3,65 (м, 1H), 3,08 (дд, $J=3,0$, 16,2 Гц, 1H), 2,91-2,85 (м, 2H), 2,76 (дд, $J=11,3$, 16,0 Гц, 1H), 2,12 (дд, $J=2,0$, 11,8 Гц, 1H), 1,85-1,74 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод C) $R_t=5,89$ мин., МС m/z : 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

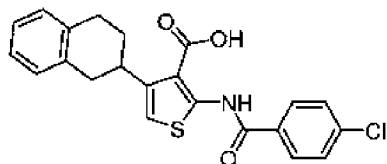
Пример № 64. 2-[(2-Гидроксибензоил)амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбонов кислот (соединение № 160)



Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 38, используя 2-[(2-метоксибензоил)амино]-4-тетралин-2-

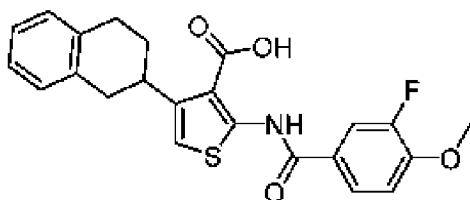
илтиофен-3-карбоновую кислоту (пример № 63) в качестве исходного вещества, (твердое не совсем белое вещество, выход 55%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,20$ (уш. с, 2H), 11,66 (уш. с, 1H), 8,01 (дд, $J=1,8$, 7,9 Гц, 1H), 7,49-7,44 (м, 1H), 7,13-6,98 (м, 6H), 6,78 (с, 1H), 3,68-3,61 (м, 1H), 3,11-3,05 (м, 1H), 2,91-2,73 (м, 3H), 2,15-2,10 (м, 1H), 1,85-1,73 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод С) $R_t=5,79$ мин., МС m/z : 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 65. 2-[(4-Хлорбензоил)амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 161)



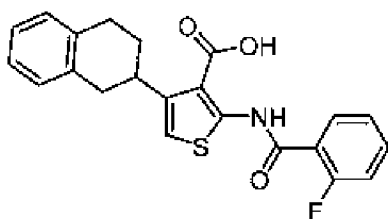
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 4, используя этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 1) и 4-хлорбензоилхлорид (CAS: 122-01-0) в качестве исходных веществ, (твердое не совсем белое вещество, выход 22%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,64$ (уш. с, 1H), 12,77 (уш. с, 1H), 7,98-7,93 (м, 2H), 7,75-7,70 (м, 2H), 7,12 -7,10 (м, 4H), 6,84 (с, 1H), 3,69-3,60 (м, 1H), 3,11-3,06 (м, 1H), 2,91-2,74 (м, 3H), 2,18-2,09 (м, 1H), 1,85-1,73 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод С) $R_t=6,24$ мин., МС m/z : 410 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример № 66. 2-[(3-Фтор-4-метоксибензоил)амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 162)



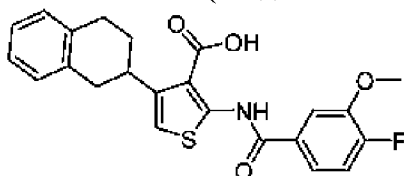
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 4, используя этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 1) и 3-фтор-4-метоксибензоилхлорид (CAS: 3907-15-1) в качестве исходных веществ, (твердое не совсем белое вещество, выход 43%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,65$ (уш. с, 1H), 12,95 (уш. с, 1H), 7,77-7,70 (м, 2H), 7,43 (т, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,13-7,09 (м, 4H), 6,78 (с, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,70-3,73 (м, 1H), 3,11-3,06 (м, 1H), 2,91-2,72 (м, 3H), 2,16-2,09 (м, 1H), 1,85-1,73 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод С) $R_t=5,89$ мин., МС m/z : 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 67. 2-[(2-Фторбензоил)амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 163)



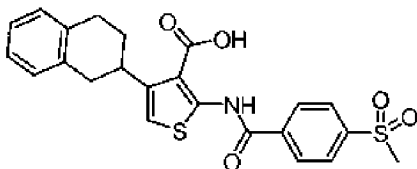
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 4, используя этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 1) и 2-фторбензоилхлорид (CAS: 393-52-2) в качестве исходных веществ, (твердое вещество бледно-желтого цвета, выход 30%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =8,09-8,04 (м, 1H), 7,74-7,68 (м, 1H), 7,52-7,43 (м, 2H), 7,17-7,10 (м, 4H), 6,77 (с, 1H), 3,83-3,75 (м, 1H), 3,16-3,10 (м, 1H), 2,94-2,89 (м, 2H), 2,82-2,73 (м, 1H), 2,19-2,11 (м, 1H), 1,88-1,80 (м, 1H), два протона, которые способны подвергаться замещению, не визуализированы. ЖХ/МС (таблица 1, метод С) R_t =5,93 мин., МС m/z : 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 68. 2-[(4-Фтор-3-метоксибензоил)амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 164)



Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 4, используя этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 1) и 4-фтор-3-метоксибензоилхлорид (CAS: 82846-19-3) в качестве исходных веществ, (твердое не совсем белое вещество, выход 8%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,64 (уш. с, 1H), 12,90 (уш. с, 1H), 7,76-7,71 (м, 1H), 7,55-7,48 (м, 2H), 7,16-7,10 (м, 4H), 6,85-6,82 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,71-3,66 (м, 1H), 3,11 (дд, J =3,0, 16,2 Гц, 1H), 2,91-2,71 (м, 3H), 2,17 (д, J =12,0 Гц, 1H), 1,88-1,77 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод С) R_t =5,96 мин., МС m/z : 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

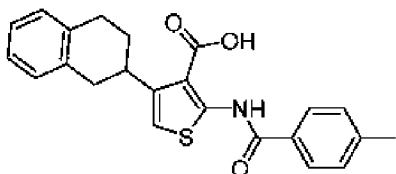
Пример № 69. 2-[(4-Метилсульфонилбензоил)амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 165)



Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 4, используя этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 1) и 4-(метансульфонил)бензоилхлорид (CAS: 40913-92-6) в качестве исходных веществ, (твердое не совсем белое вещество, выход 28%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =8,17-8,12 (м, 4H), 7,13-7,09 (м, 5H), 6,75 (с, 1H), 3,81-3,74 (м, 1H), 3,26 (с, 3H), 3,15-3,06 (м, 1H), 2,92-2,81 (м, 3H), 2,22-2,16 (м, 1H), 1,90-

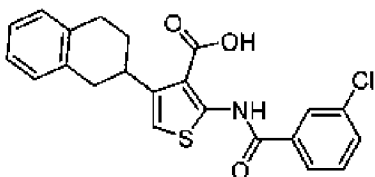
1,79 (м, 1H), один протон, способный подвергаться замещению, не визуализирован. ЖХ/МС (таблица 1, метод С) $R_t=5,39$ мин., МС m/z : 456 $[M+H]^+$.

Пример № 70. 2-[(4-Метилбензоил)амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 166)



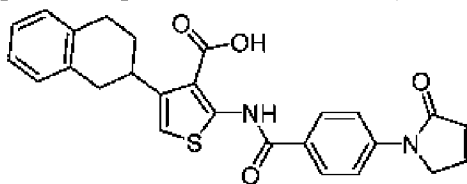
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 4, используя этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 1) и 4-метилбензоилхлорид (CAS: 874-60-2) в качестве исходных веществ, (твердое не совсем белое вещество, выход 31%). 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,66$ (уш. с, 1H), 12,71 (уш. с, 1H), 7,89 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,49 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,18-7,11 (м, 4H), 6,85 (с, 1H), 3,71-3,65 (м, 1H), 3,13 (дд, $J=2,8, 15,9$ Гц, 1H), 2,92-2,77 (м, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,20-2,12 (м, 1H), 1,90-1,78 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод С) $R_t=6,10$ мин., МС m/z : 392 $[M+H]^+$.

Пример № 71. 2-[(3-Хлорбензоил)амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 167)



Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 4, используя этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 1) и 3-хлорбензоилхлорид (CAS: 618-46-2) в качестве исходных веществ, (твердое вещество бледно-желтого цвета, выход 33%). 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,70$ (уш. с, 1H), 12,79 (уш. с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,94 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,72 (дд, $J=7,9, 7,9$ Гц, 1H), 7,16-7,14 (м, 4H), 6,88 (с, 1H), 3,71-3,74 (м, 1H), 3,12 (дд, $J=3,2, 16,0$ Гц, 1H), 2,92-2,77 (м, 3H), 2,22-2,12 (м, 1H), 1,90-1,78 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод С) $R_t=6,29$ мин., МС m/z : 412 $[M+H]^+$.

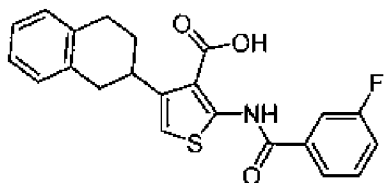
Пример № 72. 2-[[4-(2-Оксопирролидин-1-ил)бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 168)



К раствору этил-2-(4-бромбензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилата (получение № 2, 150 мг, 0,31 ммоль) в диоксане (5,0 мл) добавляют пирролидин-2-он (CAS: 616-45-5, 33 мг, 0,38 ммоль), Xantphos (CAS: 161265-03-8, 179 мг,

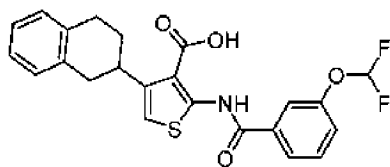
0,31 ммоль), Cs_2CO_3 (CAS: 534-17-8, 168 мг, 0,52 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (CAS: 51364-51-3, 12 мг, 0,013 ммоль). Реакционную смесь герметизируют в атмосфере азота, нагревают до 80°C и выдерживают при указанной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждают до КТ и растворитель удаляют при пониженном давлении. К смеси добавляют воду и экстрагируют смесь этилацетатом ($\times 3$). Объединенные органические фазы концентрируют при пониженном давлении. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле (элюирование: 0-100% EtOAc в изогексане) приводит к получению *этил-2-(4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилата* (80 мг, выход 63%), который растворяют в смеси ТГФ (3 мл), EtOH (3 мл) и воды (1 мл). К смеси добавляют моногидрат гидроксида лития (CAS: 1310-66-3, 33 мг, 1,38 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 20 часов. Растворители удаляют при пониженном давлении, добавляют воду и подкисляют смесь до pH 3, используя 2N водный раствор HCl . Полученный осадок собирают фильтрацией, промывают водой и сушат в вакууме с получением *2-[[4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновой кислоты* в виде твердого не совсем белого вещества (42 мг, выход 55%). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): $\delta=13,66$ (уш. с, 1H), 12,72 (уш. с, 1H), 8,02-7,94 (м, 4H), 7,18-7,12 (м, 4H), 6,84 (с, 1H), 3,96 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,73-3,63 (м, 1H), 3,13 (дд, $J=3,0$, 16,3 Гц, 1H), 2,95-2,79 (м, 3H), 2,62 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,22-2,10 (м, 3H), 1,90-1,77 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод С) $R_t=5,55$ мин.; МС m/z : 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 73. 2-[(3-Фторбензоил)амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 169)



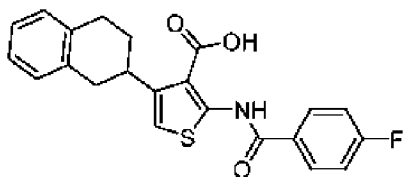
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 4, используя *этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат* (получение № 1) и 3-фторбензоилхлорид (CAS: 1711-07-5) в качестве исходных веществ, (твердое вещество бледно-желтого цвета, выход 22%). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): $\delta=13,62$ (уш. с, 1H), 13,22 (уш. с, 1H), 7,80-7,67 (м, 3H), 7,58-7,53 (м, 1H), 7,13-7,09 (м, 4H), 6,81 (с, 1H), 3,70-3,65 (м, 1H), 3,12-3,05 (м, 1H), 2,91-2,73 (м, 3H), 2,16-2,09 (м, 1H), 1,85-1,73 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод С) $R_t=6,01$ мин., МС m/z : 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 74. 2-[[3-(Диформетокси)бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 170)



К раствору этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилата (получение № 1, 125 мг, 0,41 ммоль) в ДМФА (3,0 мл) добавляют 3-(дифторметокси)бензойную кислоту (CAS: 4837-19-8, 117 мг, 0,62 ммоль), йодид 2-хлор-1-метилпиридиния (CAS: 14338-32-0, 170 мг, 0,66 ммоль), триэтиламин (CAS: 121-44-8, 0,12 мл, 0,82 ммоль) и DMAP (CAS: 1122-58-3, 915 мг, 0,12 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 70°C и выдерживают при указанной температуре в течение 4 часов. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюирование: 0-100% EtOAc в изогексане) с получением *этил-2-(3-(дифторметокси)бензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилата* (130 мг, выход 66%), который растворяют в смеси ТГФ (3 мл), EtOH (3 мл) и воды (1 мл). К полученному раствору добавляют моногидрат гидроксида лития (CAS: 1310-66-3, 33 мг, 1,38 ммоль) и перемешивают реакционную смесь при КТ в течение 20 часов. Растворители удаляют при пониженном давлении. Добавляют воду и подкисляют смесь до pH 3, используя 2N водный раствор HCl. Образованный осадок собирают фильтрацией, промывают водой и сушат в вакууме с получением 2-[[3-(дифторметокси)бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновой кислоты в виде твердого не совсем белого вещества (30 мг, выход 24%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ=13,69 (уш. с, 1H), 12,79 (уш. с, 1H), 7,81 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,75-7,69 (м, 2H), 7,52 (дд, J=1,9, 8,1 Гц, 1H), 7,40 (т, J=73,5 Гц, 1H), 7,14-7,09 (м, 4H), 6,85 (с, 1H), 3,67-3,61 (м, 1H), 3,08 (дд, J=3,4, 16,4 Гц, 1H), 2,88-2,74 (м, 3H), 2,14 (д, J=11,9 Гц, 1H), 1,86-1,74 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод D) R_t=4,09 мин., МС m/z: 444 [M+H]⁺.

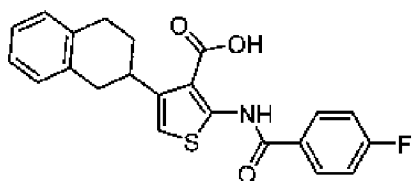
Пример № 75. 2-[(4-Фторбензоил)амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота, энантиомер 1 (соединение № 171)



Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 60, используя этил-2-(4-фторбензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получен как описано в примере № 55) в качестве исходного вещества, (твердое не совсем белое вещество, выход 6%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ=14,62 (уш. с, 1H), 8,05-7,99 (м, 2H), 7,43 (дд, J=8,9, 8,9 Гц, 2H), 7,12-7,08 (м, 4H), 6,66 (с, 1H), 3,81-3,78 (м, 1H), 3,10 (дд, J=3,4, 16,2 Гц, 1H), 2,92-2,84 (м, 2H), 2,73 (дд, J=11,3, 16,1 Гц, 1H), 2,17-2,11 (м, 1H), 1,84-1,71 (м, 1H), один протон, способный подвергаться замещению, не визуализирован. ЖХ/МС (таблица 1, метод C) R_t=5,95 мин.; МС m/z: 396 [M+H]⁺, хиральная SFC (таблица 1, метод H) R_t=5,69 мин.; e.e.

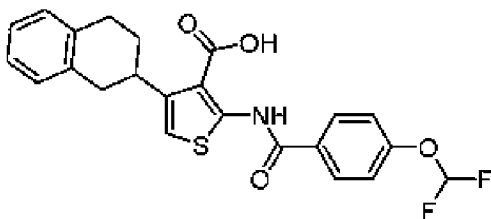
98,8%, первый элюированный энантиомер.

Пример № 76. 2-[(4-Фторбензоил)амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота, энантиомер 2 (соединение № 172)



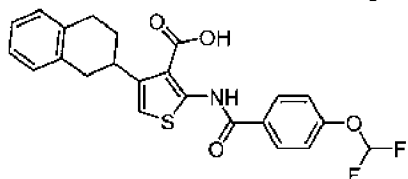
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 61, используя этил-2-(4-фторбензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получен как описано в примере № 55) в качестве исходного вещества, (твердое не совсем белое вещество, выход 47%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,64 (уш. с, 1H), 12,62 (уш. с, 1H), 8,04-8,00 (м, 2H), 7,49 (дд, J =8,8, 8,8 Гц, 2H), 7,11-7,09 (м, 4H), 6,83 (с, 1H), 3,84-3,77 (м, 1H), 3,08 (дд, J =3,2, 16,2 Гц, 1H), 2,93-2,82 (м, 2H), 2,73 (дд, J =11,4, 16,0 Гц, 1H), 2,16-2,10 (м, 1H), 1,86-1,73 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод С) R_t =5,95 мин.; МС m/z : 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$. хиральная SFC (таблица 1, метод Н) R_t =7,59 мин.; е.е. 98,6%, второй элюированный энантиомер.

Пример № 77. 2-[[4-(Дифторметокси)бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота, энантиомер 2 (соединение № 174)



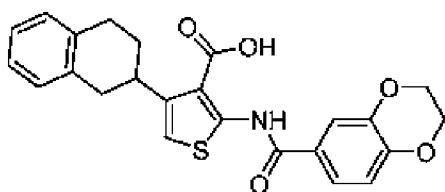
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 61, используя этил-2-(4-(дифторметокси)бензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получен как описано в примере № 56) в качестве исходного вещества, (твердое не совсем белое вещество, выход 55%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,67 (уш. с, 1H), 13,02 (уш. с, 1H), 8,05 (д, J =8,6 Гц, 2H), 7,46 (т, J =73,5 Гц, 1H), 7,46 (д, J =8,3 Гц, 2H), 7,17-7,12 (м, 4H), 6,84 (с, 1H), 3,74-3,66 (м, 1H), 3,13 (дд, J =3,4, 16,2 Гц, 1H), 2,95-2,89 (м, 2H), 2,82 (дд, J =11,5, 16,2 Гц, 1H), 2,22-2,16 (м, 1H), 1,89-1,77 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод С) R_t =5,99 мин., МС m/z : 442 $[\text{M}-\text{H}]^-$, хиральная SFC (таблица 1, метод Н) R_t =3,4 мин., МС m/z 442 $[\text{M}-\text{H}]^-$, второй элюированный энантиомер.

Пример № 78. 2-[[4-(Дифторметокси)бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота, энантиомер 1 (соединение № 175)



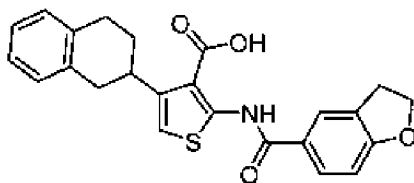
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 60, используя этил-2-(4-(дифторметокси)бензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получен как описано в примере № 56) в качестве исходного вещества (твердое не совсем белое вещество, выход 42%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,39 (уш. с, 1H), 8,05 (д, J =8,5 Гц, 2H), 7,46 (т, J =73,5 Гц, 1H), 7,45 (д, J =8,5 Гц, 2H), 7,17-7,11 (м, 4H), 6,81 (с, 1H), 3,77-3,69 (м, 1H), 3,13 (дд, J =3,7, 16,0 Гц, 1H), 2,95-2,87 (м, 2H), 2,80 (дд, J =11,6, 15,9 Гц, 1H), 2,22-2,12 (м, 1H), 1,89-1,77 (м, 1H), один протон, способный подвергаться замещению, не визуализирован. ЖХ/МС (таблица 1, метод С) R_t =5,95 мин., МС m/z : 442 $[\text{M}-\text{H}]^-$, хиральная SFC (таблица 1, метод Н) R_t =2,6 мин., МС m/z 442 $[\text{M}-\text{H}]^-$, первый элюированный энантиомер.

Пример № 79. 2-(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-6-карбониламино)-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 176)



Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 20, используя этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 1), тионилхлорид (CAS: 7719-09-7) и 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-карбоновую кислоту (CAS: 4442-54-0) в качестве исходных веществ, (твердое не совсем белое вещество, выход 78%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =12,88 (уш. с, 1H), 7,46-7,40 (м, 2H), 7,13-7,07 (м, 5H), 6,76 (с, 1H), 4,38-4,31 (м, 4H), 3,69-3,64 (м, 1H), 3,13-3,00 (м, 1H), 2,91-2,71 (м, 3H), 2,17-2,08 (м, 1H), 1,85-1,72 (м, 1H), один протон, способный подвергаться замещению, не визуализирован. ЖХ/МС (таблица 1, метод С) R_t =5,85 мин., МС m/z : 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

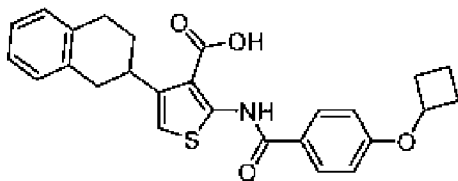
Пример № 80. 2-(2,3-Дигидробензофуран-5-карбониламино)-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 177)



Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 74, используя этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 1) и 2,3-дигидробензофуран-5-карбоновую кислоту (CAS: 76429-73-7) в качестве исходных веществ, (твердое не совсем белое вещество, выход 65%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =12,57 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,77 (д, J =8,3 Гц, 1H), 7,15-7,13 (м, 4H), 7,01 (д, J =8,3 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 4,68 (т, J =8,7 Гц, 2H), 3,39-3,25 (м, 3H), 3,11 (дд, J =3,3, 16,2 Гц, 1H), 2,91-2,74 (м, 3H), 2,21-2,13 (м, 1H), 1,89-1,75 (м, 1H), один протон, способный подвергаться замещению, не визуализирован. ЖХ/МС

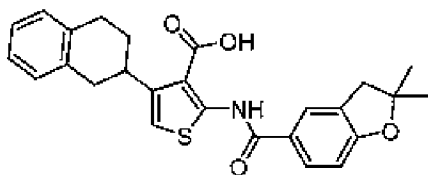
(таблица 1, метод D) $R_t=3,80$ мин., МС m/z : 420 $[M+H]^+$.

Пример № 81. 2-[[4-(Циклобутокс)бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 178)



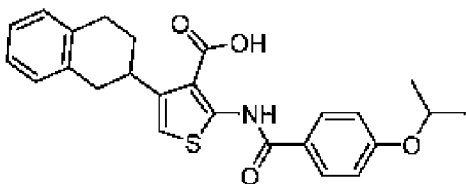
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 20, используя этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 1), тионилхлорид (CAS: 7719-09-7) и 4-циклобутоксibenзойную кислоту (CAS: 62577-95-1) в качестве исходных веществ, (твердое не совсем белое вещество, выход 94%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,70$ (уш. с, 1H), 13,06 (уш. с, 1H), 7,89 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,13-7,04 (м, 6H), 6,74 (с, 1H), 4,85-4,76 (м, 1H), 3,74-3,66 (м, 1H), 3,09 (дд, $J=3,7$, 16,2 Гц, 1H), 2,91-2,72 (м, 3H), 2,50-2,44 (м, 2H, частично закрыт пиком ДМСО), 2,17-2,02 (м, 3H), 1,88-1,61 (м, 3H). ЖХ/МС (таблица 1, метод C) $R_t=6,42$ мин., МС m/z : 448 $[M+H]^+$.

Пример № 82. 2-[(2,2-Диметил-3Н-бензофуран-5-карбонил)амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 179)



Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 20, используя этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 1), тионилхлорид (CAS: 7719-09-7) и 2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-карбоновую кислоту (CAS: 123656-34-8) в качестве исходных веществ, (твердое вещество бледно-желтого цвета, выход 96%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,97$ (уш. с, 1H), 12,69 (уш. с, 1H), 7,79-7,72 (м, 2H), 7,13-7,08 (м, 4H), 6,94-6,91 (м, 1H), 6,76 (с, 1H), 3,67-3,62 (м, 1H), 3,14-3,12 (м, 3H), 2,88-2,73 (м, 3H), 2,14 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 1,85-1,73 (м, 1H), 1,48-1,46 (м, 6H). ЖХ/МС (таблица 1, метод C) $R_t=6,25$ мин., МС m/z : 448 $[M+H]^+$.

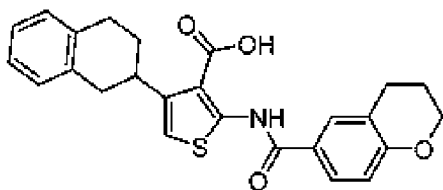
Пример № 83. 2-[(4-Изопропоксибензоил)амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 180)



Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 20, используя этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-

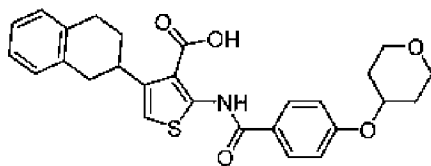
ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 1) и 4-(пропан-2-илоху)бензойную кислоту (CAS: 13205-46-4) в качестве исходных веществ, (твердое вещество бледно-желтого цвета, выход 82%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,16$ (уш. с, 1H), 7,92-7,86 (м, 2H), 7,14-7,08 (м, 6H), 6,73 (с, 1H), 4,81-4,70 (м, 1H), 3,76-3,66 (м, 1H), 3,12-3,05 (м, 1H), 2,90-2,72 (м, 3H), 2,18-2,10 (м, 1H), 1,84-1,72 (м, 1H), 1,32 (с, 3H), 1,31 (с, 3H), один протон, способный подвергаться замещению, не визуализирован. ЖХ/МС (таблица 1, метод D) $R_t=4,04$ мин., МС m/z : 436 $[\text{M}+\text{H}]^-$.

Пример № 84. 2-(Хроман-6-карбониламино)-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 181)



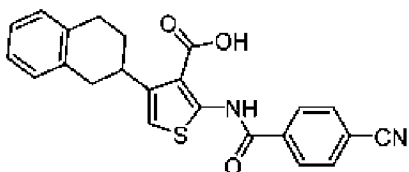
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 20, используя этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 1), тионилхлорид (CAS: 7719-09-7) и 3,4-дигидро-2H-хромен-6-карбоновую кислоту (CAS: 103203-84-5) в качестве исходных веществ, (твердое не совсем белое вещество, выход 94%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=12,89$ (уш. с, 1H), 7,70-7,64 (м, 2H), 7,13-7,08 (м, 4H), 6,94 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 4,24 (дд, $J=5,0, 5,0$ Гц, 2H), 3,70-3,62 (м, 1H), 3,09 (дд, $J=3,4, 16,1$ Гц, 1H), 2,91-2,74 (м, 5H), 2,17-2,10 (м, 1H), 2,00-1,92 (м, 2H), 1,85-1,72 (м, 1H), один протон, способный подвергаться замещению, не визуализирован. ЖХ/МС (таблица 1, метод C) $R_t=6,08$ мин., МС m/z : 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 85. 2-[(4-Тетрагидропиран-4-илоксибензоил)амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 182)



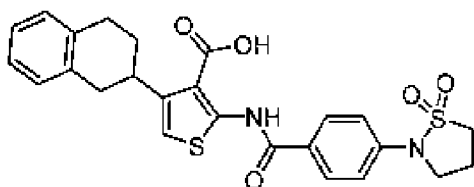
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 20, используя этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 1), тионилхлорид (CAS: 7719-09-7) и 4-(оксан-4-илокси)бензойную кислоту (CAS: 851048-51-6) в качестве исходных веществ, (твердое не совсем белое вещество, выход 90%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,68$ (уш. с, 1H), 7,93-7,87 (м, 2H), 7,22-7,16 (м, 2H), 7,12-7,08 (м, 4H), 6,69 (с, 1H), 4,78-4,70 (м, 1H), 3,92-3,84 (м, 2H), 3,77-3,72 (м, 1H), 3,57-3,48 (м, 2H), 3,09 (дд, $J=3,4, 16,1$ Гц, 1H), 2,91-2,84 (м, 2H), 2,79-2,67 (м, 1H), 2,13 (дд, $J=2,3, 11,8$ Гц, 1H), 2,06-1,99 (м, 2H), 1,84-1,58 (м, 3H), один протон, способный подвергаться замещению, не визуализирован. ЖХ/МС (таблица 1, метод C) $R_t=5,96$ мин., МС m/z : 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 86. 2-[(4-Цианобензоил)амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 183)



К раствору этил-2-(4-бромбензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилата (получение № 2, 150 мг, 0,31 ммоль) в ДМФА (3,0 мл) в атмосфере азота добавляют цианид цинка (CAS: 557-21-1, 181 мг, 1,54 ммоль) и $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (CAS: 14221-01-3, 537 мг, 0,46 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 140°C и выдерживают при указанной температуре в течение 18 часов. Растворитель удаляют при пониженном давлении. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле (элюирование: 0-100% EtOAc в изогексане) приводит к получению 2-(4-цианобензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоновой кислоты (90 мг, 21%), которую растворяют в ТГФ (3,0 мл), EtOH (3,0 мл) и H_2O (1,0 мл). К полученному раствору добавляют моногидрат гидроксида лития (CAS: 1310-66-3, 18 мг, 0,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 18 часов. Растворители удаляют при пониженном давлении. Остаток разбавляют водой (3 мл) и подкисляют до pH 3, используя 2N водный раствор HCl. Смесь экстрагируют EtOAc ($\times 2$) и сушат объединенные органические фазы над MgSO_4 . Растворитель удаляют при пониженном давлении. Очистка хроматографией с обращенной фазой на KP-C18-HS (snap cartridge, элюирование: 0-100% MeCN в воде (0,1% бикарбоната аммония), объемная скорость потока: 50 мл/мин.) приводит к получению 2-[(4-цианобензоил)амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновой кислоты в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (20 мг, выход 23%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,68 (уш. с, 1H), 12,70 (уш. с, 1H), 8,15-8,08 (м, 4H), 7,13-7,10 (м, 4H), 6,88 (с, 1H), 3,68-3,61 (м, 1H), 3,08 (дд, J =3,1, 16,3 Гц, 1H), 2,91-2,74 (м, 3H), 2,16-2,12 (м, 1H), 1,86-1,75 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод D) R_t =3,91 мин., МС m/z : 401 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

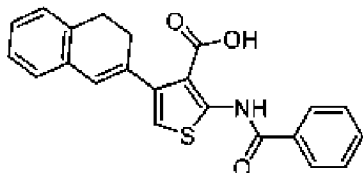
Пример № 87. 2-[[4-(1,1-Диоксо-1,2-тиазолидин-2-ил)бензоил]амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 184)



Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 72, используя этил-2-(4-бромбензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 2) и изотиазолидин-1,1-диоксид (CAS: 5908-62-3) в качестве исходных веществ, (твердое не совсем белое вещество, выход 51%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,61 (уш. с, 1H), 12,52 (уш. с, 1H), 7,95 (д, J =7,8 Гц, 2H), 7,40 (д, J =7,8 Гц, 2H), 7,13-7,09 (м, 4H), 6,82 (с, 1H), 3,87 (т,

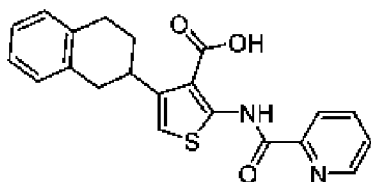
$J=6,5$ Гц, 2H), 3,67-3,60 (м, 3H), 3,08 (дд, $J=3,1$, 16,2 Гц, 1H), 2,88-2,68 (м, 3H), 2,49-2,43 (м, 2H), 2,16-2,12 (м, 1H), 1,85-1,74 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод D) $R_t=3,74$ мин., МС m/z : 495 $[M-H]^-$.

Пример № 88. 2-Бензамидо-4-(3,4-дигидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 185)



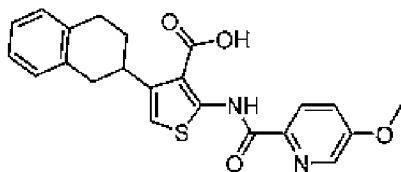
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 4, используя метил-2-амино-4-(3,4-дигидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 5) и бензоилхлорид (CAS: 98-88-4) в качестве исходных веществ, (твердое не совсем белое вещество, выход 18%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,62$ (уш. с, 1H), 13,06 (уш. с, 1H), 8,03-7,99 (м, 2H), 7,77-7,66 (м, 3H), 7,24-7,13 (м, 4H), 6,91 (с, 1H), 6,50 (с, 1H), 2,91 (т, $J=7,9$ Гц, 2H), 2,56 -2,53 (м, 2H, частично закрыт пиком ДМСО). ЖХ/МС (таблица 1, метод C) $R_t=5,74$ мин.; МС m/z : 376 $[M+H]^+$.

Пример № 89. 2-(Пиридин-2-карбониламино)-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 186)



Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 74, используя этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 1) и пиридин-2-карбоновую кислоту (CAS: 98-98-6) в качестве исходных веществ, (твердое не совсем белое вещество, выход 14%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,33$ (уш. с, 1H), 13,01 (уш. с, 1H), 8,65 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,00 (дт, $J=1,6$, 7,7 Гц, 1H), 7,61 (ддд, $J=1,2$, 4,8, 7,6 Гц, 1H), 6,99-6,97 (м, 4H), 6,74 (с, 1H), 3,57-3,48 (м, 1H), 2,98-2,91 (м, 1H), 2,78-2,72 (м, 2H), 2,65 (дд, $J=11,1$, 16,3 Гц, 1H), 2,04-1,97 (м, 1H), 1,72-1,61 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод C) $R_t=5,63$ мин.; МС m/z : 379 $[M+H]^+$.

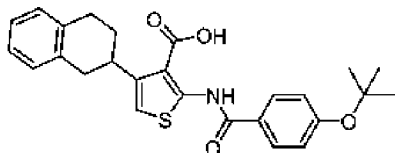
Пример № 90. 2-[(5-Метоксипиридин-2-карбонил)амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 187)



Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 74, используя этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-

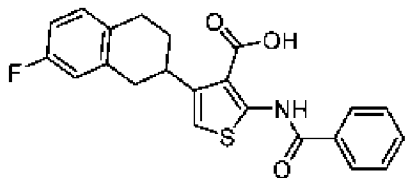
ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 1) и 5-метоксипиридин-2-карбоновую кислоту (CAS: 29082-92-6) в качестве исходных веществ, (твердое белое вещество, выход 48%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,44 (уш. с, 1H), 13,05 (уш. с, 1H), 8,51 (д, J =2,6 Гц, 1H), 8,23 (д, J =8,8 Гц, 1H), 7,71 (дд, J =2,8, 8,9 Гц, 1H), 7,18-7,13 (м, 4H), 6,89 (с, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,73-3,65 (м, 1H), 3,16-3,10 (м, 1H), 2,94-2,89 (м, 2H), 2,83 (дд, J =11,2, 16,3 Гц, 1H), 2,21-2,15 (м, 1H), 1,90-1,78 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод С) R_t =5,71 мин.; МС m/z : 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 91. 2-[(4-трет-Бутоксibenzoил)амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 188)



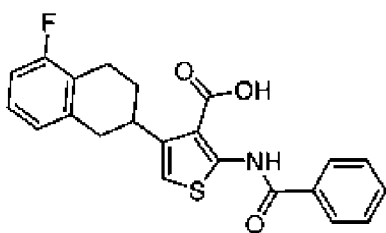
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 74, используя этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 1) и 4-(трет-бутоксibenzoи)ную кислоту (CAS: 13205-47-5) в качестве исходных веществ, (твердое не совсем белое вещество, выход 54%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =13,59 (уш. с, 1H), 12,61 (уш. с, 1H), 7,90-7,85 (м, 2H), 7,22 (д, J =9,1 Гц, 2H), 7,12-7,10 (м, 4H), 6,80 (с, 1H), 3,67-3,60 (м, 1H), 3,08 (дд, J =3,0, 16,1 Гц, 1H), 2,88-2,73 (м, 3H), 2,16-2,12 (м, 1H), 1,85-1,73 (м, 1H), 1,42 (с, 9H). ЖХ/МС (таблица 1, метод С) R_t =6,44 мин., МС m/z : 450 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 92. 2-Бензамидо-4-(7-фтортетралин-2-ил)тиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 189)



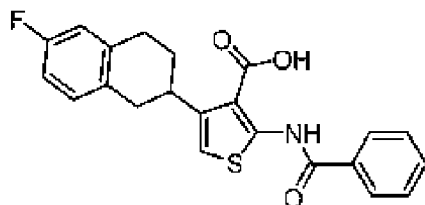
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 4, используя 7-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбоновую кислоту (CAS: 1314902-19-6, получена в соответствии с методикой получения соединения № 1.10 в WO201608411) в качестве исходного вещества, (твердое белое вещество, выход 24%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ =12,69 (с, 1H), 7,95 (д, J =7,2 Гц, 2H), 7,72-7,61 (м, 3H), 7,15 (дд, J =5,9, 9,3 Гц, 1H), 6,98-6,91 (м, 2H), 6,82 (с, 1H), 3,66-3,58 (м, 1H), 3,10 (дд, J =3,5, 16,3 Гц, 1H), 2,88-2,72 (м, 3H), 2,13 (д, J =12,2 Гц, 1H), 1,86-1,72 (м, 1H), один протон, способный подвергаться замещению, не визуализирован. ЖХ/МС (таблица 1, метод С) R_t =5,88 мин., МС m/z : 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 93. 2-Бензамидо-4-(5-фтортетралин-2-ил)тиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 190)



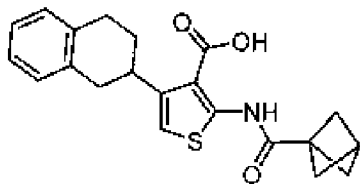
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 92, используя 5-фтор-3,4-дигидронафталин-1(2H)-он (CAS: 93742-85-9) в качестве исходного вещества, (твердое не совсем белое вещество, выход 58%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,68$ (с, 1H), 12,57 (с, 1H), 8,00-7,98 (м, 2H), 7,78-7,67 (м, 3H), 7,21 (дд, $J=7,7$, 14,1 Гц, 1H), 7,04-6,99 (м, 2H), 6,89 (с, 1H), 3,67-3,61 (м, 1H), 3,16 (дд, $J=3,7$, 17,0 Гц, 1H), 2,98-2,71 (м, 3H), 2,26-2,21 (м, 1H), 1,88-1,78 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод С) $R_t=5,87$ мин., МС m/z : 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример № 94. 2-Бензамидо-4-(6-фтортетралин-2-ил)тиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 191)



Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 92, используя 6-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-он (CAS: 703-67-3) в качестве исходного вещества, (твердое не совсем белое вещество, выход 12%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,63$ (с, 1H), 12,56 (с, 1H), 7,97-7,94 (м, 2H), 7,74-7,69 (м, 1H), 7,68-7,63 (м, 2H), 7,17-7,11 (м, 1H), 6,99-6,91 (м, 2H), 6,84 (с, 1H), 3,64-3,59 (м, 1H), 3,07 (дд, $J=3,6$, 16,1 Гц, 1H), 2,91-2,85 (м, 2H), 2,78-2,68 (м, 1H), 2,13 (д, $J=12,3$ Гц, 1H), 1,84-1,72 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод С) $R_t=5,87$ мин., МС m/z : 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

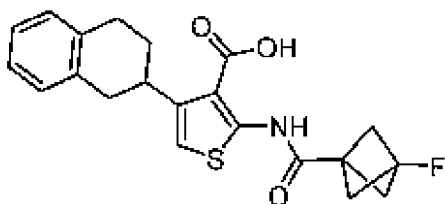
Пример № 95. 2-(Бицикло[1.1.1]пентан-3-карбониламино)-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 192)



Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 20, используя бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновую кислоту (CAS: 22287-28-1) и этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 1) в качестве исходных веществ, (твердое белое вещество, выход 11%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=12,14$ (с, 1H), 7,15-7,11 (м, 4H), 6,75 (с, 1H), 3,72-3,66 (м, 1H), 3,12-3,06 (м, 1H), 2,96-2,85 (м, 2H), 2,77 (дд, $J=11,4$, 16,0 Гц, 1H), 2,59 (с, 1H), 2,16-

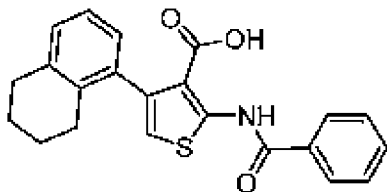
2,11 (м, 7H), 1,84-1,74 (м, 1H), один протон, способный подвергаться замещению, не визуализирован. ЖХ/МС (таблица 1, метод С) $R_t=5,66$ мин., МС m/z : 368 $[M+H]^+$.

Пример № 96. 2-[(3-Фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбонил)амино]-4-тетралин-2-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 193)



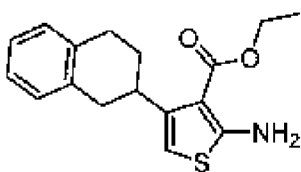
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 20, используя 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновую кислоту (CAS: 146038-53-1) и этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (получение № 1) в качестве исходных веществ, (твердое не совсем белое вещество, выход 5%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,63$ (с, 1H), 11,93 (с, 1H), 7,16-7,12 (м, 4H), 6,82 (с, 1H), 3,67-3,60 (м, 1H), 3,11-3,06 (м, 1H), 2,91-2,87 (м, 2H), 2,79 (дд, $J=11,2, 16,2$ Гц, 1H), 2,51 (д, $J=2,6$ Гц, 6H), 2,17-2,12 (м, 1H), 1,85-1,75 (м, 1H). ЖХ/МС (таблица 1, метод D) $R_t=3,68$ мин., МС m/z : 386 $[M+H]^+$.

Пример № 97. 2-Бензамидо-4-тетралин-5-илтиофен-3-карбоновая кислота (соединение № 194)

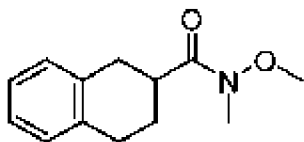


Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере № 4, используя бензоилхлорид (CAS:98-88-4) и 5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбоновую кислоту (CAS: 4242-18-6) в качестве исходных веществ, (твердое не совсем белое вещество, выход 22%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=13,12$ (уш. с, 1H), 7,98-7,94 (м, 2H), 7,70-7,66 (м, 1H), 7,64-7,59 (м, 2H), 7,12 (уш. с, 1H), 7,08-6,99 (м, 2H), 6,91-6,89 (м, 1H), 6,71 (с, 1H), 2,79-2,72 (м, 2H), 2,44-2,33 (м, 2H), 1,74-1,59 (м, 4H). ЖХ/МС (таблица 1, метод С) $R_t=5,81$ мин., МС m/z : 376 $[M-H]^-$.

Получение № 1. Этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат

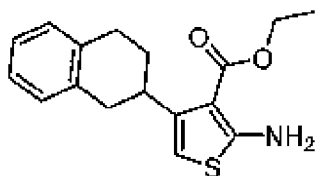


Стадия А. N-Метокси-N-метил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбоксамид



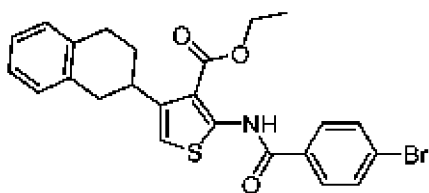
Раствор тетралин-2-карбоновой кислоты (2,00 г, 11,35 ммоль) в ДМФА (18 мл) обрабатывают DIPEA (CAS: 7087-68-5, 5,9 мл, 34,05 ммоль), NATU (CAS: 148893-10-1, 6,47 г, 17,02 ммоль) и гидрохлоридом N, O-диметилгидроксиламина (CAS: 6638-79-5, 1,44 г, 14,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляют EtOAc и насыщенным раствором соли и две фазы разделяют. Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли ($\times 3$), сушат над MgSO_4 и растворитель удаляют при пониженном давлении. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле (элюирование: 0-20% EtOAc в изогексане) приводит к получению N-метокси-N-метил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбоксамида в виде масла (2,50 г, колич. выход). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): $\delta=7,11$ (с, 4H), 3,71 (с, 3H), 3,24 (с, 3H), 3,16-2,99 (м, 2H), 2,93-2,85 (м, 3H), 2,11-2,04 (м, 1H), 1,96-1,84 м.д. (м, 1H).

Стадия В. Этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат



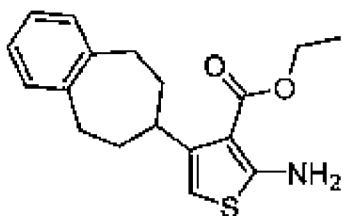
К раствору N-метокси-N-метил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбоксамида (получение № 1, 2,50 г, 11,40 ммоль) в диэтиловом эфире (30 мл) добавляют раствор метилмагнийбромида в Et_2O (CAS: 75-16-1, 3,0 М, 9,5 мл, 28,5 ммоль) и перемешивают реакционную смесь при КТ в течение 1,5 часов. Реакцию гасят насыщенным водным раствором NH_4Cl и две фазы разделяют. Водную фазу экстрагируют диэтиловым эфиром. Объединенные органические фазы сушат над MgSO_4 и растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток (2,45 г, 14,06 ммоль) растворяют в этаноле (15 мл) и затем добавляют этилцианоацетат (CAS: 105-56-6, 1,5 мл, 14,06 ммоль), серу (CAS: 7704-34-9, 451 мг, 14,06 ммоль) и морфолин (CAS: 110-91-8, 3,7 мл, 42,18 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 80°C и выдерживают при указанной температуре в течение 16 часов, а затем дают возможность смеси охладиться до КТ. Летучие растворители удаляют при пониженном давлении, остаток распределяют между EtOAc и насыщенным раствором соли и две фазы разделяют. Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над MgSO_4 и растворитель удаляют при пониженном давлении. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле (элюирование: 0-20% EtOAc в изогексане) приводит к получению этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилата в виде твердого белого вещества (1,56 г, выход 37%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): $\delta=7,14$ -7,06 (м, 4H), 6,11 (уш. с, 2H), 5,93 (с, 1H), 4,29 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,56-3,49 (м, 1H), 3,15-2,77 (м, 4H), 2,23-2,15 (м, 1H), 1,79-1,69 (м, 1H), 1,29 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Получение № 2. Этил-2-(4-бромбензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат



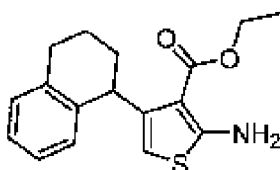
К раствору этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилата (получение № 1, 1,20 г, 3,98 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляют DIPEA (CAS: 7087-68-5, 1,7 мл, 9,95 ммоль) и 4-бромбензоилхлорид (CAS: 586-75-4, 1,09 г, 4,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 20 часов. Полученную смесь распределяют между ДХМ и насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Две фазы разделяют. Водную фазу экстрагируют ДХМ ($\times 3$). Объединенные органические фазы сушат над MgSO_4 и растворитель удаляют при пониженном давлении. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле (элюирование: 0-20% EtOAc в изогексане) приводит к получению *этил-2-(4-бромбензамидо)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилата* в виде твердого вещества желтого цвета (1,15 г, выход 60%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): $\delta=12,55$ (с, 1H), 7,90 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,67 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,16-7,10 (м, 4H), 6,57 (с, 1H), 4,45-4,38 (м, 2H), 3,68-3,61 (м, 1H), 3,17-3,10 (м, 1H), 2,99-2,85 (м, 3H), 2,25-2,19 (м, 1H), 1,88-1,76 (м, 1H), 1,36 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Получение № 3. Этил-2-амино-4-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-7-ил)тиофен-3-карбоксилат



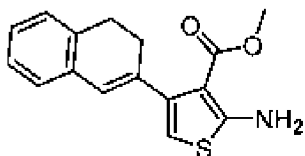
Указанное в заголовке соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере получения № 1, используя 6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-7-карбоновую кислоту (CAS: 1400229-72-2) в качестве исходного вещества, (3,0 г, выход 72%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): $\delta=7,15$ -7,09 (м, 4H), 6,05 (уш. с, 2H), 5,76 (с, 1H), 4,35 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,52 (т, $J=11,7$ Гц, 1H), 2,99-2,79 (м, 5H), 2,27-2,07 (м, 3H), 1,42 (т, $J=6,9$ Гц, 3H).

Получение № 4. Этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)тиофен-3-карбоксилат

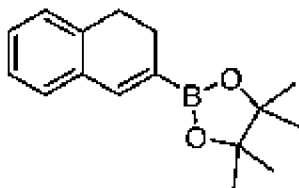


К раствору N-метокси-N-метил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбоксамиды (4,8 г, 21,9 ммоль, получен как описано в получении № 1 (стадия А), исходя из 1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбоновой кислоты, CAS: 1914-65-4) в Et₂O (50 мл) при 0°C медленно добавляют раствор метилмагнийбромида в Et₂O (CAS: 75-16-1, 3,0 М, 14,6 мл, 43,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 20 минут, затем дают возможность смеси нагреться до КТ и перемешивают смесь при КТ в течение 1,5 часов. Реакционную смесь снова охлаждают до 0°C и добавляют дополнительную порцию метилмагнийбромида в Et₂O (3,0 М, 6,5 мл, 18,0 ммоль). Реакционной смеси дают возможность нагреться до КТ и перемешивают смесь в течение дополнительных 3 часов. Реакционную смесь охлаждают до 0°C и гасят насыщенным водным раствором NH₄Cl. Две фазы разделяют и водную фазу экстрагируют Et₂O (× 3). Объединенные органические фазы сушат над MgSO₄ и растворитель удаляют при пониженном давлении с получением 1-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)этан-1-она в виде масла желтого цвета (2,8 г, выход 73%). 1-(1,2,3,4-Тетрагидронафталин-1-ил)этан-1-он (1,0 г, 5,74 ммоль) растворяют в толуоле (20 мл). К раствору добавляют этилцианоацетат (CAS: 105-56-6, 0,61 мл, 5,74 ммоль), ацетат аммония (CAS: 631-61-8, 310 мг, 4,02 ммоль) и уксусную кислоту (0,5 мл). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 20 часов, затем охлаждают до КТ и распределяют между EtOAc и насыщенным раствором соли. Две фазы разделяют и водную фазу экстрагируют EtOAc. Органический растворитель удаляют при пониженном давлении и полученный остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюирование: 0-25% EtOAc в циклогексане) с получением *этил-2-циано-3-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)бут-2-еноата в виде бесцветного масла* (1,02 г, выход 66%). Остаток растворяют в этаноле (20 мл), затем добавляют морфолин (CAS: 110-91-8, 0,75 мл, 8,61 ммоль) и серу (CAS: 7704-34-9, 202 мг, 6,31 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 80°C и выдерживают при указанной температуре в течение 24 часов с последующим добавлением другой аликвоты серы (150 мг, 4,73 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 80°C и выдерживают при указанной температуре в течение дополнительных 24 часов, затем охлаждают до КТ и растворитель удаляют при пониженном давлении. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле (элюирование: 0-30% EtOAc в циклогексане) приводит к получению *этил-2-амино-4-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)тиофен-3-карбоксилата* в виде масла желтого цвета (466 мг, выход 27%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ=7,16-7,03 (м, 4H), 6,06 (с, 2H), 5,25 (с, 1H), 4,75-4,70 (м, 1H), 4,38-4,24 (м, 2H), 2,84-2,75 (м, 2H), 1,99-1,92 (м, 2H), 1,78-1,63 (м, 2H), 1,33 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Получение № 5. Метил-2-амино-4-(3,4-дигидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат

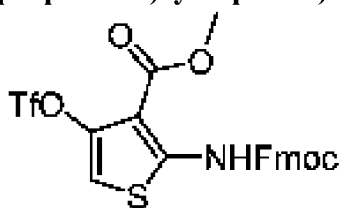


Стадия А. 2-(3,4-Дигидронафталин-2-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



К раствору диизопропиламина (CAS: 108-18-9, 0,64 мл, 4,54 ммоль) в ТГФ (8,0 мл) в атмосфере азота при -78°C медленно добавляют раствор $n\text{-BuLi}$ в гексанах (CAS: 109-72-8, 2,5 М, 1,8 мл, 4,54 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 30 минут. К смеси медленно добавляют раствор β -тетралона (CAS: 530-93-8, 0,5 мл, 3,78 ммоль) в ТГФ (7,0 мл), поддерживая температуру смеси в процессе добавления $<-60^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 1 часа. Медленно добавляют раствор N -фенил-бис(трифторметансульфон)имида (CAS: 37595-74-7, 1,62 г, 4,54 ммоль) в ТГФ (7,0 мл), поддерживая температуру смеси в процессе добавления $<-60^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 2 часов и затем дают возможность смеси нагреться до КТ в течение ночи. Полученную смесь гасят EtOAc и водой и две фазы разделяют. Водную фазу экстрагируют EtOAc ($\times 2$) и объединенные органические фазы сушат над MgSO_4 . Растворитель удаляют при пониженном давлении. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле (элюирование: 0-3% EtOAc в циклогексане) приводит к получению 3,4-дигидронафталин-2-илтрифторметансульфоната в виде бесцветного масла (859 мг, выход 82%). К 3,4-дигидронафталин-2-илтрифторметансульфонату (859 мг, 3,09 ммоль), бис(пинаколато)дибору (CAS: 73183-34-3, 1,18 г, 4,63 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (CAS: 72287-26-4, 23 мг, 0,03 ммоль) и ацетату калия (CAS: 127-08-2, 606 мг, 6,17 ммоль) в атмосфере азота добавляют ТГФ (20 мл), полученную смесь нагревают до 80°C и выдерживают при указанной температуре в течение 20 часов. Реакционную смесь охлаждают до КТ, разбавляют ДХМ и фильтруют через слой Celite®. Растворители удаляют при пониженном давлении и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюирование: 0-5% EtOAc в циклогексане) с получением 2-(3,4-дигидронафталин-2-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана в виде бесцветного масла (470 мг, выход 59%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): $\delta=7,21\text{--}7,19$ (м, 1H), $7,17\text{--}7,08$ (м, 4H), $2,75$ (т, $J=8,1$ Гц, 2H), $2,42\text{--}2,36$ (м, 2H), $1,31$ (с, 12H).

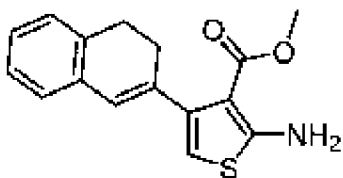
Стадия В. Метил-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)тиофен-3-карбоксилат



К суспензии гидрида натрия (60% в минеральном масле, CAS: 7646-69-7, 530 мг, 13,3 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (50 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляют этил-4-

хлорацетоацетат (CAS: 638-07-3, 1,6 мл, 13,3 ммоль). Реакционную смесь нагревают до КТ и перемешивают при указанной температуре в течение 30 минут. Полученную смесь охлаждают до 0°C и затем добавляют Fмос-изотиоцианат (CAS: 199915-38-3, 3,74 г, 13,3 ммоль). Реакционной смеси дают возможность нагреться до КТ и перемешивают при КТ в течение 5 часов. Смесь гасят водой и затем распределяют между ДХМ и насыщенным раствором соли. Две фазы разделяют и водную фазу дополнительно экстрагируют ДХМ (× 2). Объединенные органические фазы сушат над MgSO₄ и растворитель удаляют при пониженном давлении. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле (элюирование: 0-70% EtOAc в изогексане) приводит к получению *метил-2-(((9Н-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-4-оксо-4,5-дигидротиофен-3-карбоксилата* в виде твердого вещества оранжевого цвета (3,74 г, выход 71%). К раствору метил-2-(((9Н-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-4-оксо-4,5-дигидротиофен-3-карбоксилата (250 мг, 0,63 ммоль) в ДХМ (3,0 мл) добавляют триэтиламин (CAS: 121-44-8, 0,13 мл, 0,95 ммоль) и, по каплям, трифторметансульфоновый ангидрид (CAS: 358-23-6, 0,12 мл, 0,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 1 часа и затем разбавляют ДХМ и водой. Две фазы разделяют. Органическую фазу сушат над MgSO₄ и растворитель удаляют при пониженном давлении с получением *метил-2-(((9Н-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)тиофен-3-карбоксилата* в виде твердого вещества коричневого цвета (390 мг, колич. выход), который используют без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ=10,52 (с, 1H), 7,79 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,61 (д, J=7,3 Гц, 2H), 7,42 (дд, J=7,5, 7,5 Гц, 2H), 7,34 (дд, J=7,5, 7,5 Гц, 2H), 6,61 (с, 1H), 4,55 (д, J=7,1 Гц, 2H), 4,30 (дд, J=7,1, 7,1 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H).

Стадия С. Метил-2-амино-4-(3,4-дигидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат



Метил-2-(((9Н-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)тиофен-3-карбоксилат (получение № 5, стадия В, 165 мг, 0,31 ммоль), 2-(3,4-дигидронафталин-2-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (получение № 5, стадия А, 96 мг, 0,37 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (CAS: 72287-26-4, 11 мг, 0,016 ммоль) и ортофосфат калия (CAS: 7778-53-2, 199 мг, 0,94 ммоль) суспендируют в ТГФ (2,0 мл) и воде (0,2 мл). Реакционную смесь дегазируют, переносят в атмосферу азота и затем перемешивают при КТ в течение 20 часов. Реакционную смесь разбавляют ДХМ, фильтруют через слой Celite® и сушат над MgSO₄. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюирование: 0-20% EtOAc в циклогексане) с получением *метил-2-(((9Н-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-4-(3,4-дигидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилата* в виде твердого белого вещества (104 мг, выход 65%). Метил-2-(((9Н-флуорен-9-

ил)метокси)карбонил)амино)-4-(3,4-дигидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (104 мг, 0,21 ммоль) растворяют в ДХМ (2,0 мл) и затем добавляют морфолин (CAS: 110-91-8, 90 мкл, 1,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 72 часов и затем летучие растворители удаляют при пониженном давлении. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле (элюирование: 0-20% EtOAc в изогексане) приводит к получению *метил-2-амино-4-(3,4-дигидронафталин-2-ил)тиофен-3-карбоксилата* в виде твердого вещества розового цвета (50 мг, выход 86%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ=7,18-7,05 (м, 4H), 6,46 (с, 1H), 6,09-6,05 (м, 3H), 3,78 (с, 3H), 2,93-2,88 (м, 2H), 2,47 (дт, J=1,2, 7,9 Гц, 2H).

ПРИМЕР В - БИОЛОГИЯ

ПРИМЕР В1 - Противовирусный эффект

Противовирусное действие соединений по настоящему изобретению испытывают на клеточных линиях A549, инфицированных H1N1 (грипп А/Новая Каледония/20/99). IC₅₀ представлены в приведенной далее 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)
16	0,0111	17	0,0383	19	0,067
7	0,1442	8	0,1867	3	0,28
49	0,13	51	0,052	52	0,0004
53	0,004	55	0,0338	56	0,11
57	0,076	58	0,1	64	0,0033
65	0,004	67	0,002	68	0,052
69	0,003	70	0,0075	86	0,002
89	0,24	93	0,008	94	0,002
101	0,0446	122	0,744	123	0,133
124	0,237	125	0,237	126	0,237
127	0,0018	128	0,0008	129	0,460
130	0,560	131	0,110	132	0,002
133	0,050	134	0,024	135	0,003
136	0,030	137	0,0042	138	0,022
139	0,015	140	0,0035	141	0,0027
142	0,0003	143	0,004	144	0,004
145	0,032	146	0,0005	147	0,008
148	0,024	149	0,029	151	0,002
152	0,002	153	0,0004	154	0,0027
155	0,003	156	0,185	157	0,007

158	0,007	159	0,100	160	0,147
161	0,016	162	0,004	163	0,043
164	0,008	165	0,900	166	0,039
167	0,075	168	0,011	169	0,162
170	0,018	171	0,006	172	0,617
150	0,001	174	0,0003	175	0,014
176	0,076	179	0,029	178	0,122
177	0,035	180	0,0003	181	0,002
182	0,003	83	0,462	184	0,032
185	0,260	186	0,134	187	0,015
188	0,015	189	0,178	190	0,008
191	0,046	192	0,347	193	0,315

Материалы и методы

Клетки А549 человека (80000 клеток/лунка в 96-луночном планшете) обрабатывают тестируемыми соединениями в указанном диапазоне концентраций и сразу инфицируют вирусом H1N1 А/Новая Каледония/20/99 (клинический изолят) при MOI 0,1 в DMEM/1% пенициллин/стрептомицин с добавлением 0,25 мкг/мл ТРСК трипсина (Sigma) и инкубируют при 37°C в 5% CO₂. Через 48 часов после инфицирования супернатанты (25 мкл) собирают и переносят в 96-луночный черный планшет с плоским дном, смешивают с 25 мкл PBS с Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ (Thermo Fisher) и 50 мкл маточного раствора гидрата натриевой соли 2'-(4-метилумбеллиферил)-α-D-N-ацетилнейраминовой кислоты (20 mM, MUNANA, Sigma). Планшеты инкубируют в течение 1 часа при 37°C и реакцию останавливают, добавляя 100 мкл стоп-раствора (глицин (0,1 M pH10,7)/25% этанол). Количество флуоресцентного продукта, высвобождаемого гидролизом MUNANA (4-MU), определяют на спектрофотометре Тесла с длинами волн возбуждения и испускания 365 и 450 нм, соответственно.

ПРИМЕР В2 - Противоопухолевый эффект

Полученные результаты

Тестируют цитотоксичность соединений по изобретению на пяти различных клеточных линиях: LXFL 1121, MAXF 401, MMXF L-636, PRXF PC-3M и UXF 1138, которые являются, соответственно, клетками крупноклеточного рака легких, аденокарциномы молочной железы, множественной миеломы, рака предстательной железы и саркомы матки.

Значения IC₅₀ представлены в приведенной далее таблице 2.

Таблица 2:

Значения IC ₅₀ (мкМ)	Соединение № 16
Клеточная линия	
LXFL 1121	0,878

MAXF 401	0,507
MMXF L-363	0,357
PRXF PC-3M	0,485
UXF 1138	0,324

Таким образом, соединения обладают цитотоксичностью по отношению к опухолевым клеткам и могут применяться для лечения рака.

Материалы и методы

Подготовка соединений

Рабочий исходный раствор тестируемых соединений готовят в ДМСО с концентрацией 33 мМ или 8,25 мМ, и небольшие аликвоты хранят при -20°C. Каждый день эксперимента замороженную аликвоту рабочего исходного раствора оттаивают и хранят при комнатной температуре до и во время испытания

Все этапы обработки жидкости выполняют с использованием платформы Tescan Freedom EVO 200. Сначала проводят 2-кратные разбавления в ДМСО рабочего исходного раствора с концентрацией 33 мМ. Полученные разведения ДМСО затем разбавляют в соотношении 1:22 средой для культивирования клеток в планшете для промежуточного разведения. Наконец, 10 мл, взятые из планшета для промежуточного разведения, переносят в планшет для окончательного анализа по 140 мл/лунка. Таким образом, серийные разведения ДМСО разбавляют в соотношении 1:330 средой для культивирования клеток, и концентрация ДМСО в анализе составляет 0,3% об./об.

Опухолевые клетки

Клеточные линии, используемые в данном исследовании, получают из солидных опухолей, а также из гематологических злокачественных новообразований.

Клеточные линии обычно пересевают один или два раза в неделю и выдерживали в культуре до 20 пассажей. Большинство клеточных линий выращивают при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO₂ в среде RPMI 1640 (25 мМ HEPES, с L-глутамином, # FGI385, Biochrom, Berlin, Germany) с добавлением 10% (об./об.) фетальной телячьей сыворотки (Sigma, Taufkirchen, Germany) и 0,05 мг/мл гентамицина (Life Technologies, Karlsruhe, Germany).

Монослойный анализ на основе йодированного протидиума

Для оценки противораковой активности соединений используют модифицированный монослойный анализ на основе йодида пропидия (PI). Клетки собирают из культур экспоненциальной фазы, подсчитывают и высевают в 96-луночные титрационные микропланшеты с плоским дном при плотности клеток от 4000 до 40000 клеток/лунка в зависимости от скорости роста клеточной линии. Индивидуальная плотность посева каждой клеточной линии обеспечивает экспоненциальные условия роста в течение всего или по меньшей мере большей части периода обработки. После 24-часового периода восстановления для возобновления экспоненциального роста клеток добавляют 10 мл культуральной среды (6 контрольных лунок/клеточная линия/планшет) или культуральной среды с тестируемыми соединениями. Соединения применяют в десяти концентрациях с двукратным приращением в дубликатах до 25 мМ или 100 мМ, и

обработку продолжают в течение четырех дней. После четырехдневной обработки клетки промывают 200 мкл PBS для удаления мертвых клеток и остатков, затем добавляют 200 мкл раствора, содержащего 7 пг/мл йодида пропидия (PI) и 0,1% (об./об.) Triton X-100. После инкубирования в течение 1-2 часов при комнатной температуре измеряют флуоресценцию (FU) с использованием многомодового планшет-ридера Enspire (возбуждение $\lambda=530$ нм, излучение $\lambda=620$ нм) для количественного определения прикрепленных жизнеспособных клеток.

Оценка данных

Анализ считается подходящим для оценки, если выполняются следующие критерии контроля качества:

- Z'-фактор, рассчитанный в аналитическом планшете, $\geq 0,5$
- соотношение контроль/фон $> 3,0$
- коэффициент вариации в контрольных ростовых лунках $\leq 30\%$

Эффекты лекарственного средства выражают в процентах от сигнала флуоресценции, полученного путем сравнения среднего сигнала в обработанных лунках со средним сигналом необработанного контроля (выраженного значением «тест относительно контроля», значением T/C [%]):

$$\frac{T}{C} [\%] = \frac{\text{среднее значение флуоресцентного сигнала}_{\text{тестируемая группа}}}{\text{среднее значение флуоресцентного сигнала}_{\text{контрольная группа}}} \cdot 100$$

Указанные значения IC показывают концентрацию тестируемого соединения, которая приводит к T/C=50%. Расчет выполняют с помощью аппроксимации 4-х параметрической нелинейной кривой.

ПРИМЕР В3 - Модуляторы белков NEET

Тестируют эффект модулятора на белки NEET, кодируемые генами человека CISD1, CISD2 и CISD3, соединений по настоящему изобретению, полученные результаты описаны ниже. В частности, биохимическая функция белков NEET количественно определяется стабильностью связывания кластера Fe-S очищенных белков NEET.

Известно, что связывающая способность кластера Fe-S белков NEET координируется четырьмя аминокислотами в фрагмент секвенирования из 16 (три цистеина и один гистидин). Поскольку лабильность кластера Fe-S белков NEET чувствительна к окружающей среде, измерения стабильности кластера представляют собой одну из мер взаимодействия белков NEET с малыми молекулами и соединениями. Стабильность кластера белок NEET/2Fe-2S может быть оценена контролем снижения поглощения его характеристического пика при 458 нм (характерного для окисленного кластера 2Fe-2S) во времени. Каждый белок NEET (mitoNEET, NAF-1 и Miner 2) тестируют на его связывание с Fe-S в отсутствие или в присутствии соединения по настоящему изобретению (см. таблицу 3 ниже). Скорость высвобождения кластера (время в минутах для достижения 50% потери связанного кластера Fe-S) сравнивают 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 поглощения при 458 нм во времени, используя спектрофотометр. Таким образом, бис-трис-буфер (100 mM бис-трис, pH 6, 100 mM NaCl) используют при pH 6 для разбавления ДМСО (пустой образец: бис-трис-буфер pH 6, 66 mM ДМСО), ДМСО и одного из трех NEET белков (контрольный образец: бис-трис-буфер, pH 6, 66 mM ДМСО, 20 mM очищенного белка NEET), или ДМСО и одного из трех белков NEET и соединения по изобретению (тестовый образец: бис-трис-буфер pH 6, 66 mM ДМСО, 20 mM очищенного белка NEET, 60 mM соединения по настоящему изобретению).

Приготавливают реакционную смесь, содержащую ДМСО, разведенную в бис-трис-буфере, с соединением по изобретению или без него. Очищенный белок NEET является последним компонентом, добавляемым в реакционную смесь, которую затем разделяют на аликвоты 4 повторов в 96-луночные планшеты. Поглощение при длине волны 458 нм измеряют с интервалами 5 минут при 37°C с помощью спектрофлуориметра. Время проведения анализа для продукта гена CISD2 (NAF-1) составляет 500 минут и 180 минут для продукта гена CISD 1 (mitoNEET) и продукта гена CISD3 (Miner 2).

В дополнение к мониторингу по времени измеряют остаточное связывание кластера Fe-S с белком NEET в конечной точке спектрометрического анализа для каждого тестируемого образца и сравнивают с данными контрольного образца (в таблице в скобках 3). Это остаточное связывание измеряют по разнице в процентах между поглощением 458 нм в нулевой момент времени и поглощением 458 нм в конце эксперимента (т.е. соответственно в 500 или 180 минут, как описано выше), показывая процент белка NEET, все еще способного связывать кластер Fe-S.

Таблица 3:

Соединение	Время (в минутах) для достижения 50% потери связанного кластера (поглощение 458 нм), (данные контроля в скобках)			Остаточное связывание кластера в конце эксперимента (процент поглощения 458 нм нулевой момент времени) (данные контроля в скобках)		
	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 (ДМСО 11%)
Соединение № 16	35 (80)	35 (310)	35 (60)	0% (16%)	4% (3%)	11% (11%)

Анализ оптической плотности позволяет определить время, за которое достигается потеря 50% связанного кластера Fe-S (т.е. уменьшение оптической плотности на 50% при 458 нм) для каждого тестируемого образца и каждого контрольного образца (в таблице 3 в

скобках). Затем данные сравнивают для определения стабилизирующего или дестабилизирующего действия соединения по изобретению на связывание кластера белок NEET/Fe-S.

Дестабилизаторы повышают высвобождение связанного кластера Fe-S (т.е. уменьшают время, необходимое для достижения 50% потери связанного кластера Fe-S, более чем на 25% для тестового образца по сравнению с контрольным образцом). Как показано в таблице 3, соединения № 16 дестабилизирует в испытанных концентрациях генный продукт CISD1 (mitoNEET), генный продукт CISD2 (NAF-1) и генный продукт CISD3 (Miner2).

Пример В4. Соединения ингибируют активацию NFκB в ответ на стимуляцию TNFa

Соединения по настоящему изобретению протестируют на способность ингибировать NFκB. Результаты представлены в приведенной ниже таблице.

Таблица 4

Соединения	NFκB EC50 (мкМ)
Соединение № 16	0,08
Соединение № 17	0,18
Соединение № 57	0,08
Соединение №19	0,20
Соединение № 124	0,91
Соединение № 86	0,04
Соединение № 140	0,04
Соединение № 180	0,05
Соединение № 94	0,09
Соединение № 151	0,09
Соединение № 152	0,16
Соединение № 162	0,2

Материалы и методы

Конструирование NFκB репортерной клеточной линии

Репортерную конструкцию NFκB получают клонированием 5' NFκB чувствительных элементов выше репортерного гена NanoLuciferase, фланкированного геномными последовательностями AAVS1.

NFκB чувствительным элементом, слитым с NanoLuciferase и SV40 поздним Poly (A) сигналом, амплифицируют из pNL3.2- NFκB-Nluc (Promega) с использованием праймеров NFκB-NLUC-F и NFκB-NLUC-R и вставляют инфузией в донорную плазмиду AAVS1 SA-2A-puro-pA (Hockemeyer et al., Nat. Biotechnol. 2009, 27, 851-7), расщепленную Sall. pCRISPR AAVS1-T2, экспрессирующий гидовую РНК (гРНК) для мишени AAVS1 человека (последовательность-мишень T2), конструируют посредством вставки

гибридизированных праймеров AAVS1-T2A в pLentiCRISPR v2-blast (Sanjana et al., Nat. Methods. 2014, 11, 783-4), расщепляемый Bsmbl.

Олигонуклеотидные последовательности

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

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

2)

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

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

Клетки A549 трансфицируют плазмидами и пурамицином, отобранными в течение 5 дней (1 пг/мл-1). Затем получают клоны посредством ограничения разведения и отбирали для максимизирования TNFcc-зависимой индукции NFkB-NanoLuciferase.

Анализ NFkB репортера

Репортерные клетки высевают на 96-луночный планшет и выдерживают в течение ночи с DMEM, содержащей 10% FBS. Добавляют тестируемые соединения в различных концентрациях. Затем клетки обрабатывают 4 нг/мл TNFcc (Peprotech, ref. E251) в DMEM+10% FBS. Анализ наноГло-люциферазы (Promega) проводят через 6 часов. Люминесценцию измеряют с использованием спектрофлуориметра Spark 20M (Tecan). Значения нормализуют по люминесценции, измеренной в необработанных клетках.

ПРИМЕР В5. Соединения по настоящему изобретению уменьшают гликемию в опытах на мышинной модели диабета

Соединение № 16 испытывают на мышинной модели диабета. Как показано на фиг.1, соединение № 16 способно восстанавливать гликированный гемоглобин, HbA1c, после месячного лечения. Следовательно, это соединение может применяться для лечения диабета.

Материалы и методы

Самцов мышей db/db (BKS.Cg-m 1/1 Leprdb/J) в возрасте 6 недель на момент прибытия получают от Janvier (Франция) и акклиматизируют в их новой среде. Животных содержат в группах по 2 особи в помещении с контролируемой освещенностью, температурой и влажностью (цикл свет/темнота 12 часов, выключение освещения в 16:00; 23 +/- 1°C; относительная влажность 50%). Все животные имеют свободный доступ к стандартному корму Purina 5008 (LabDiet) и водопроводной воде бытового качества.

Исследование начинают на мышах в возрасте 8 недель. За три дня до введения первой дозы отбирают образец крови для определения в крови базовых уровней глюкозы и гликозилированного гемоглобина Alc (HbAlc). На основании этих базовых уровней HbAlc и глюкозы в крови мышей разделяют на группы обработки (n=10), получающие носитель (СМС (1,5% мас./об.) Sigma (ref. C9481), Tween 80 (0,25% об./об.) Sigma (ref.59924) в воде) или перорально вводимое соединение № 16 следующим образом:

- 7 мг/кг, PO BID (дважды в день)
- 20 мг/кг, PO BID (дважды в день)
- 40 мг/кг QD (раз в день)

В течение всего периода эксперимента массу тела и потребление пищи и воды измеряют ежедневно утром.

Обследование животных прекращают после 28 дней дозирования. Последний раз образцы крови отбирают из вены орбитального сплетения для измерения HbA_{1c} в крови, как описано ранее (Fosgerau et al. (2013) *Diabetes Obes. Metab.* 15: 62-71).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):

где

R_1 представляет собой:

конденсированный арилциклоалкил, необязательно замещенный по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, состоящей из

галогена,

(C_1-C_6) алкила или (C_1-C_6) алкилокси, необязательно замещенного по меньшей мере одним атомом галогена, предпочтительно необязательно замещенного по меньшей мере одним атомом фтора,

гидроксильной группы,

$-CO-R_6$ или $-CO_2R_6$, где R_6 представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенного арила;

R_2 представляет собой:

водород,

галоген,

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

необязательно замещенный арил или

необязательно замещенный циклоалкил;

R_3 представляет собой:

5-10-членное кольцо, насыщенное или ненасыщенное, выбранное из группы, состоящей из арила, необязательно конденсированного с гетероциклоалкилом, предпочтительно выбранным из группы, состоящей из диоксола, морфолина, диоксана, тетрагидропирана и тетрагидрофурана,

гетероарил,

циклоалкил,

гетероциклоалкил и

5-10-членный мостиковый карбоциклил или гетероциклил;

где указанное 5-10-членное кольцо является необязательно замещенным по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, состоящей из:

галогена,

(C_1-C_6) алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним атомом галогена, предпочтительно необязательно замещенного по меньшей мере одним атомом фтора, или необязательно мостиковым гетероциклоалкилом, необязательно замещенным (C_1-C_6) алкилом,

$-NH-(C_1-C_6)$ алкила или $-N-((C_1-C_6)алкил)_2$, необязательно замещенного по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, состоящей из гетероциклоалкила, циклоалкила, гидроксила, тиациклоалкил-1,1-диоксида и (C_1-C_6) алкилокси,

$-NH$ -гетероциклоалкила, $-NH$ -циклоалкила, $-N((C_1-C_6)алкил)$ гетероциклоалкила

или $-\text{NH}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил})\text{тиациклоалкил-1,2-диоксида}$, необязательно замещенного гидроксильной группой, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкилом}$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкилокси}$ или $-\text{CO}-\text{R}_6$, где R_6 представляет собой водород или $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}$,

гидроксильной группы, $-\text{CN}$, $-\text{CO}-\text{R}_6$ или $-\text{CO}_2\text{R}_6$, где R_6 представляет собой водород или $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}$,

$(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкилокси}$ группы, необязательно замещенной по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, состоящей из галогена, предпочтительно фтора, гидроксильной группы, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкилокси}$ группы, $-\text{NR}_7\text{R}_8$, где R_7 и R_8 независимо представляют собой атом водорода или $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}$, $-\text{NHCOR}_9$, $-\text{NHCO}_2\text{R}_9$, где R_9 представляет собой $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}$, $-\text{CO}_2\text{R}_6$, где R_6 представляет собой водород или $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}$, и гетероцикла,

$-\text{NHCOR}_9$, $-\text{NHCO}_2\text{R}_9$ или $-\text{SO}_2\text{R}_9$, где R_9 представляет собой $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}$, и

гетероциклоалкила, мостикового гетероциклоалкила, гетероциклоалкилокси, циклоалкилокси, $\text{тиагетерциклоалкил-1,1-диоксида}$ или $\text{спирогетероциклоалкила}$, необязательно замещенного $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкилом}$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкилокси}$, гидроксильной группой, кетоном, атомом галогена или $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкилом}$, необязательно замещенным $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкилокси}$; или

$(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}$ или $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{алкенил}$, необязательно замещенный 5-10-членным кольцом, которое определено выше, или $-\text{CO}_2\text{R}_6$, где R_6 представляет собой водород или $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}$;

R_4 представляет собой:

$-\text{CO}_2\text{R}_{10}$, где R_{10} представляет собой водород или $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}$, и

5-10-членное кольцо, насыщенное или ненасыщенное, выбранное из группы, состоящей из арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила, где указанное 5-10-членное кольцо является необязательно замещенным гидроксильной группой, атомом галогена или $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкилом}$, необязательно замещенным по меньшей мере одним атомом галогена, предпочтительно необязательно замещенным по меньшей мере одним атомом фтора; и

R_5 представляет собой:

водород или

$(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}$, необязательно замещенный по меньшей мере одним атомом галогена, предпочтительно необязательно замещенный по меньшей мере одним атомом фтора;

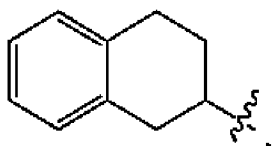
и его стереоизомеры и фармацевтические соли.

2. Соединение по п.1, в котором

R_1 представляет собой:

необязательно замещенный конденсированный арилциклоалкил, выбранный из группы, состоящей из инданила, 1,2,3,4-тетрагидронафталенила и 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннуленила, предпочтительно инданила и 1,2,3,4-тетрагидронафталинила, более предпочтительно 1,2,3,4-тетрагидронафталинила.

3. Соединение по п.1 или 2, где R_1 представляет собой



4. Соединение по любому из пп.1-3, в котором:

R_3 представляет собой арил, необязательно конденсированный с гетероциклоалкилом, предпочтительно выбранным из группы, состоящей из диоксола, морфолина, диоксана, тетрагидропирана и тетрагидрофурана, или гетероарил, где указанный арил, конденсированный арил или гетероарил является необязательно замещенным по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, состоящей из:

гетероциклоалкила или мостикового гетероциклоалкила, необязательно замещенного (C_1-C_6) алкилом, (C_1-C_6) алкилокси или кетоном,

тиагетероциклоалкил-1,1-диоксида, гетероциклоалкилокси или циклоалкилокси,

(C_1-C_6) алкилокси или (C_1-C_6) алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним атомом галогена, предпочтительно фтора, или (C_1-C_6) алкилокси,

галогена, предпочтительно фтора или хлора,

$-NH-(C_1-C_6)$ алкила или $-N((C_1-C_6)алкил)_2$, необязательно замещенного гетероциклоалкилом, циклоалкилом, гидроксильной группой, тиациклоалкил-1,1-диоксидом или (C_1-C_6) алкилокси,

$-NH$ -гетероциклоалкила, $-N((C_1-C_6)алкил)гетероциклоалкила$ или $-NH((C_1-C_6)тиациклоалкил-1,1-диоксида,$

гидроксильной группы,

$-CN$,

(C_1-C_6) алкила, замещенного необязательно мостиковым гетероциклоалкилом или необязательно замещенным гетероциклоалкилом, и

$-SO_2R_9$, где R_9 представляет собой (C_1-C_6) алкил.

5. Соединение по любому из пп.1-4, в котором:

R_3 представляет собой:

фенил, пиридинил или пиримидинил, предпочтительно фенил, необязательно замещенный по меньшей мере одним радикалом, выбранным из группы, состоящей из:

морфолинила, необязательно замещенного по меньшей мере одним метилом,

$-NH$ -тетрагидропирана,

$-NH-(C_1-C_6)$ алкила или $-N(CH_3)((C_1-C_6)алкила)$, необязательно замещенного тетрагидропиранилом, циклогексилом, необязательно мостиковым морфолинилом, необязательно замещенным по меньшей мере одним метилом, тиациклоалкил-1,1-диоксидом, гидроксильной группой или (C_1-C_6) алкилокси,

азетидинила, необязательно замещенного (C_1-C_6) алкилокси,

пирролидин-2-она,

6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептана или 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана,

(C_1-C_6) алкилокси, необязательно замещенного по меньшей мере одним атомом

галогена, предпочтительно фтора, или одним (C₁-C₆)алкилокси,

галогена, предпочтительно фтора и хлора,

гидроксильной группы,

-CN,

-SO₂-CH₃,

1,1-диоксо-1,2-тиазолидина,

циклобутилокси или тетрагидропиранилокси,

(C₁-C₆)алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним атомом галогена, предпочтительно необязательно замещенного по меньшей мере одним атомом фтора, и

(C₁-C₆)алкила, замещенного морфолинилом, необязательно замещенным по меньшей мере одним метилом, 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептаном, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октаном или тетрагидропиранилом.

6. Соединение по любому из пп.1-5, где

R₂ представляет собой:

водород,

галоген, предпочтительно хлор, и

необязательно замещенный (C₃-C₆)циклоалкил, предпочтительно циклопропил.

7. Соединение по любому из пп.1-6, где R₂ представляет собой водород.

8. Соединение по любому из пп.1-7, где R₄ представляет собой -CO₂R₁₀, где R₁₀ представляет собой водород.

9. Соединение формулы (I) по п.1, в котором указанное соединение выбрано из группы, состоящей из соединений таблицы А.

10. Соединение по любому из пп.1-9 для применения в качестве лекарственного средства.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-9 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

12. Соединение по любому из пп.1-9 для применения в лечении заболевания, выбранного из группы, состоящей из инфекции, предпочтительно вирусной или бактериальной инфекции, рака, метаболического заболевания, сердечно-сосудистого заболевания, воспалительного расстройства, болезни/нарушения накопления железа, старения и нейродегенеративного заболевания или расстройства.

13. Соединение для применения по п.12, где заболевание представляет собой вирусную инфекцию.

14. Соединение по п.13, где вирусная инфекция представляет собой инфекцию вируса, выбранного из группы, состоящей из вирусов семейств Alphaviridae, Flaviviridae, Hepadnaviridae, Herpesviridae, Orthomyxoviridae, Papovaviridae, Paramyxoviridae, Picornaviridae, Polyomaviridae, Reoviridae, Retroviridae, Rhabdoviridae и Tobamoviruses.

15. Соединение для применения по п.12, в котором

- бактериальная инфекция представляет собой инфекцию, которая вызвана

бактерией, выбранной из группы, состоящей из *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* и *Staphylococcus saccharolyticus*;

- рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака легкого, в частности немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, колоректального рака, астроцитомы, рака печени, лейкоза, в частности острого миелоидного лейкоза, рака желудка, рака головы и шеи, рака шейки матки, рака поджелудочной железы и рака яичников;

- метаболическое заболевание выбрано из группы, состоящей из сахарного диабета, в частности сахарного диабета, который является результатом NEET белка, инсулинорезистентности, дефицита инсулина, стеатоза печени, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), нарушения толерантности к глюкозе, ожирения, липодистрофии, ишемической болезни сердца, диабетической ретинопатии, диабетической невропатии, диабетической нефропатии, гипогликемии, гипергликемии, дисфункции бета-клеток или гиперинсулинемии, синдрома Вольфрама, в частности синдрома Вольфрама, который является результатом NEET белка, синдрома поликистозных яичников, недостаточности пируватдегидрогеназы, наследственной остеодистрофии Олбрайта, цистиноза, непереносимости фруктозы, синдрома Уокера-

Варбурга, гипобеталипопротеинемии, синдрома Альстрема и цирроза;

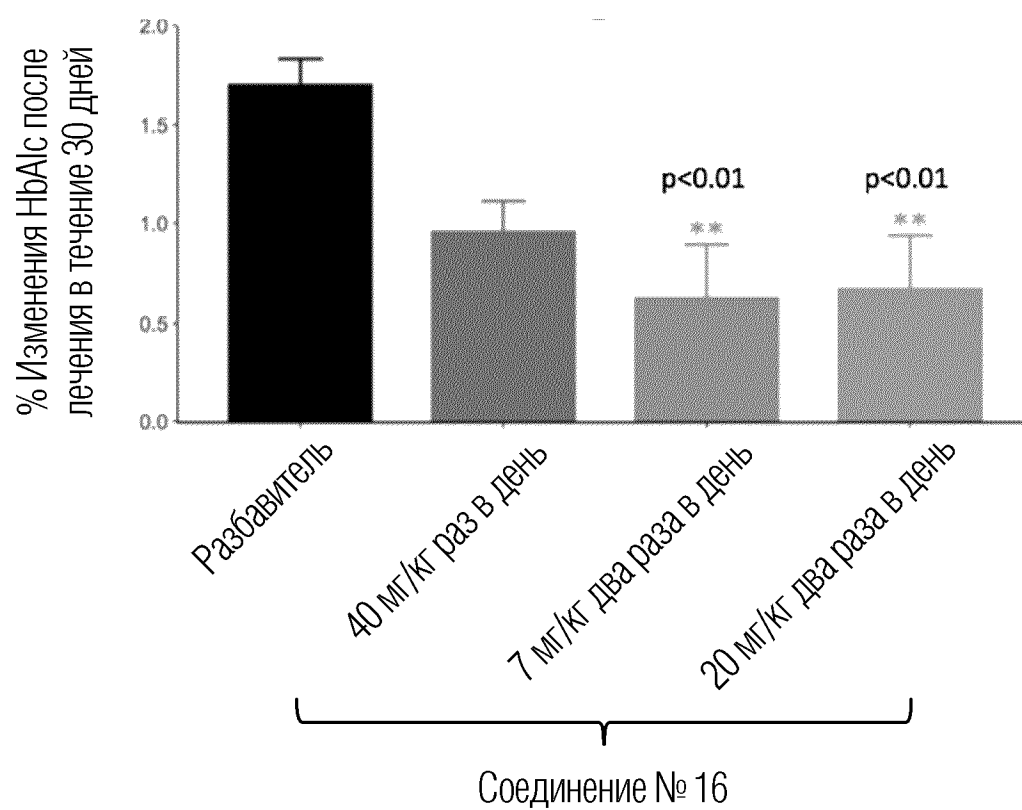
- сердечно-сосудистое заболевание выбрано из группы, состоящей из повреждения миокарда, ишемии, ишемически-реперфузионного повреждения и гипертонии; или

- воспалительное заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), системной красной волчанки, муковисцидоза, псориаза, инфекционного артрита и рассеянного склероза; или

- нарушение или заболевание накопления железа выбрано из группы, состоящей из ферропортинового заболевания, наследственного гемохроматоза, включая наследственный гемохроматоз, обусловленный мутациями HFE, и наследственный гемохроматоз, обусловленный мутациями трансферринового рецептора 2, ювенильного гемохроматоза, включая ювенильный гемохроматоз, обусловленный мутациями гепсидина, и ювенильный гемохроматоз, обусловленный мутациями гомоувелина, перенасыщения железом, включая африканское перенасыщение железом, перенасыщение железом, вторичное по отношению к атрансферринемии, и перенасыщение железом, вторичное по отношению к ацерулоплазминеми, талассемии, миелодиспластических синдромов, врожденной дизэритропоэтической анемии, серповидноклеточной анемии и других гемоглобинопатий, дефицитов ферментов эритроцитов и многократных переливаний крови.

По доверенности

1/1



ФИГ. 1