

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 037376

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- |                                       |               |                               |
|---------------------------------------|---------------|-------------------------------|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | (51) Int. Cl. | <i>C07D 333/66</i> (2006.01)  |
| 2021.03.22                            |               | <i>A61K 31/381</i> (2006.01)  |
| (21) Номер заявки                     |               | <i>A61K 31/496</i> (2006.01)  |
| 201990095                             |               | <i>A61K 31/4995</i> (2006.01) |
| (22) Дата подачи заявки               |               | <i>C07D 471/10</i> (2006.01)  |
| 2017.08.08                            |               | <i>A61P 9/00</i> (2006.01)    |
|                                       |               | <i>A61P 13/12</i> (2006.01)   |

## (54) КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ТИОФЕНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, ПРИЕМЛЕМЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ NAPI-1b

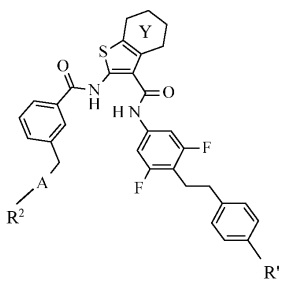
- |                 |                       |
|-----------------|-----------------------|
| (31) 62/375,169 | (56) WO-A1-2016026372 |
| (32) 2016.08.15 | WO-A1-2014003153      |
| (33) US         | EP-A1-2772490         |
| (43) 2019.07.31 | US-A1-2013053369      |

- (86) PCT/US2017/045843  
(87) WO 2018/034883 2018.02.22  
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

- (72) Изобретатель:  
Коатес Дэвид Эндрю, Фэйлс Кевин  
Роберт, Петерсон Джеффри Алан,  
Шкерянтц Джеффри Майкл, Шэнь  
Цюаньжун, Вэлли Мэттью Джон,  
Веттерау II Джон Роули, Водка  
Дариуш Станислав, Сюй Янпин (US)

- (74) Представитель:  
Парамонова К.В., Угрюмов В.М.,  
Христофоров А.А., Гизатуллин Ш.Ф.,  
Гизатуллина Е.М., Глухарёва А.О.,  
Костюшенкова М.Ю., Лебедев В.В.,  
Лыу Т.Н., Строкова О.В., Осипенко  
Н.В. (RU)

- (57) Согласно данному изобретению предложено соединение формулы



его фармацевтически приемлемые соли, содержащие его фармацевтическая композиция и твердый дисперсионный состав для лечения состояния, связанного с активностью NaPi-1b, способы лечения гиперфосфатемии и/или хронической болезни почек, предусматривающие использование указанного соединения, а также его применение по вышеуказанному назначению.

B1

037376

037376

B1

Согласно данному изобретению предложены соединения для лечения избытка фосфата или гиперфосфатемии, связанной с хронической болезнью почек (ХБП), гемодиализных больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ТХПН) и связанных с этим сердечно-сосудистых заболеваний.

У пациентов с нарушенной функцией почек, например, с хронической болезнью почек и гемодиализных больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, фосфор накапливается в организме, что приводит к повышению концентрации фосфора в крови и к избытку фосфатов.

У некоторых пациентов эта фосфатная нагрузка достигает состояния, называемого гиперфосфатемией. Повышенная фосфатная нагрузка при ХБП и ТХПН, в свою очередь, приводит к гиперсекреции гормонов околотитовидной железы, т.е. к вторичному гиперпаратиреозу, и вызывает поражение костей. Гиперфосфатемия связана с кальцификацией коронарных артерий и аорты, а также со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертностью. Считается, что сосудистая кальцификация способствует дисфункции сердца, приводящей к смерти. Дисфункция фосфатной регуляции имеет серьезные клинические последствия, и исследования показывают, что даже небольшое повышение уровня фосфата в сыворотке в пределах нормального или почти нормального диапазона может коррелировать с повышенной заболеваемостью и смертностью. С избытком фосфатов у пациентов с ХБП третьей и четвертой стадий и компенсирующей ответной реакцией организма на избыток фосфатов наблюдается связанная с этим сердечно-сосудистая патология и смертность. Снижение абсорбции фосфатов у пациентов с ХБП третьей и четвертой стадий может смягчать или предотвращать эти ответные реакции и сохранять здоровье сердечно-сосудистой системы. Контроль фосфатной нагрузки на ранних стадиях ХБП может снизить или предотвратить заболеваемость и смертность у подверженных этому заболеванию пациентов (C. S. Ritter and E. Slatopolsky, Phosphate Toxicity in CKD: The Killer Among Us, Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 11:1088-1100, 2016 г.).

Были идентифицированы три изоформы NaPi-II. NaPi-IIa (тип IIa, также называемый SLC34A1) в основном экспрессируется в почках, тогда как NaPi-IIb (тип IIb, также называемый SLC34A2) экспрессируется в тонком кишечнике и может регулироваться витамином D. NaPi-IIc (тип IIc, также называемый SLC34A3) также экспрессируется в почках. Абсорбция фосфатов в желудочно-кишечном тракте в значительной степени осуществляется посредством NaPi-IIb, тогда как фосфат в крови фильтруется почечными клубочками и повторно абсорбируется в необходимых количествах, главным образом, посредством NaPi-IIa и NaPi-IIc в почечных канальцах (Miyamoto, et al. Sodium-Dependent Phosphate Cotransporters: Lessons from Gene Knockout and Mutation Studies, J. Pharm. Science, 100(9):3719-30, 2011 г.).

Несмотря на прогресс, достигнутый в лечении избытка фосфатов и/или гиперфосфатемии, остается значительная неудовлетворенная потребность в безопасных и эффективных способах лечения этих состояний. Современные способы лечения используют адсорбенты фосфатов для подавления абсорбции фосфатов в желудочно-кишечном тракте. Они включают в себя, например, адсорбенты неметаллических полимеров, например севеламер карбонат и севеламер гидрохлорид, препараты солей кальция, например, осажденный карбонат кальция, и металлические адсорбенты, например, карбонат лантана. Однако сообщалось, что каждый из этих агентов имеет побочные эффекты, например, запор, диарею, гиперкальциемию и накопление металлов. Кроме того, лечение адсорбентами требует ежедневного приема порядка нескольких граммов адсорбента, а несоблюдение режима лечения является распространенной проблемой. Соответственно, остается неудовлетворенная потребность в средствах лечения избытка фосфатов и/или гиперфосфатемии, которые обеспечивают повышенную безопасность, эффективность и удобство.

Ингибирование NaPi-IIb может подавлять абсорбцию фосфатов в желудочно-кишечном тракте, что приводит к снижению концентрации фосфатов в крови, как подход к лечению гиперфосфатемии (Sabagh et al, Intestinal Phosphate Transport, Adv. Chronic Kidney Dis., 18(2):85-90, 2011 г.). Подавление абсорбции фосфатов посредством ингибирования NaPi-IIb использует другой механизм действия по сравнению с современными адсорбентами фосфатов и может обеспечить клинически применимые преимущества для предотвращения и/или лечения избытка фосфатов и/или гиперфосфатемии. Кроме того, ингибиторы переносчика NaPi-IIb могут обеспечивать дополнительные преимущества в более широком смысле при вторичном гиперпаратиреозе, хронической болезни почек и/или сердечнососудистых заболеваниях, связанных с хронической болезнью почек, посредством уменьшения абсорбции фосфатов, поступающих с пищей.

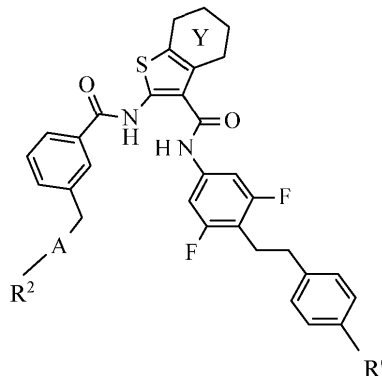
Соединения по данному изобретению являются ингибиторами переносчика NaPi-IIb и демонстрируют сильное ингибирование NaPi-IIb. Считается, что как таковые, соединения по данному изобретению применимы для лечения состояний, при которых играет роль опосредованная NaPi-IIb абсорбция фосфатов, например, хронической болезни почек и гиперфосфатемии.

В публикации заявки США US 2013/0053369 раскрыты конкретные тетрагидробензотиофеновые соединения в качестве ингибиторов NaPi-IIb и перечислены соединения в качестве применимых при лечении ряда заболеваний, включая гиперфосфатемии.

Необходимость безопасного и удобного лечения избытка фосфатов, гиперфосфатемии, хронической болезни почек и/или сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с хронической болезнью почек, без недостатков, которыми обладают адсорбенты или другие известные в данной области техники агенты,

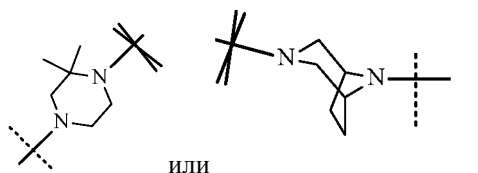
продолжает быть предметом беспокойства для лечения больных с заболеваниями почек. Согласно данному изобретению предложены альтернативные соединения, которые являются применимыми при лечении избытка фосфата, гиперфосфатемии, хронической болезни почек и/или сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с хронической болезнью почек. Кроме того, предложенные соединения адресуют к необходимости лечения состояний, связанных с активностью NaPi-IIb, с улучшенными профилями эффективности и/или преимущественного побочного эффекта и переносимости.

Согласно данному изобретению предложено соединение формулы



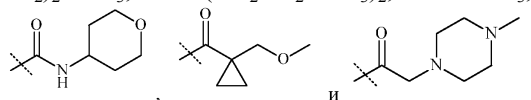
Формула II

где Y представляет собой конденсированное циклогексановое кольцо или конденсированное фенильное кольцо, где A представляет собой



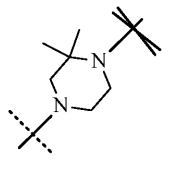
причем перечеркнутые линии обозначают связи для точки присоединения к ядру формулы II, а пунктирные линии обозначают связи для точки присоединения к R<sup>2</sup>,

при этом R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из -CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, -COOCH<sub>3</sub>, -COCH<sub>3</sub>, -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -COCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -COCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>OH, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CSNHCH<sub>3</sub>,



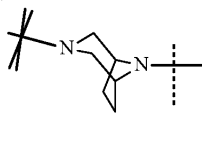
причем пунктирные линии представляют собой точку присоединения, при этом R' представляет собой -CO<sub>2</sub>H или -CONH<sub>2</sub>, или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно данному изобретению также предложено соединению формулы II, как описано выше, где Y представляет собой конденсированное циклогексановое кольцо, A представляет собой



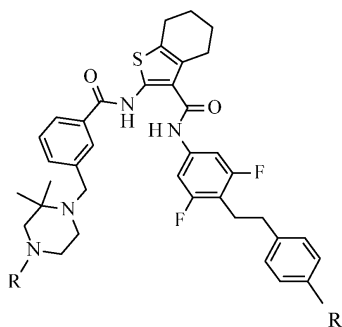
а R' представляет собой -CO<sub>2</sub>H, или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно данному изобретению также предложено соединению формулы II, как описано выше, где Y представляет собой конденсированное циклогексановое кольцо, A представляет собой



а R' представляет собой -CO<sub>2</sub>H, или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно данному изобретению предложено соединению формулы



Формула I

где R выбран из группы, состоящей из  $-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_4\text{OH}$ ,  $-\text{COCH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}[(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3]_2$ ,  $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_3$ , и  $-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$ , при этом R' представляет собой  $-\text{CO}_2\text{H}$  или  $-\text{CONH}_2$ ,

или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно данному изобретению также предложено соединению формулы I, как описано выше, где R', представляет собой  $-\text{CO}_2\text{H}$ , или его фармацевтически приемлемая соль.

Следующие ниже конкретные варианты осуществления изобретения представляют собой соединения и/или соли формулы I и/или II.

Согласно данному изобретению предложено соединение, которое представляет собой 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-гидроксибутилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойную кислоту, или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно данному изобретению предложено соединение, которое представляет собой 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойную кислоту, или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно данному изобретению предложено соединение, которое представляет собой 4-[2-[4-[[2-[[3-[[4-[[бис(2-метоксиэтил)сульфамоил]-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифтор-фенил]этил]бензойную кислоту, или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно данному изобретению предложено соединение, которое представляет собой 4-[2-[4-[[2-[[3-[[4-(3-карбоксыпропил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензойную кислоту, или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно данному изобретению предложено соединение, которое представляет собой 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(3-метоксипропил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойную кислоту, или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно данному изобретению предложено соединение, которое представляет собой 4-[2-[4-[[2-[[3-[[4-(2-аминоацетил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензойную кислоту, или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно данному изобретению предложено соединение, которое представляет собой 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-метоксибутилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойную кислоту, или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно данному изобретению предложено соединение, которое представляет собой 4-[4-[[3-[[3-[[4-[2-(4-карбамоилфенил)этил]-3,5-дифторфенил]карбамоил]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил]карбамоил]фенил]метил]-3,3-диметилпиперазин-1-ил]-4-оксобутановую кислоту, или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно данному изобретению предложена соль, которая представляет собой динатриевую соль 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-гидроксибутилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойной кислоты.

Согласно данному изобретению предложен твердый дисперсионный состав из динатриевой соли 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-гидроксибутилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойной кислоты, при этом указанный состав содержит динатриевую соль 30% 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-гидроксибутилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойной кислоты и 70% поливинилпирролидонвинилацетата.

Согласно данному изобретению также предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из группы, состоящей из 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[2,2,4-триметилпиперазин-1-

ил)метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойной кислоты, соль муравьиной кислоты;

4-[2-[4-[[2-[[3-[[2,2-диметил-4-(метилкарбамоил)пиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензойной кислоты;

4-[2-[4-[[2-[[3-[[2,2-диметил-4-(метилкарбамотиоил)пиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензойной кислоты;

4-[2-[4-[[2-[[3-[[4-(2-карбоксиилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензойной кислоты;

4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[8-(метилкарбамоил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]метил]бензоил]амино]бензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойной кислоты, соль муравьиной кислоты;

4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(метоксикарбонил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойной кислоты;

4-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(((1R,5S)-8-пентаноил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)метил)бензамидо)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксамидо)фенил]этил]бензойной кислоты;

4-[2-[4-[[2-[[3-[[2,2-диметил-4-(метилсульфамидо)пиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензойной кислоты;

4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[8-(тетрагидропиран-4-илкарбамоил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойной кислоты;

4-[2-[4-[[2-[[3-[[8-ацетил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоата;

4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[8-(2-метоксиэтилсульфонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензоата;

4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[8-(2-метоксиэтилкарбамоил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензоата;

4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[8-(4-метоксибутилкарбамоил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензоата;

4-[2-[4-[[2-[[3-[[8-бис(2-метоксиэтил)карбамоил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоата;

4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[8-(2-метилпропаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензоата;

4-[2-[4-[[2-[[3-[[8-[2-(диметиламино)ацетил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензойной кислоты;

4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[8-[1-(метоксиметил)циклопропанкарбонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойной кислоты;

4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[8-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойной кислоты;

4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-гидроксибутилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]бензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойной кислоты; а также

4-[2-[4-[[2-[[3-[[4-ацетил-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензойной кислоты.

Также согласно данному изобретению предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, а также фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество. Также согласно данному изобретению предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль, а также фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

Также согласно данному изобретению предложено соединение формулы I или II или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении. Согласно данному изобретению предложена соль, которая представляет собой дунатриевую соль 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-гидроксибутилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойной кислоты для применения при лечении.

Также согласно данному изобретению предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении гиперфосфатемии. Также согласно данному изобретению предложено соединение формулы II или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении гиперфосфатемии. Также согласно данному изобретению предложено соединение формулы I или II, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении хронической болезни почек. Согласно данному изобретению предложена соль, которая представляет собой дунатриевую соль 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-гидроксибутилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойной кислоты для применения при лечении гиперфосфатемии. Согласно данному изобретению предложен твердый дисперсионный со-

став из двуназриевой соли 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-гидроксибутилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойной кислоты, при этом указанный состав содержит 30% двуназриевой соли 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-гидроксибутилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойной кислоты и 70% поливинилпирролидонвинилацетата, для применения при лечении гиперфосфатемии.

Согласно данному изобретению предложена соль, которая представляет собой двуназриевую соль 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-гидроксибутилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойной кислоты, для применения при лечении хронической болезни почек.

Согласно данному изобретению предложен твердый дисперсионный состав из двуназриевой соли 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-гидроксибутилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойной кислоты при этом указанный состав содержит двуназриевую соль 30% 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-гидроксибутилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойной кислоты и 70% поливинилпирролидонвинилацетата, для применения при лечении хронической болезни почек.

Согласно данному изобретению предложено соединение или соль, которое представляет собой 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-гидроксибутилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойную кислоту или его фармацевтически приемлемую соль, для применения при лечении сердечно-сосудистого заболевания, связанного с хронической болезнью почек.

Согласно данному изобретению предложена соль, которая представляет собой двуназриевую соль 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-гидроксибутилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойной кислоты для применения при лечении сердечно-сосудистого заболевания, связанного с хронической болезнью почек.

Согласно данному изобретению предложен способ лечения сердечно-сосудистого заболевания, связанного с хронической болезнью почек, включающий в себя введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения или соли, которое представляет собой 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-гидроксибутилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойную кислоту или его фармацевтически приемлемую соль.

Также согласно данному изобретению предложено использование соединения формулы I или II, или его фармацевтически приемлемой соли, для изготовления лекарственного препарата для лечения гиперфосфатемии и/или хронической болезни почек.

Также согласно данному изобретению предложен способ лечения гиперфосфатемии, включающий в себя введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. Также согласно данному изобретению предложен способ лечения гиперфосфатемии, включающий в себя введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли.

Также согласно данному изобретению предложен способ лечения гиперфосфатемии, включающий в себя введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-гидроксибутилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойной кислоты или её фармацевтически приемлемой соли.

Также согласно данному изобретению предложен способ лечения гиперфосфатемии, включающий в себя введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества двуназриевой соли 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-гидроксибутилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойной кислоты.

Также согласно данному изобретению предложен способ лечения гиперфосфатемии, включающий в себя введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества твердого дисперсионного состава из двуназриевой соли 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-гидроксибутилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойной кислоты, при этом указанный состав содержит 30% двуназриевой соли 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-гидроксибутилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойной кислоты и 70% поливинилпирролидонвинилацетата.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" включает в себя кислотно-аддитивную соль, которая находится в сопряжении с основной частью соединения формулы I или II, или основно-аддитивную соль, которая находится в сопряжении с кислотной частью соединения формулы I или II. Такие соли включают в себя фармацевтически приемлемые соли, например, те, которые перечислены в Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P. H. Stahl and C. G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, New York, 2002

г., которые известны специалистам в данной области техники.

Помимо фармацевтически приемлемых солей, в данном изобретении рассматриваются и другие соли. Они могут служить в качестве промежуточных соединений при очистке соединений или при получении других фармацевтически приемлемых солей, или могут быть использованы для идентификации, описания характеристик или очистки соединений по изобретению.

Используемый в данном документе термин "пациент" относится к теплокровному животному, например, к млекопитающему, и включает в себя человека. Человек является предпочтительным пациентом.

Сердечно-сосудистые заболевания, связанные с хроническим заболеванием почек, могут включать в себя внезапную сердечную смерть, аритмию, стенокардию, инфаркт миокарда и сердечную недостаточность (Kestenbaum et al., Serum Phosphate Levels and Mortality Risk Among People with Chronic Kidney Disease, *J. Am. Soc. Nephrol.* 16: 520-528, 2005 г.).

Специалист в данной области техники может лечить гиперфосфатемию и/или хроническую болезнь почек посредством введения пациенту, у которого в настоящее время проявляются симптомы, эффективного количества соединения формулы I. В контексте данного документа подразумевается, что термины "лечение" и/или "лечить" относятся ко всем процессам, которые могут приводить к замедлению, прерыванию, сдерживанию, контролированию или прекращению прогрессирования существующего расстройства и/или его симптомов, но необязательно указывают на полное устранение всех симптомов.

Специалист в данной области техники может лечить гиперфосфатемию и/или хроническую болезнь почек посредством введения пациенту, имеющему признанные факторы риска гиперфосфатемии и/или хронической болезни почек, эффективного количества соединения формулы I. Например, пациенты, имеющие уровни фосфатов в верхнем пределе нормального диапазона, принимая во внимание другие факторы, например, гипертонию и/или диабет, могут рассматриваться как имеющие признанный риск гиперфосфатемии и/или хронической болезни почек, а также сердечно-сосудистого заболеваний, связанного с хронической болезнью почек.

Используемый в данном документе термин "эффективное количество" соединения формулы I или II относится к количеству, которое эффективно при лечении описанного в данном документе расстройства, например, гиперфосфатемии и/или хронической болезни почек. Специалист в данной области техники может определить эффективное количество с использованием обычных методик и посредством наблюдения результатов, полученных при обстоятельствах, которые считаются информативными для рассматриваемого пациента. При определении эффективного количества или дозы соединения формулы I или II учитывается ряд факторов, включая то, какое соединение формулы I или II вводят; существует ли совместное введение других агентов; вид млекопитающего; его размер, возраст и общее состояние здоровья; степень вовлеченности или серьезность расстройства, например, гиперфосфатемии и/или хронической болезни почек; ответная реакция отдельного пациента; способ введения; характеристики биодоступности вводимого препарата; выбранный режим дозирования; и другие соответствующие обстоятельства.

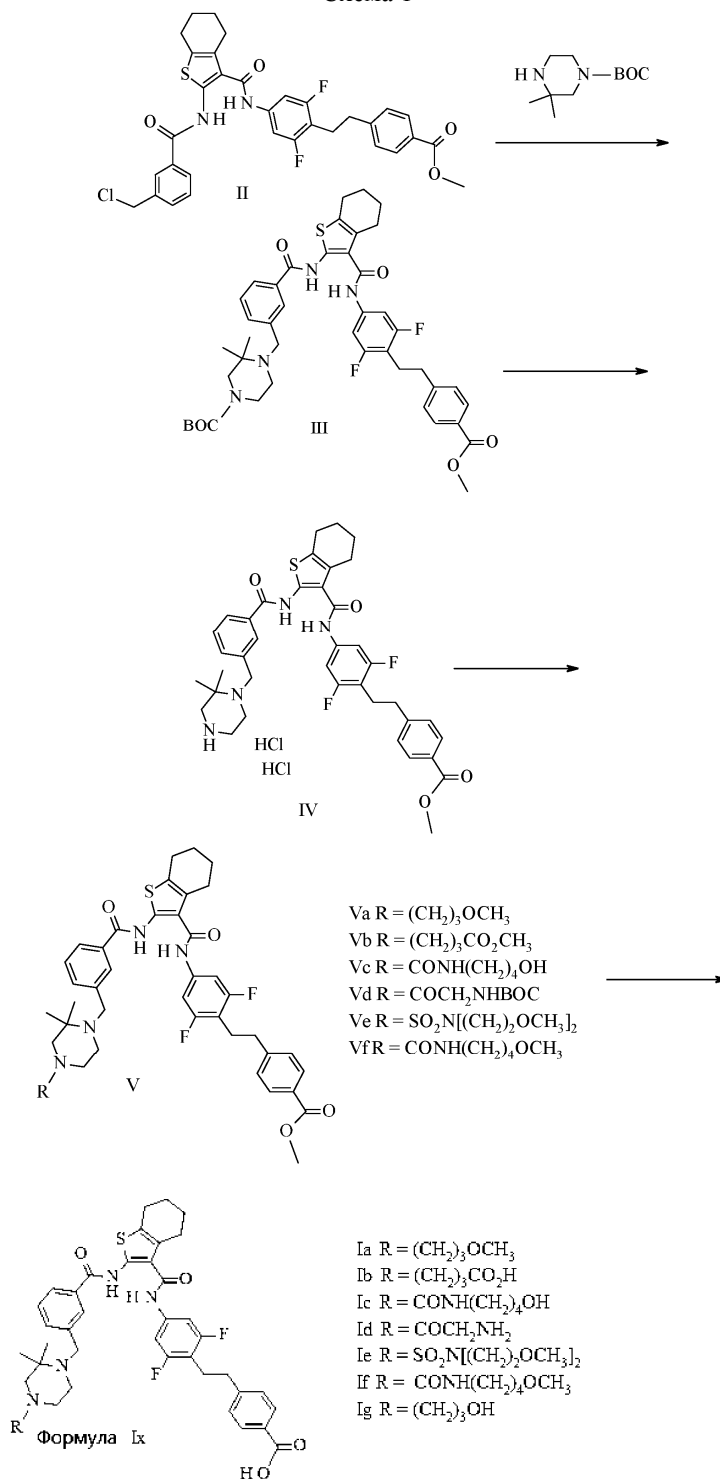
Соединения по данному изобретению могут быть введены отдельно или в виде фармацевтической композиции в сочетании с фармацевтически приемлемыми носителями или вспомогательными веществами, пропорции и природа которых определяются растворимостью и химическими свойствами, включая стабильность выбранного соединения, выбранный путь введения и стандартную фармацевтическую практику. Соединения по данному изобретению, хотя и сами по себе эффективны, также могут быть составлены и введены в форме их фармацевтически приемлемых солей.

Специалист в области приготовления составов может легко выбрать правильную форму и способ введения в зависимости от конкретных характеристик выбранного соединения, расстройства или состояния, подлежащего лечению, стадии расстройства или состояния и других соответствующих обстоятельств (см. например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, L.V. Allen, Editor, 22-е издание, Pharmaceutical Press, 2012 г.).

Конкретные сокращения определяются следующим образом: "AcOH" относится к уксусной кислоте; "ACN" относится к ацетонитрилу; "BOP" относится к гексафторфосфату бензотриазол-1-ил-окситрис-(диметиламино)-фосфония; "DCM" относится к дихлорметану или метилхлориду; "DIPEA" относится к N,N-диизопропилэтиламину; "DMF" относится к N,N-диметилформамиду; "DMSO" относится к диметилсульфоксиду; "EDCI" относится к 3-(этилиминометиленамино)-N,N-диметилпропан-1-амину; "EtOAc" относится к этилацетату; "EtOH" относится к этанолу; "FBS" относится к сыворотке эмбриона теленка; "HATU" относится к 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазол[4,5-b]пиридиний-3-оксиду гексафторфосфата; "HEPES" относится к 2-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]этансульфоновой кислоте, "HOBT" относится к гидроксibenзотриазолу; "ч" относится к часу или часам; "IC<sub>50</sub>" относится к концентрации агента, которая дает 50% от максимальной ингибирующей ответной реакции, возможной для этого агента; "ЖХ-ЭР/МС" относится к жидкостной хроматографии, масс-спектрометрии с электрораспылением; "мин" относится к мине или минам; "MeOH" относится к метанолу или метиловому спирту; "MTBE" относится к метил-трет-бутиловому эфиру; <sup>33</sup>P относится к фосфору-33; "фунт/кв.дюйм" относится к фунтам на квадратный дюйм (1 фунт/кв.дюйм=6,895 кПа); "PvBOP" относится к гексафторфосфату бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинфосфония; "к.т." относится к комнатной температуре;

"TEA" относится к триэтиламину; "TFA" относится к трифторуксусной кислоте; "THF" относится к тетрагидрофурану; "Tris" относится к 2-амино-2-гидрокси-метилпропан-1,3-диолу; "ед/мл" относится к единицам на миллилитр; "PVP-VA" относится к поливинилпирролидонвинилацетату.

Схема 1



На схеме 1 проиллюстрирован путь синтезирования соединений формулы IX. Как правило, алкилгалогенидное соединение II может быть аминировано в различных условиях, хорошо известных в данной области техники, например, с использованием амина и подходящего ненуклеофильного основания, например, TEA, DIPEA, или в подходящем органическом растворителе, например, в THF, ACN или DMF. Более конкретно, около 2 эквивалентов трет-бутил 3,3-диметилпиперазин-1-карбоновой кислоты могут быть нагреты в микроволновом реакционном сосуде при температуре 110°C в присутствии около 1 эквивалента алкилгалогенида II и около 12 эквивалентов DIPEA в ACN с получением алкиламина III. Защитная группа Boc соединения III может быть удалена в кислых условиях, хорошо описанных в данной области техники. Более конкретно, соединение II может быть обработано избытком HCl в 1,4-диоксане в



DCM с получением гидрохлоридной соли IV.

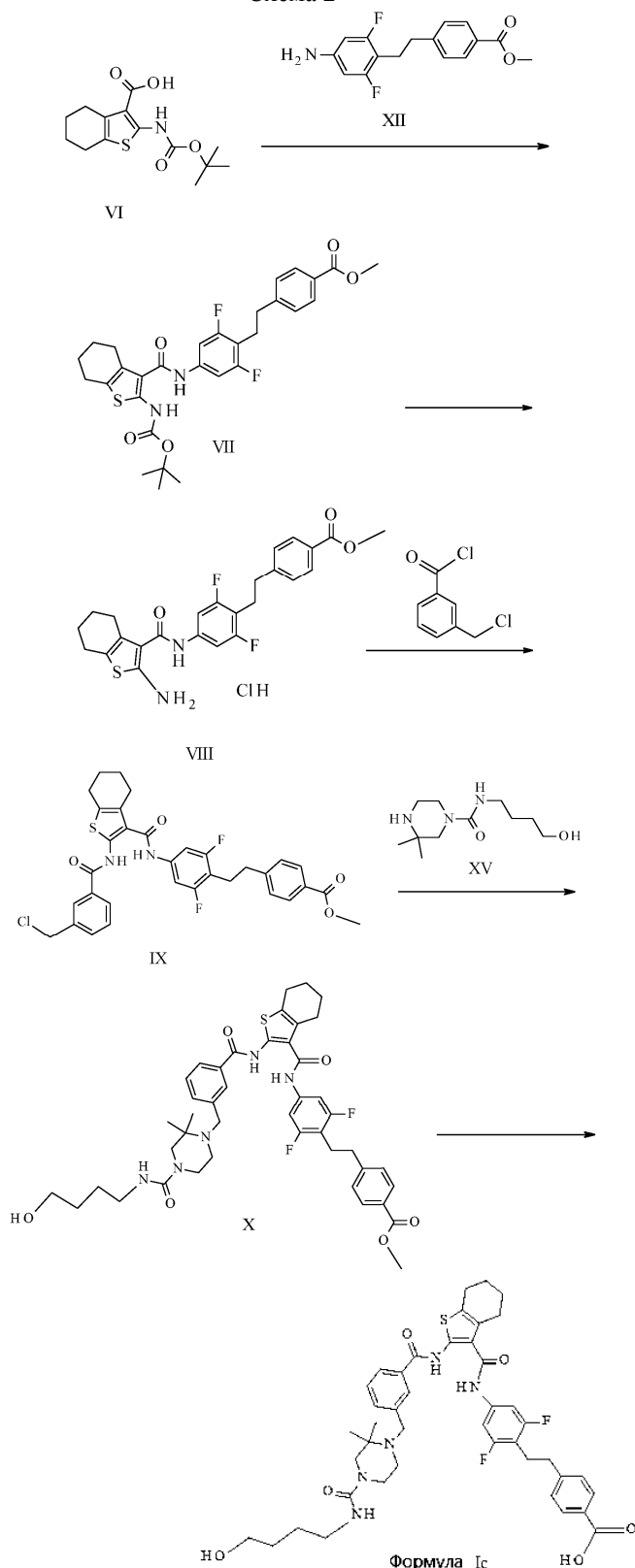
Последующее алкилирование соединения IV может проводиться в широком диапазоне условий, хорошо известных в данной области техники, например, обработкой алкилгалогенидом в условиях алкилирования, например, подходящим образом замещенным алкилгалогенидом и амином IV в присутствии ненуклеофильного основания, например, TEA, DIPEA, пиридина или 1,8-дизабициклоундец-7-ена, в подходящем органическом растворителе, например, DCM, ACN или DMF. Кроме того, алкилирование соединения IV может проводиться в условиях восстановительного аминирования, например, с помощью подходящим образом замещенного альдегида в присутствии восстановителя, например, боргидрида натрия, триацетоксиборгидрида натрия или цианоборгидрида натрия, и каталитического количества органической кислоты, например, AcOH или TFA, в подходящем органическом растворителе, например, в MeOH, EtOH, ACN, DCM, THF или DMF. Более конкретно, соединение IV может быть обработано приблизительно 2 эквивалентами DIPEA, а затем обработано метиловым эфиром 3-метоксипропиональдегида или 4-оксобутановой кислоты в присутствии около 2 эквивалентов триацетоксиборгидрида натрия и каталитического AcOH в DCM с получением соединений Va и Vb, соответственно.

Ацилирование или сульфонилирование соединения IV может быть осуществлено в условиях, хорошо известных в данной области техники, например, с использованием ацилгалогенида или сульфонилогенида в щелочных условиях, с использованием избытка подходящего ненуклеофильного основания, например, TEA или DIPEA, в подходящем органическом растворителе, например, в DCM, THF, ACN или DMF. Более конкретно, соединение IV может быть обработано приблизительно 4 эквивалентами DIPEA и приблизительно 2 эквивалентами гидрохлорида N-(4-гидроксибутил)-3,3-диметилпиперазин-1-карбоксамиды в смеси из около MeOH:ACN 1:10 и нагрето в микроволновом реакторе при 100°C, чтобы получить соединение Vc. Ацилирование амина IV также можно проводить в стандартных условиях связывания амидов, хорошо известных в данной области техники, например, с использованием EDCI и НОВТ, НАТУ, ВОР или РуВОР в присутствии ненуклеофильного основания, например, TEA или DIPEA, и в подходящем органическом растворителе, например, в MeOH, ACN, THF, DCM или DMF, или в комбинации вышеуказанных. Более конкретно, около 1,2 эквивалента соединения IV может быть обработано приблизительно 0,9 эквивалентами 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена, а затем может быть обработано приблизительно 1 эквивалентом N-(трет-бутоксикарбонил)глицина, 0,5 эквивалента НОВТ и 1,2 эквивалента EDCI в DMF с получением соединения Vd. Сульфонилирование соединения IV может быть достигнуто в присутствии около 1,5 эквивалента бис(2-метоксиэтил)сульфамоилхлорида и около 5 эквивалентов TEA в DMF при нагревании с получением соединения Ve.

Кроме того, ацилирование аминов для получения мочевины посредством нуклеофильного добавления амина к изоцианату в щелочных условиях также хорошо описано в данной области техники. В частности, около 1 эквивалента соединения IV может быть обработано приблизительно 2 эквивалентами 1-изоцианат-4-метоксибутана в присутствии около 4 эквивалентов TEA в DCM с получением соединения Vf.

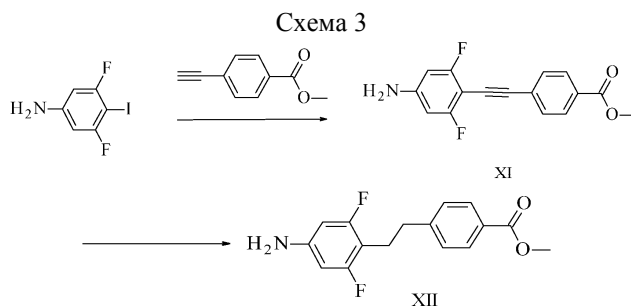
Соединения формулы Ix могут быть получены омылением метилового сложноэфирного фрагмента соединений V в кислотных или щелочных условиях, хорошо известных в данной области техники. Более конкретно, соединения Va-Vf могут быть обработаны приблизительно 1-5 эквивалентами LiOH в THF, MeOH, H<sub>2</sub>O или соответствующей смеси вышеуказанных с получением соединений формулы Ia-f. В этих условиях можно одновременно омылять дополнительный сложноэфирный фрагмент в соединении Vb. Дополнительные защитные группы могут быть удалены хорошо известными способами, например, обработкой соединения Ve избытком 4M HCl в диоксане после завершения омыления эфира. Кроме того, дополнительные защищенные гетероатомом алкильные альдегиды, в частности, 3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-пропаналь, могут быть обработаны соединением IV в условиях восстановительного аминирования, как описано выше, с удалением защитной группы *in situ* (непосредственно в реакционной смеси) и, в конечном итоге, омылены, как описано выше. Более конкретно, 3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-пропаналь и соединение IV могут быть обработаны для условий восстановительного аминирования с использованием триацетоксиборгидрида натрия и каталитического AcOH, как описано выше, с последующим удалением силильной группы *in situ* с использованием избытка HCl в 1,4-диоксане. Окончательное омыление с использованием LiOH, как описано выше, может быть выполнено для получения соединения формулы Ig.

Схема 2

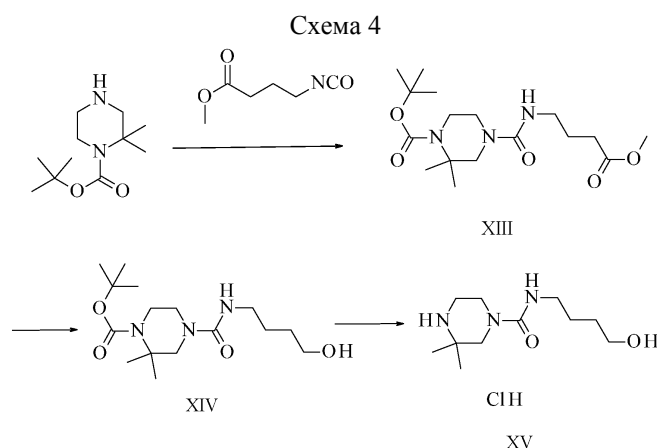


Альтернативный синтез соединения формулы Ic проиллюстрирован на схеме 2. Смесь приблизительно 1 эквивалента метил 4-[2-(4-амино-2,6-дифтор-фенил)этил]бензоата XII и 1,1 эквивалента 3-(трет-бутоксикарбониламино)-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-карбоновой кислоты (Augum Pharmatech) в DCM может быть обработана приблизительно 1,25 эквивалентами бис-(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфинового хлорида в присутствии около 5 эквивалентов DIPEA, чтобы получить соединение продукта VII, с которого можно снять защитную группу в стандартных условиях, хорошо известных в данной области техники, особенно с избытком 4н. HCl в 1,4-диоксане и DCM в качестве растворителя, с получением аминного соединения VIII. Амин VIII может быть подвергнут условиям ацилирования, как описано вы-

ше, особенно с приблизительно 1,1 эквивалента 3-(хлорметил)бензоилхлорида в присутствии пиридина с DCM в качестве растворителя, с получением соединения IX. Алкилхлорид IX может быть аминирован в широком диапазоне условий аминирования, хорошо известных в данной области техники, более конкретно, с приблизительно 2 эквивалентами гидрохлорида N-(4-гидоксибутил)-3,3-диметилпиперазин-1-карбоксамид в присутствии около 4 эквивалентов DIPEA в смеси АСN/MeOH, как описано выше, с получением соединения X, причем последующее омыление, как описано выше, может дать соединение формулы Ic.

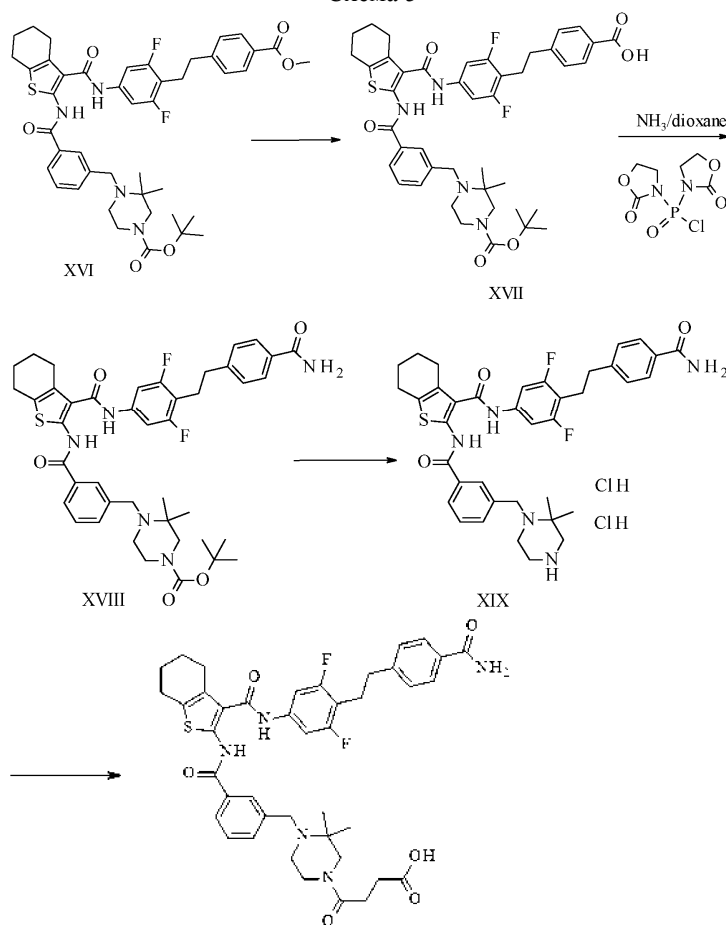


Синтез анилинового соединения XII проиллюстрирован на схеме 3. Как правило, опосредованная палладием-медью реакция перекрестного сочетания по типу Соногаширы между арилгалогенидом и замещенным ацетиленом хорошо известна в данной области техники. В частности, около 1 эквивалента 3,5-дифтор-4-йоданилина (AstaTech) и около 1 эквивалента метил 4-этинилбензоата (Alfa Aesar) могут быть нагреты в присутствии около 0,4 эквивалента дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) и 0,07 эквивалента CuI с приблизительно 10 эквивалентами DIPEA в ТГФ с получением диарилацетиленового соединения XI, которое может быть восстановлено в стандартных условиях, хорошо описанных в данной области техники, в частности, при каталитическом гидрировании при около 60 фунт/кв.дюйм (413,7 кПа) в присутствии палладиевой сажи в смеси растворителей THF/H<sub>2</sub>O, с получением необходимого анилинового соединения XII.



На схеме 4 проиллюстрирован синтез амина XV. Нуклеофильное добавление 1 эквивалента трет-бутил-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилата к приблизительно 1,1 эквивалента метил-4-изоцианат-бутаноата в присутствии 3 эквивалентов DIPEA с DCM в качестве реакционного растворителя может дать соединение мочевины XIII. Восстановление сложноэфирного фрагмента может быть выполнено с использованием широкого ряда условий, хорошо описанных в литературе, включая ВНЗ, боргидрид лития и гидрид диизобутилалюминия. Более конкретно, 1 эквивалент сложного эфира XII может быть обработан приблизительно 3 эквивалентами боргидрида лития в THF с получением восстановленного продукта XIV; последующее удаление защитной группы BOC, как описано выше, дает требуемое соединение XV.

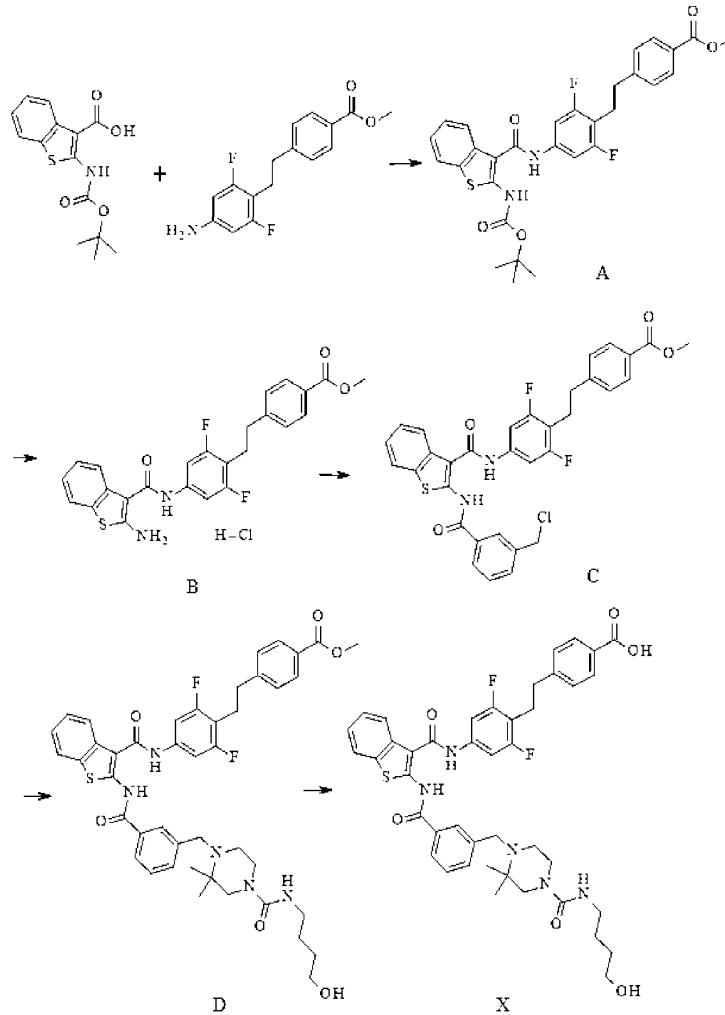
Схема 5



Формула Iy

На схеме 5 проиллюстрирован синтез соединения формулы Iy. Гидролиз сложноэфирного фрагмента соединения XVI может быть достигнут в условиях, хорошо известных в данной области техники, например, с щелочным основанием, например, NaOH, KOH или LiOH, в водных, органических или двухфазных смесях растворителей. Более конкретно, сложный эфир XVI может быть обработан 5 эквивалентами LiOH в смеси водного THF; при умеренном подкислении омыленной кислоты можно получить соединение XVII. Последующее прямое амидирование через хлорангидрид может быть осуществлено в мягких условиях (E. Valeur and M. Bradley, Chem. Soc. Rev., 2009 г., 38, 606-631). Более конкретно, хлорангидрид кислотного соединения XVII может быть получен *in situ* с 1,2-2,5 эквивалентами бис(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфинового хлорида при комнатной температуре с последующей обработкой избытком аммиака с получением желаемого первичного амида XVIII. Удаление защитной группы ВОС, как описано выше, дает требуемое соединение XIX, как описано выше. Ацилирование немаскированного азота пиперидина может быть достигнуто при условиях, хорошо известных в данной области техники, в частности, при обработке соединения XIX 5 эквивалентами подходящего ненуклеофильного основания, например, DIPEA, в присутствии ацилирующего агента, например, янтарного ангидрида, с получением соединения формулы Iy. Другие соединения формулы I и/или II могут быть получены специалистом в данной области техники посредством процедур, аналогичных тем, которые описаны в данном документе, с использованием соответствующих исходных материалов и модификаций при необходимости.

Схема 6



Синтез соединения X проиллюстрирован на схеме 6. Опосредованное  $\text{BOPCl}$  амидное связывание дает соединение A. Удаление защитной группы  $\text{BOC}$ , как описано выше, дает необходимое соединение B. Ацилирование аминогруппы может быть достигнуто в условиях, хорошо известных в данной области техники, особенно при обработке B 3-(хлорметил)-бензоилхлоридом в присутствии пиридина с получением соединения C. Нуклеофильное замещение бензилхлорида замещенным пиперазином дает метилбензоат D. Последующее омыление, как описано выше, дает соединение X.

#### Препараты и примеры

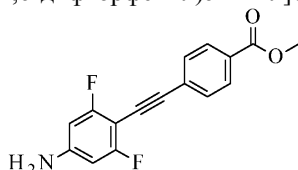
Следующие ниже препараты и примеры дополнительно иллюстрируют данное изобретение и демонстрируют типовые способы синтеза соединения по данному изобретению. Реагенты и исходные материалы легко доступны специалистам в данной области техники или могут быть легко синтезированы ими. Следует, понимать, что указанные препараты и примеры приведены для иллюстрации, а не ограничения, и что специалистами в данной области техники могут быть сделаны различные модификации.

ЖХ-ЭР/МС проводили на системе для жидкостной хроматографии AGILENT® HP1100. Результаты измерений электрораспылительной масс-спектрометрии (записанные в положительном и/или отрицательном режиме) проводили на квадрупольном масс-спектрометре с масс-селективным детектором, подключенном к ВЭЖХ HP1100. Условия ЖХ-МС (низкое значение pH): колонка: PHENOMENEX® GEMINI® NX C18 2,1 × 50 мм 3,5 мкм; градиент: 5-100% В через 3 мин, затем 100% В в течение 0,75 мин или 5-95% В через 1,5 мин, затем 95% В в течение 0,25 мин; температура колонки: 50°C +/- 10°C; скорость потока: 1,2 мл/мин; растворитель А: деионизированная вода с 0,1%  $\text{HCOOH}$ ; растворитель В:  $\text{ACN}$  с 0,1% муравьиной кислотой; длина волны 214 нм. Альтернативные условия ЖХ-МС (высокое значение pH): колонка: XTERRA® MS C18 колонки 2,1 × 50 мм, 3,5 мкм; градиент: 5% растворителя А в течение 0,25 мин, градиент от 5 до 100% растворителя В через 3 мин и 100% растворителя В в течение 0,5 мин или от 10 до 100% растворителя В через 3 мин и при 100% растворителя В в течение 0,75 мин или 5-95% В через 1,5 мин, затем 95% В в течение 0,25 мин; температура колонки: 50°C +/-10°C; скорость потока: 1,2 мл/мин; растворитель А: 10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , pH 9; растворитель В:  $\text{ACN}$ ; длина волны: 214 нм.

Спектры ЯМР выполняются на ЯМР-спектрометре Bruker AVIII HD 400 МГц или ЯМР-спектрометре Varian VNMRs 300 или 400 МГц, полученные в виде растворов  $\text{CDCl}_3$  или  $\text{DMSO-d}_6$ , вы-

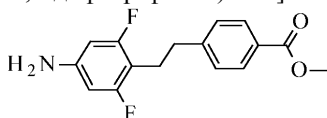
раженные в м.д., с использованием остаточного растворителя [ $\text{CDCl}_3$ , 7,26 м.д.;  $\text{DMSO-d}_6$ , 2,50 м.д.] в качестве эталонного стандарта. Когда сообщается о мультиплетностях пиков, могут быть применены следующие сокращения: с (синглет), д (дублет), т (триплет), кв (квартет), м (мультиплет), ушир.с (уширенный синглет), дд (дублет дублетов), дт (дублет триплетов). Константы взаимодействия (J), когда о них сообщается, выражены в герцах (Гц).

Препарат 1. Метил 4-[2-(4-амино-2,6-дифторфенил)этинил]бензоат



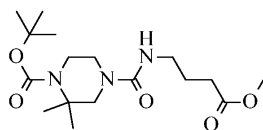
Суспензию 3,5-дифтор-4-йоданилина (14,7 г, 55,9 ммоль),  $\text{CuI}$  (0,745 г, 3,91 ммоль), дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) (1,59 г, 2,24 ммоль), метил-4-этинилбензоата (9,05 г, 55,9 ммоль), ТЕА (114 мл) и THF (44,1 мл) перемешивали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Смесь охладили до комнатной температуры, и растворитель выпарили досуха при пониженном давлении. Добавили EtOAc (100 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл) и полученное твердое вещество отфильтровали через диатомовую землю. Органический слой из фильтрата отделили, высушили над  $\text{MgSO}_4$  и упарили досуха при пониженном давлении. К полученному остатку добавили смесь DCM:гептан (400 мл) 1:1 и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученное твердое вещество собрали фильтрацией и высушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (8,0 г, выход 45,8%) в виде коричневого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3,86 (с, 3H), 6,26-6,37 (м, 4H), 7,59 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 7,96 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H).

Препарат 2. Метил 4-[2-(4-амино-2,6-дифтор-фенил)этил]бензоат



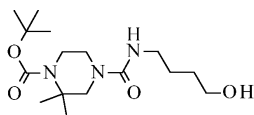
В 500 мл смеситель Парра в атмосфере  $\text{N}_2$  загрузили Pd черный (0,53 г, 5,0 ммоль). Добавили дегазированный раствор MeOH/THF (25 мл) 4:1, с последующим добавлением в атмосфере  $\text{N}_2$  дегазированного раствора метил 4-[2-(4-амино-2,6-дифторфенил)этинил]бензоата (1,17 г, 3,38 ммоль) в смеси MeOH/THF (25 мл) 4:1. Полученную смесь продули  $\text{N}_2$  и создали в ней избыточное давление с использованием  $\text{H}_2$  до 60 фунтов/кв.дюйм (413,7 кПа). Герметичный сосуд нагревали при  $40^\circ\text{C}$  в течение 14 ч. Полученную суспензию отфильтровали через слой диатомовой земли в атмосфере  $\text{N}_2$  и упарили досуха под вакуумом. Полученный остаток очистили методом хроматографии на диоксиде кремния, элюируя градиентом 25-35% гексанов/THF, и получили указанное в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (404 мг, 40% выход) после выпаривания растворителя и сушки под вакуумом.  $^1\text{H}$  ЯМР (400, 13 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2,71-2,83 (м, 4H), 3,84 (с, 3H), 5,52 (с, 2H), 6,10-6,15 (м, 2H), 7,28 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 7,85 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H). ЖХ-ЭР/МС (m/z) 292 [M+1].

Препарат 3. трет-Бутил 4-[(4-метокси-4-оксобутил)карбамоил]-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилат



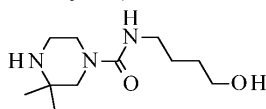
В скintилляционный флакон объемом 30 мл загрузили трет-бутил-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилат (500 мг, 2,28 ммоль) и DCM (12 мл). Полученный раствор охладили на ледяной/водяной бане и добавили одну порцию DIPEA (1,20 мл, 6,85 ммоль). В течение 5 мин по каплям добавляли раствор метил-4-изоцианатбутаноата (447 мг, 2,97 ммоль) в DCM (3 мл). Реакционную смесь медленно нагрели до комнатной температуры и перемешивали еще 15 мин. Смесь распределили между 5% водной лимонной кислотой (100 мл) и DCM (20 мл). Органический слой отделили, а водный слой дважды экстрагировали DCM (по 20 мл каждого). Объединенные органические экстракты последовательно промыли насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл) и насыщенным водным  $\text{NaCl}$  (30 мл), высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отфильтровали и упарили при пониженном давлении. Полученный остаток очистили методом хроматографии на диоксиде кремния, элюируя градиентом 30-50% гексанов/аcetона, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного вязкого масла (848 мг, выход 95%) после удаления растворителя и сушки под вакуумом.  $^1\text{H}$  ЯМР (399,8 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,34 (с, 6H), 1,45 (с, 9H), 1,83 (т,  $J=6,9$  Гц, 2H), 2,37 (т,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,25-3,30 (м, 2H), 3,37 (т,  $J=5,7$  Гц, 2H), 3,47 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,71 (т,  $J=5,7$  Гц, 2H), 4,65-4,68 (м, 1H). ЖХ-ЭР/МС (m/z) 358 [M+1].

Препарат 4. трет-Бутил 4-(4-гидроксibuтилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилат



2 М Раствор  $\text{LiBH}_4$  в THF (3,02 мл, 6,04 ммоль) при комнатной температуре по каплям добавили в круглодонную колбу объемом 100 мл, содержащую трет-бутил-4-[(4-метокси-4-оксобутил)карбамоил]-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилат (783 мг, 2,01 ммоль) и THF (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь погасили 0,5 мл MeOH, перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и распределили между 5% водным  $\text{NaHCO}_3$  (150 мл) и DCM (50 мл). Органический слой отделили, а водный слой еще дважды экстрагировали DCM (по 50 мл каждый раз). Объединенные органические слои промыли насыщенным водным NaCl (50 мл), высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отфильтровали и упарили досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (634 мг, выход 96%).  $^1\text{H}$  ЯМР (399,8 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,36 (с, 6H), 1,46 (с, 9H), 1,58-1,63 (м, 4H), 3,31-3,28 (м, 2H), 3,49 (с, 2H), 3,66-3,69 (м, 2H), 3,71-3,74 (м, 2H), 3,37-3,39 (м, 2H). ЖХ-ЭР/МС (m/z) 330 [M+1].

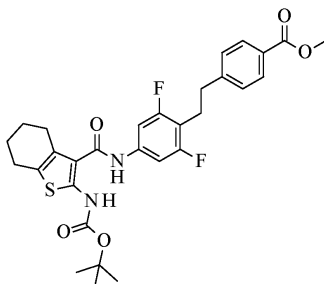
Препарат 5. Гидрохлорид N-(4-гидроксибутил)-3,3-диметилпиперазин-1-карбоксамид



СН

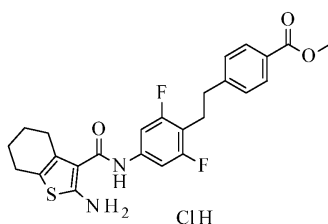
В сцинтилляционный флакон объемом 30 мл загрузили раствор трет-бутил-4-(4-гидроксибутилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилата (631 мг, 1,92 ммоль) в DCM (20 мл). В течение 5 мин по каплям добавляли 4 н. раствор HCl в диоксане (2,4 мл, 9,58 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие вещества удалили под вакуумом, а остаток высушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде гигроскопичного белого маслянистого твердого вещества (выход 100%, количественный), пригодного для использования на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-ЭР/МС (m/z) 230 [M+1].

Препарат 6. Метил 4-[2-[4-[[2-(трет-бутоксикарбониламино)-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоат



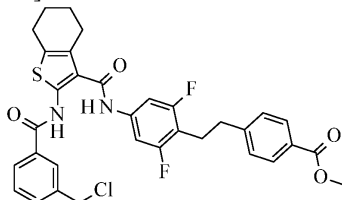
В круглодонную колбу объемом 100 мл загрузили метил 4-[2-(4-амино-2,6-дифторфенил)этил]бензоат (2,11 г, 7,24 ммоль), 3-(трет-бутоксикарбониламино)-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-карбоновую кислоту (2,37 г, 7,97 ммоль) и DCM (60 мл). Полученную суспензию охладили на ледяной/водяной бане и добавили по каплям DIPEA (5,05 мл, 29,0 ммоль) с получением мутного желто-коричневого раствора. В течение 30 мин при 0°C небольшими порциями добавляли твердый бис-(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфиновый хлорид (2,30 г, 9,05 ммоль). Затем реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 24 ч. Добавили дополнительное количество твердой 3-(трет-бутоксикарбониламино)-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-карбоновой кислоты (0,6 г, 2,0 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (1,26 мл, 7,25 ммоль) и твердого бис-(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфинового хлорида (0,58 г, 2,26 ммоль) небольшими порциями в течение 5 мин. Полученную мутную коричневую реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь распределили между 5% водной лимонной кислотой (150 мл) и DCM (25 мл), органический слой отделили, а водный слой еще дважды экстрагировали DCM (по 50 мл каждый раз). Объединенные органические экстракты промыли последовательно 10% водным  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл), насыщенным водным NaCl (50 мл), высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное коричневое маслянистое твердое вещество очистили методом хроматографии на диоксиде кремния, элюируя градиентом 15-40% гексанов/(10% МТВЕ в DCM). Собранные фракции, содержащие желаемый продукт, объединили и концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток растерли с МТВЕ (15 мл). Полученное твердое вещество собрали фильтрацией и высушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (2,75 г, выход 66%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400,1 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,44 (с, 9H), 1,69-1,77 (м, 4H), 2,53-2,65 (м, 4H), 2,91 (ушир.с, 4H), 3,84 (с, 3H), 7,30-7,34 (м, 4H), 7,86 (д, J=8,3 Гц, 2H), 9,80 (ушир.с, 1H), 9,94 (с, 1H). ЖХ-ЭР/МС (m/z) 569 [M-1].

Препарат 7. Гидрохлорид метил-4-[2-[4-[(2-амино-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил)амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоата



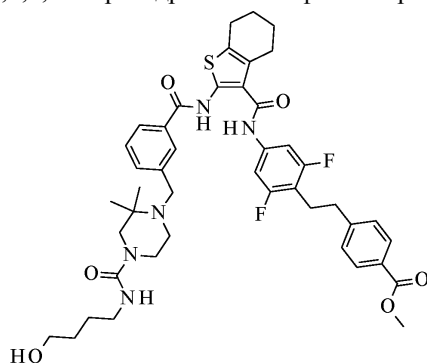
В сцинтилляционный сосуд объемом 30 мл загрузили метил 4-[2-[4-[[2-(трет-бутоксикарбонил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоат (351 мг, 0,61 ммоль) и DCM (6 мл). Полученный светло-желтый раствор дегазировали посредством пропускания через него слабого потока  $N_2$ . В течение 5 мин по каплям добавляли раствор 4н. HCl в диоксане (155 мл, 6,1 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, а полученный бледно-желтый остаток растерли с минимальным количеством DCM. Полученное твердое вещество собрали фильтрацией и высушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого порошка (337 мг, выход 99%).  $^1H$  ЯМР (399,8 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,73-1,75 (м, 4H), 2,40-2,44 (м, 2H), 2,56-2,59 (м, 2H), 2,85 (с, 4H), 3,80 (с, 3H), 7,26-7,28 (м, 4H), 7,81-7,83 (м, 2H), 9,21 (с, 1H). ЖХ-ЭР/МС (m/z) 571 [M+1].

Препарат 8. Метил 4-[2-[4-[[2-[[3-(хлорметил)бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоат



Суспензию гидрохлорида метил-4-[2-[4-[(2-амино-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил)амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоата (2,43 г, 4,55 ммоль) в DCM (80 мл) в круглодонной колбе объемом 250 мл охладили до  $0^\circ C$  на ледяной/водяной бане. В течение 5 мин при перемешивании по каплям добавили пиридин (0,92 мл, 11 ммоль). Полученный бледно-желтоватый раствор перемешивали при  $0^\circ C$  в течение дополнительных 5 мин и по каплям в течение 5 мин добавили раствор 3-(хлорметил)бензоил-хлорида (0,71 мл, 5,0 ммоль) в DCM (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ C$  в течение дополнительных 30 мин. Реакционную смесь разбавили 150 мл 10% водной лимонной кислоты и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Органический слой отделили, а водный слой еще дважды экстрагировали DCM (по 50 мл каждый раз). Объединенные органические экстракты промыли последовательно 5% водным  $NaHCO_3$  (2  $\times$  50 мл) и насыщенным водным NaCl (50 мл), высушили над безводным  $Na_2SO_4$ , отфильтровали и упарили досуха при пониженном давлении. Полученный остаток растерли с EtOH (30 мл), а полученное твердое вещество собрали фильтрованием, промыли EtOH (15 мл) и высушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества рыжеватого-коричневого цвета (2,61 г, выход 92%).  $^1H$  ЯМР (400,1 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,73-1,81 (м, 4H), 2,68 (м, 4H), 2,92 (с, 4H), 3,84 (с, 3H), 4,83 (с, 2H), 7,32 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,38-7,344 (м, 2H), 7,56 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,69 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,82 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,87 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,96 (ушир.с, 1H), 10,10 (с, 1H), 11,34 (с, 1H). ЖХ-ЭР/МС (m/z-) 621 [M-1].

Препарат 9. Метил 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-гидроксипентилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензоат

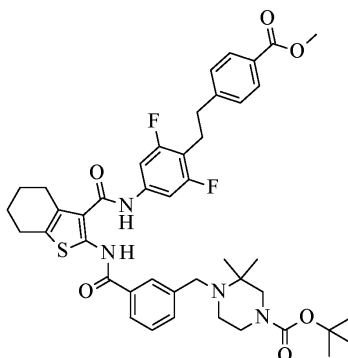


В микроволновую пробирку емкостью 2 мл загрузили метил-4-[2-[4-[[2-[[3-(хлорметил)бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоат (50 мг, 0,08 ммоль), N-(4-гидроксипентил)-3,3-диметилпиперазин-1-карбоксамид (42,7 мг, 0,16 ммоль) и DIPEA (0,056



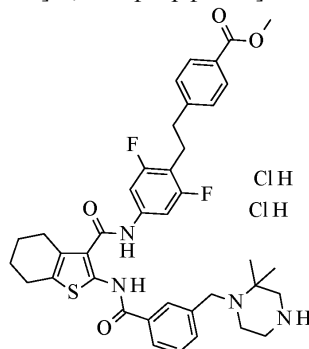
мл, 0,32 ммоль) в смеси из ACN (1,5 мл) и MeOH (50 мкл). Полученную желтую суспензию нагревали в микроволновом устройстве для синтеза BIOTAGE® Initiator при 110°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, а остаток распределили между 5% водным NaHCO<sub>3</sub> (75 мл) и DCM (25 мл). Органический слой отделили, водный слой еще дважды экстрагировали DCM (по 25 мл каждый раз), и объединенные органические экстракты промыли насыщенным водным NaCl (25 мл), высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали и упарили досуха при пониженном давлении. Полученный остаток очистили методом хроматографии с обращенной фазой на диоксиде кремния C-18, элюируя градиентом 0-100% смеси 5% HCOOH в H<sub>2</sub>O/ACN с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого пенистого твердого вещества (30,2 мг, выход 46%) после выпаривания растворителя. <sup>1</sup>H ЯМР (400,1 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,05 (с, 6H), 1,37-1,44 (м, 4H), 1,80-1,85 (м, 4H), 2,25-2,27 (м, 2H), 2,65-2,677 (м, 4H), 2,91 (ушир.с, 4H), 2,96-3,05 (м, 2H), 3,12 (с, 2H), 3,17-3,26 (м, 2H), 3,35-3,41 (м, 2H), 3,51 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 4,36 (т, J=5,1 Гц, 1H), 6,35-6,39 (м, 1H), 7,32 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,51-7,56 (м, 4H), 7,70-7,80 (м, 1H), 7,87 (м, 3H), 10,01 (ушир.с, 1H), 11,45 (ушир.с, 1H). ЖХ-ЭР/МС (m/z) 816 [M+1].

Препарат 10. трет-Бутил 4-[[3-[[[3,5-дифтор-4-[2-(4-метоксикарбонилфенил)этил]фенил]карбамоил]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил]карбамоил]фенил]метил]-3,3-диметилпиперазин-1-карбоксилат



В микроволновый реакционный сосуд объемом 20 мл загрузили метил 4-[2-[4-[[2-[[3-(хлорметил)бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоат (1,85 г, 2,97 ммоль), трет-бутил 3,3-диметилпиперазин-1-карбоксилат (0,91 г, 4,16 ммоль), и DIPEA (2,07 мл, 11,9 ммоль) в 15 мл ACN. Полученную желтую суспензию нагревали в микроволновом устройстве для синтеза BIOTAGE® Initiator при 110°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, а остаток распределили между 5% водным NaHCO<sub>3</sub> (150 мл) и DCM (50 мл). Органический слой отделили, водный слой экстрагировали DCM (2 × 25 мл). Объединенные органические слои промыли насыщенным водным NaCl (50 мл), высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток очистили методом хроматографии на диоксиде кремния, элюируя градиентом 0-100% смеси DCM/аcetона в гексане 9:1 с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,63 г, выход 69%) после выпаривания растворителя. <sup>1</sup>H ЯМР (400,1 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,04 (с, 6H), 1,38 (с, 9H), 1,81-1,74 (м, 4H), 2,28 (т, J=5,0 Гц, 2H), 2,70 (ушир.с, 4H), 2,91 (с, 4H), 3,13 (с, 2H), 3,26 (с, 2H), 3,52 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 7,31 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,44-7,39 (м, 2H), 7,55-7,46 (м, 2H), 7,75 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,87 (м, 3H), 9,99 (с, 1H), 11,49 (с, 1H). ЖХ-ЭР/МС (m/z) 801 [M+1].

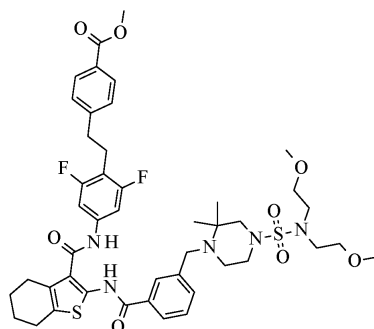
Препарат 11. Метил 4-[2-[4-[[2-[[3-[(2,2-диметилпиперазин-1-ил)метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоат дигидрохлорид



Раствор трет-бутил 4-[[3-[[[3,5-дифтор-4-[2-(4-метоксикарбонилфенил)этил]фенил]карбамоил]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил]карбамоил]фенил]метил]-3,3-диметилпиперазин-1-карбоксилата (1,13 г, 1,41 ммоль) в DCM (14,1 мл) перемешивали при комнатной температуре и через шприц добавили 4 н. HCl в диоксане (3,5 мл, 14,1 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали досуха при пониженном давлении.

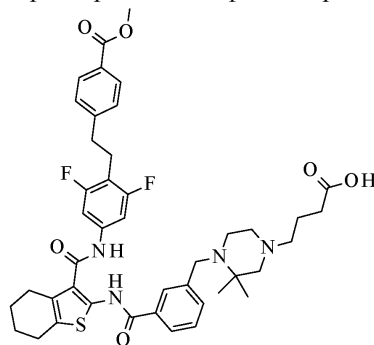
Твердое вещество растерли с DCM/Et<sub>2</sub>O, полученный осадок собрали вакуумной фильтрацией, а осадок на фильтре высушили в вакуумной печи при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,93 г, 1,20 ммоль, выход 85%). ЖХ-ЭР/МС (m/z) 701 [M+1].

Препарат 12. Метил 4-[2-[4-[[2-[[3-[[4-бис(2-метоксиэтил)сульфамоил]-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоат



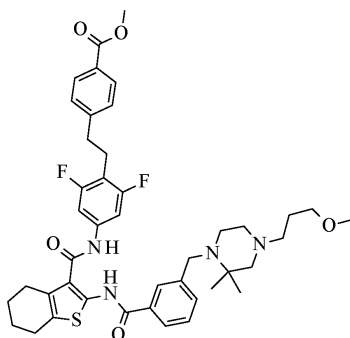
К раствору метил 4-[2-[4-[[2-[[3-[[4-бис(2-метоксиэтил)сульфамоил]-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифтор-фенил]этил]бензоат дигидрохлорида (190,8 мг, 0,24 ммоль) и TEA (0,165 мл, 1,18 ммоль) в 4 мл THF, добавили по каплям бис(2-метоксиэтил)сульфамоилхлорид (87 мг, 0,36 ммоль) в 4 мл THF. Полученную смесь нагревали до 50°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавили смесью 5% водного NaHCO<sub>3</sub> (75 мл) и DCM (25 мл). Слои разделили и водный слой промыли дополнительным количеством DCM (2 × 25 мл). Органические экстракты объединили, промыли насыщенным водным NaCl (25 мл), высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очистили методом хроматографии на диоксиде кремния, элюируя градиентом 10-30% смеси ацетона в гексанах с получением целевого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (150,1 мг, выход 70,8%) после выпаривания растворителя. <sup>1</sup>H ЯМР (400,1 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,13 (с, 6H), 1,85-1,70 (м, 4H), 2,43-2,36 (м, 2H), 2,75-2,65 (м, 4H), 3,03-2,86 (м, 8H), 3,24 (с, 6H), 3,36-3,32 (м, 4H), 3,44 (т, J=5,8 Гц, 4H), 3,54 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 7,32 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,52-7,38 (м, 3H), 7,56 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,74 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,91-7,84 (м, 3H), 10,00 (с, 1H), 11,47 (с, 1H). ЖХ-ЭР/МС (m/z) 896 [M+1].

Препарат 13. Метил 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-метокси-4-оксобутил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензоат



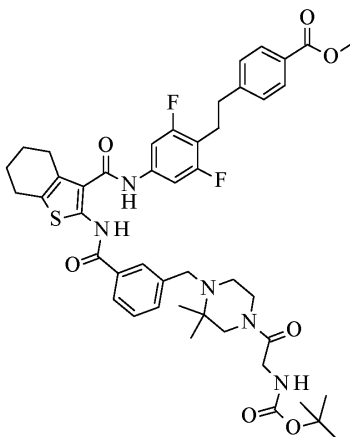
К раствору метил 4-[2-[4-[[2-[[3-[[4-бис(2-метоксиэтил)сульфамоил]-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоат дигидрохлорида (148,4 мг, 0,1688 ммоль), DIPEA (60 мкл, 0,34 ммоль) и метилового эфира 4-оксобутановой кислоты (40 мг, 0,34 ммоль) в 4 мл DCM добавили AcOH (0,01 мл), с последующим добавлением триацетоксиборгидрида натрия (0,073 г, 0,34 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили смесью 5% водного NaHCO<sub>3</sub> (75 мл) и DCM (25 мл). Слои разделили и водный слой промыли дополнительным количеством DCM (2 × 25 мл). Органические экстракты объединили, промыли насыщенным водным NaCl (25 мл), высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очистили методом хроматографии на диоксиде кремния, с использованием градиента 35-40% смеси EtOH/DCM 9: 1 в гексане, с получением желаемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (132,1 мг, выход 91,8%) после испарения растворителя. <sup>1</sup>H ЯМР (400,1 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,09 (с, 6H), 1,70-1,58 (м, 2H), 1,87-1,70 (м, 4H), 2,20-2,09 (м, 2H), 2,36-2,27 (м, 4H), 2,63-2,54 (м, 2H), 2,75-2,64 (м, 4H), 2,92 (с, 4H), 3,30-3,28 (м, 2H), 3,65-3,53 (м, 5H), 3,84 (с, 3H), 7,32 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,58-7,37 (м, 4H), 7,72-7,69 (м, 1H), 7,91-7,83 (м, 3H), 9,99 (с, 1H), 11,45 (с, 1H). ЖХ-ЭР/МС (m/z) 801 [M+1].

Препарат 14. Метил 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(3-метоксипропил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензоат



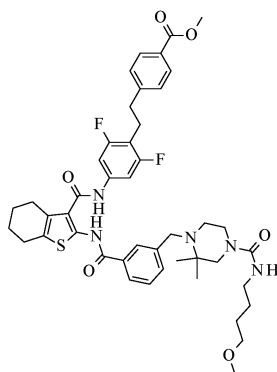
К раствору метил 4-[2-[4-[[2-[[3-[(2,2-диметилпиперазин-1-ил)метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоат дигидрохлорида (0,108 г, 0,13 ммоль), 3-метоксипропиональдегида (0,023 г, 0,25 ммоль), и DIPEA (0,043 мл, 0,25 ммоль) в 4 мл DCM добавили АсОН (0,01 мл), с последующим добавлением триацетоксиборгидрида натрия (0,053 г, 0,25 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили 5% водным  $\text{NaHCO}_3$  (75 мл) и DCM (25 мл). Слои разделили и водный слой промыли дополнительным количеством DCM (2 × 25 мл). Органические экстракты объединили, промыли насыщенным водным  $\text{NaCl}$  (25 мл), высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очистили методом хроматографии на диоксиде кремния, с использованием градиента 25-80% ацетона в гексане, с получением желаемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (26,2 мг, выход 27,6%) после выпаривания растворителя.  $^1\text{H}$  ЯМР (400,1 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,44 (м, 1H), 9,98 (м, 1H), 7,92-7,82 (м, 3H), 7,76-7,70 (м, 1H), 7,57-7,38 (м, 4H), 7,36-7,27 (м, 2H), 3,84 (с, 4H), 3,27-3,16 (м, 4H), 2,97-2,87 (м, 4H), 2,76-2,64 (м, 4H), 2,37-2,28 (м, 2H), 2,25-2,15 (м, 2H), 1,90-1,71 (м, 4H), 1,67-1,54 (м, 2H), 1,09 (с, 6H). ЖХ-ЭР/МС (m/z) 773 [M+1].

Препарат 15. Метил 4-[2-[4-[[2-[[3-[[4-[2-(трет-бутоксикарбониламино)ацетил]-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоат



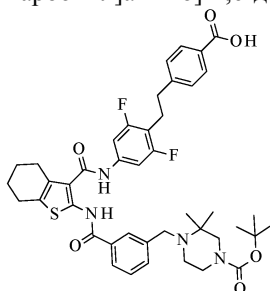
В круглодонную колбу добавили метил 4-[2-[4-[[2-[[3-[(2,2-диметилпиперазин-1-ил)метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоат дигидрохлорид (500 мг, 1,4 ммоль), DMF (25 мл) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,19 мл, 1,27 ммоль). Смесь быстро перемешали и обработали НОВТ (103 мг, 0,67 ммоль), EDCI (250 мг, 1,6 ммоль) и N-(трет-бутоксикарбонил)глицином (132 мг, 0,75 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь разбавили водой (25 мл) и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Полученное светло-желтое твердое вещество собрали фильтрацией, промыли водой и высушили на воздухе. Полученный порошок растворили в DCM, высушили над безводным  $\text{MgSO}_4$ , отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очистили методом хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 15% EtOAc в DCM в течение 20 мин, затем 25% EtOAc в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (451 мг, выход 38%) после выпаривания растворителя.  $^1\text{H}$  ЯМР (400,13 МГц, DMSO)  $\delta$  11,52-11,46 (м, 1H), 9,99 (с, 1H), 7,90-7,86 (м, 3H), 7,76-7,74 (м, 1H), 7,57-7,55 (м, 1H), 7,52-7,47 (м, 1H), 7,44-7,39 (м, 2H), 7,33 (д, J=7,6 Гц, 2H), 6,76-6,71 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,81-3,76 (м, 2H), 3,57-3,54 (м, 2H), 3,43-3,38 (м, 2H), 3,32 (с, 12H, вода), 3,28-3,22 (м, 2H), 2,91 (с, 4H), 2,70 (с, 4H), 2,51-2,50 (м, 16H, DMSO), 2,39-2,35 (м, 2H), 1,87-1,81 (м, 4H), 1,40-1,35 (м, 10H), 1,29-1,25 (м, 1H), 1,07 (д, J=21,1 Гц, 6H). ЖХ-ЭР/МС (m/z) 858 [M+1].

Препарат 16. Метил 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-метоксибутилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензоат



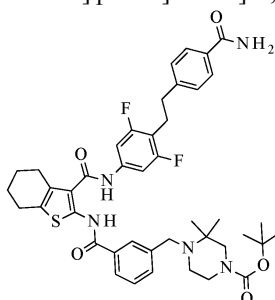
В скнтилляционном флаконе объемом 30 мл перемешали раствор дигидрохлорида метил 4-[2-[4-[[2-[[3-[(2,2-диметилпиперазин-1-ил)метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоата (120 мг, 0,155 ммоль) и ТЕА (63 мг, 0,62 ммоль) в DCM (3 мл) и через шприц добавили раствор 1-изоцианат-4-метоксибутана (30 мг, 0,23 ммоль) в DCM (1 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очистили методом хроматографии на диоксиде кремния, элюируя градиентом 0-100% EtOAc/гексанов с получением указанного в заголовке соединения в виде рыжевато-коричневой пены (102 мг, выход 79%) после выпаривания растворителя. <sup>1</sup>H ЯМР (400,1 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,03 (с, 6H), 1,35-1,45 (м, 4H), 1,68-1,82 (м, 4H), 2,21-2,25 (м, 2H), 2,63-2,70 (м, 4H), 2,89 (с, 4H), 2,95-3,02 (м, 2H), 3,095 (с, 2H), 3,18 (с, 3H); 3,15-3,22 (м, 2H), 3,25-3,30 (м, 2H), 3,48 (с, 2H), 3,815 (с, 3H), 6,334 (т, J=5,5 Гц, 1H), 7,30 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,35-7,42 (м, 2H), 7,42-7,50 (м, 1H), 7,50-7,55 (м, 1H), 7,71 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,83-7,89 (м, 3H), 9,981 (с, 1H), 11,44 (с, 1H). ЖХ-ЭР/МС (m/z) 830 [M+1].

Препарат 17. 4-[2-[4-[[2-[[3-[(4-трет-Бутоксикарбонил-2,2-диметилпиперазин-1-ил)метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензойная кислота



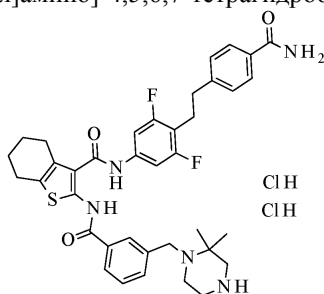
В скнтилляционный флакон объемом 60 мл загрузили трет-бутил 4-[[3-[[3-[[3,5-дифтор-4-[2-(4-метоксикарбонилфенил)этил]фенил]карбамоил]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил]карбамоил]фенил]метил]-3,3-диметилпиперазин-1-карбоксилат (3,92 г, 4,8 ммоль), гидроксид лития (570 мг, 24 ммоль), THF (20 мл), MeOH (10 мл) и H<sub>2</sub>O (10 мл) и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавили H<sub>2</sub>O (40 мл) и концентрировали под вакуумом до ~ 1/2 объема. pH полученной смеси довели до ~ 5-6 с использованием 10% водной лимонной кислоты, и полученную бесцветную суспензию распределили между 150 мл воды и 50 мл хлороформа/изопропанола 4:1. Органический слой отделили, pH водного слоя снова довели до pH ~ 5 с использованием 10% водной лимонной кислоты и смесь дважды экстрагировали дополнительным количеством хлороформа/изопропанола 4:1 (2 × 50 мл). Органические слои объединили, промыли насыщенным водным NaCl, высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3,7 г, выход >99%) в виде грязно-белого твердого вещества, которое может быть использовано в последующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-ЭР/МС (m/z) 787 [M+1].

Препарат 18. трет-Бутил 4-[[3-[[3-[[4-[2-(4-карбамоилфенил)этил]-3,5-дифторфенил]карбамоил]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил]карбамоил]фенил]метил]-3,3-диметилпиперазин-1-карбоксилат



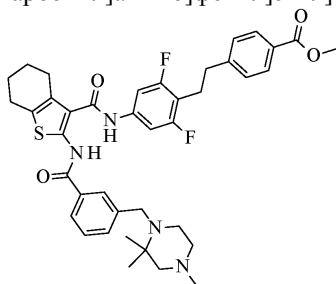
В круглодонную колбу объемом 500 мл загрузили раствор 4-[2-[4-[[2-[[3-[(4-трет-бутоксикарбонил-2,2-диметил-пиперазин-1-ил)метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензойной кислоты (3,50 г, 4,45 ммоль) и DIPEA (3,1 мл, 17,8 ммоль) в DCM (75 мл). К этому раствору в течение 10 мин небольшими порциями добавили твердый бис(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфиновый хлорид (1,4 г, 5,3 ммоль) и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавили одной порцией 0,5 М раствор NH<sub>3</sub> в 1,4-диоксане (40 мл, 22,25 ммоль) и полученную суспензию перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Добавили небольшими порциями дополнительный бис(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфиновый хлорид (0,7 г, 2,7 ммоль) в течение 5 мин и полученную суспензию оставили перемешиваться в течение 12 часов при комнатной температуре. Снова добавили небольшими порциями дополнительный бис(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфиновый хлорид (0,7 г, 2,7 ммоль) в течение 5 мин и полученную суспензию оставили перемешиваться в течение 12 часов при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь распределили между 300 мл 5% водного раствора NaHCO<sub>3</sub> и 50 мл DCM. Слои разделили и водный слой дважды экстрагировали дополнительным количеством DCM (2 × 100 мл). Объединенные органические слои промыли насыщенным водным NaCl, высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали досуха под вакуумом. Полученный желтый пенный остаток очистили методом хроматографии на диоксиде кремния, элюируя градиентом 10-12% ацетона/DCM; подвижную фазу затем переключили на 35% MeOH/DCM. Собранные фракции, содержащие желаемый продукт, объединили и концентрировали при пониженном давлении, а остаток растерли с DCM. Полученное твердое вещество собрали фильтрацией и высушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения. Измельченный в порошок фильтрат извлекли и упарили досуха под вакуумом. Полученный остаток очистили методом хроматографии на диоксиде кремния, элюируя градиентом 5-10% MeOH в DCM, и собранные фракции, содержащие желаемый продукт, объединили, упарили и добавили к материалу, полученному в результате первой очистки, с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (2,43 г, выход 70%). <sup>1</sup>H ЯМР (400,1 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,05 (с, 6H), 1,39 (с, 9H), 1,68-1,90 (м, 4H), 2,29 (м, 2H), 2,70 (м, 4H), 2,89 (м, 4H), 3,14 (с, 2H), 3,28 (с, 2H), 3,51 (с, 2H), 7,16-7,34 (м, 3H), 7,36-7,58 (м, 4H), 7,68-7,73 (м, 3H), 7,90 (м, 2H), 10,00 (с, 1H), 11,49 (с, 1H). ЖХ-ЭР/МС (m/z) 786 [M+1].

Препарат 19. Дигидрохлорид N-[4-[2-(4-карбамоилфенил)этил]-3,5-дифторфенил]-2-[[3-[(2,2-диметилпиперазин-1-ил)метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбоксамид



Раствор трет-бутил 4-[[3-[[3-[[4-[2-(4-карбамоилфенил)этил]-3,5-дифторфенил]карбамоил]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил]карбамоил]фенил]метил]-3,3-диметилпиперазин-1-карбоксилата (2,43 г, 3,1 ммоль) в смеси DCM (80 мл) и MeOH (8 мл) в 250 мл круглодонной колбе тщательно дегазировали в атмосфере азота и по каплям в течение 10 мин добавили 4 н. раствор HCl в 1,4-диоксане (16 мл, 62 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Летучие вещества удалили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого гигроскопичного твердого вещества (2,45 г, >99%), которое может быть использовано на следующей стадии без дополнительной очистки.

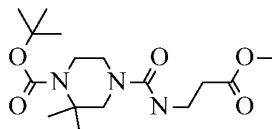
Препарат 20. Метил 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[(2,2,4-триметилпиперазин-1-ил)метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензоат



В 5 мл микроволновый реакционный сосуд загрузили метил 4-[2-[4-[[2-[[3-(хлорметил)бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоат (225 мг, 361 ммоль) и раствор 1,3,3-триметилпиперазина (65 мг, 0,488 ммоль) и DIPEA (0,25 мл, 1,4 ммоль) в 3 мл ACN. Полученную желтую суспензию нагревали в микроволновом устройстве для синтеза BIOTAGE®

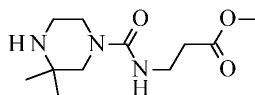
Initiator при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, а остаток распределили между 5% водным NaHCO<sub>3</sub> (75 мл) и DCM (25 мл). Органический слой отделили, водный слой экстрагировали DCM (2 × 25 мл). Объединенные органические слои промыли насыщенным водным NaCl (25 мл), высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток очистили методом хроматографии на диоксиде кремния, элюируя градиентом 20-50% смеси 10% 7 н. NH<sub>3</sub>/MeOH в dcm в МТВЕ, с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (195 мг, выход 76%) после выпаривания растворителя. <sup>1</sup>H ЯМР (400,1 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,11 (два с, 6H), 1,90-1,64 (м, 4H), 2,25-1,94 (м, 4H), 2,40-2,26 (м, 2H), 2,50 (при остаточном DMSO-резонансе, 3H), 2,79-2,60 (ушир.с, 4H), 2,92 (с, 4H), 3,77-3,76 (ушир, 2H), 3,84 (с, 3H), 7,32 (м, 2H), 7,60-7,36 (м, 4H), 7,79-7,67 (м, 1H), 7,87 (м, 3H), 9,99 (с, 1H), 11,46 (с, 1H). ЖХ-ЭР/МС (m/z) 715[M+1].

Препарат 21. трет-Бутил 4-[(3-метокси-3-оксопропил)карбамоил]-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилат



В 20 мл сцинтилляционный сосуд загрузили раствор трет-бутил-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 2,29 ммоль) в DCM (12 мл) и охладили на ледяной бане. При охлаждении добавили DIPEA (1,20 мл, 6,86 ммоль) с последующим добавлением по каплям в течение 5 мин раствора метил 3-изоцианатпропаноата (404 мг, 2,97 ммоль) в DCM (3 мл). Полученной смеси дали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Смесь разбавили 5% водной лимонной кислотой (100 мл) и DCM (25 мл), и слои разделили. Водный слой экстрагировали DCM (2 × 25 мл). Органические экстракты объединили, промыли насыщенным водным NaCl (25 мл), высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очистили методом хроматографии на диоксиде кремния, элюируя градиентом 30-53% ацетона в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного густого масла (726 мг, материал содержит ~10% остаточного DCM, выход 83%) после выпаривания растворителя. <sup>1</sup>H ЯМР (399,8 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,34 (с, 6H), 1,45 (с, 9H), 2,58-2,48 (м, 2H), 3,37 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,54-3,43 (м, 4H), 3,75-3,62 (м, 5H), 5,08-4,99 (м, 1H). ЖХ-ЭР/МС (m/z) 344 [M+1].

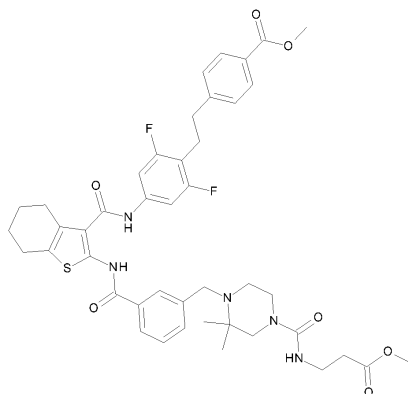
Препарат 22. Гидрохлорид метил 3-[(3,3-диметилпиперазин-1-карбонил)амино]пропаноата



HCl

В 20 мл сцинтилляционный флакон, содержащий раствор трет-бутил 4-[(3-метокси-3-оксопропил)карбамоил]-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилата (250 мг, 0,65 ммоль) в DCM (7 мл), по каплям при перемешивании добавили 4н. соляную кислоту в диоксане (1,63 мл, 6,54 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, концентрировали под вакуумом, а остаток высушили под вакуумом до с получением указанного в заголовке соединения в виде гигроскопичного белого твердого вещества, которое используется на следующей стадии в виде такого как есть. ЖХ-ЭР/МС (m/z) 244 [M+1].

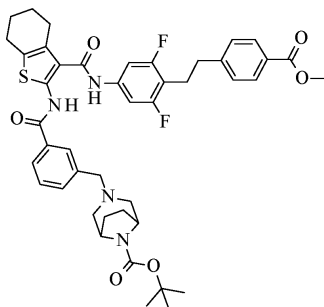
Препарат 23. Метил 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-[(3-метокси-3-оксопропил)карбамоил]-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензоат



В 5 мл микроволновый реакционный сосуд загрузили метил 4-[2-[4-[[2-[[3-(хлорметил)бензоил]

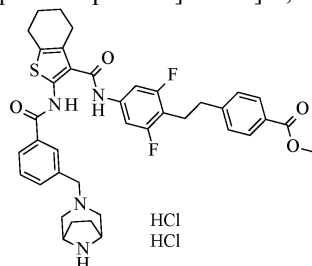
амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоат (180 мг, 0,29 ммоль), раствор гидрохлорида метил 3-[(3,3-диметилпиперазин-1-карбонил)амино]пропаноата (162 мг, 0,58 ммоль) и N,N-DIPEA (0,202 мл, 1,16 ммоль) в смеси 3 мл ACN и 0,5 мл MeOH. Полученную желтую суспензию нагревали в микроволновом устройстве для синтеза BIOTAGE® Initiator при 110°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, а остаток распределили между 5% водным NaHCO<sub>3</sub> (75 мл) и DCM (25 мл). Органический слой отделили; водный слой экстрагировали DCM (2 × 25 мл). Объединенные органические слои промыли насыщенным водным NaCl (25 мл), высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток очистили методом хроматографии над диоксидом кремния C-18, элюируя градиентом 15-80% смеси 0,1% муравьиной кислоты/ACN в 0,1% муравьиной кислоте/H<sub>2</sub>O в течение 15 мин, с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-оранжевого твердого вещества (81 мг, выход 34%) после выпаривания растворителя. ЖХ-ЭР/МС (m/z) 830 [M+1].

Препарат 24. трет-Бутил 3-[[3-[[3-[[3,5-дифтор-4-[2-(4-метоксикарбонилфенил)этил]фенил]карбамоил]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил]карбамоил]фенил]метил]-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



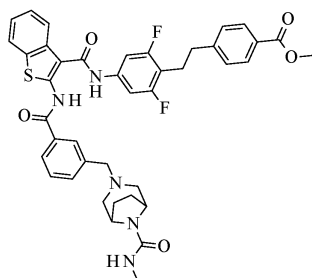
В 20 мл микроволновый реакционный сосуд загрузили метил 4-[2-[4-[[2-[[3-(хлорметил)бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифтор-фенил]этил]бензоат (1,80 г, 2,89 ммоль) и раствор трет-бутил 3,8-диазацикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (760 мг, 3,47 ммоль) и DIPEA (1,01 мл, 5,78 ммоль) в ACN (12 мл). Полученную желтую суспензию нагревали в микроволновом устройстве для синтеза BIOTAGE® Initiator при 110°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, а остаток распределили между 5% водным NaHCO<sub>3</sub> (150 мл) и DCM (50 мл). Органический слой отделили, водный слой экстрагировали DCM (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промыли насыщенным водным NaCl (50 мл), высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток очистили методом хроматографии на диоксиде кремния, элюируя градиентом 15-45% EtOAc в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (2,23 г, выход 97%) после выпаривания растворителя. <sup>1</sup>H ЯМР (400,1 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,38 (с, 9H), 1,95-1,60 (м, 8H), 2,16 (д, J=10,0 Гц, 2H), 2,57 (д, J=10,0 Гц, 1H), 2,70 (ушир.с, 4H), 2,92 (с, 4H), 3,51 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 4,08-3,96 (м, 2H), 7,35-7,26 (м, 2H), 7,45-7,35 (м, 2H), 7,58-7,45 (м, 2H), 7,79-7,72 (м, 1H), 7,92-7,79 (м, 3H), 10,00 (с, 1H), 11,41 (с, 1H). ЖХ-ЭР/МС (m/z) 799 [M+1].

Препарат 25. Дигидрохлорид метил 4-[2-[4-[[2-[[3-(3,8-диазацикло[3.2.1]октан-3-илметил)бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоата



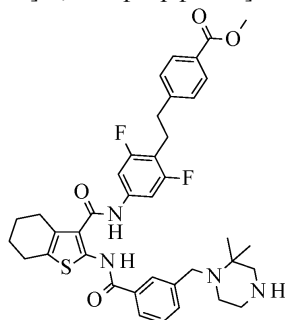
В атмосфере N<sub>2</sub>, к 250 мл RBF, содержащего раствор трет-бутил 3-[[3-[[3-[[3,5-дифтор-4-[2-(4-метоксикарбонилфенил)этил]фенил]карбамоил]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил]карбамоил]фенил]метил]-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (2,23 г, 2,79 ммоль) в DCM (45 мл), при перемешивании по каплям добавили 4н. соляную кислоту в диоксане (7,0 мл, 28 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, концентрировали под вакуумом, а остаток высушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтоватого твердого вещества, которое используется на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-ЭР/МС (m/z) 699 [M+1].

Препарат 26. Метил 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[8-(метилкарбамоил)-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-3-ил]метил]бензоил]амино]бензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензоат



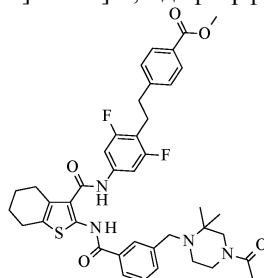
В сцинтилляционный флакон объемом 20 мл загрузили метил 4-[2-[4-[[2-[[3-(3,8-диазабицикло [3.2.1]октан-3-илметил)бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоат дигидрохлорид (1,04 г, 1,27 ммоль), DCM (8 мл) и TEA (0,89 мл, 6,4 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре до растворения всех твердых веществ. При перемешивании по каплям добавили раствор метиламиноформилхлорида (144 мг, 1,46 ммоль) в 2 мл DCM и продолжили перемешивание еще в течение 15 мин. Смесь RXN разбавили 5% водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (150 мл) и DCM (50 мл) и слои разделили. Водный слой экстрагировали DCM ( $2 \times 50$  мл). Органические экстракты объединили, промыли насыщенным водным раствором  $\text{NaCl}$  (50 мл), высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очистили методом хроматографии на диоксиде кремния C-18, элюируя градиентом 10-20% смеси 5%  $\text{MeOH}$  в 10 mM бикарбонате аммония в  $\text{ACN}$  в течение 5 мин и 20-80% смеси 5%  $\text{MeOH}$  в 10 mM бикарбонате аммония в  $\text{ACN}$  в течение 15 мин, с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества (53 мг, выход 68%) после выпаривания растворителя. Указанное в заголовке соединение выделили в виде микрокомпонента смеси в виде желтовато-зеленого твердого вещества (177 мг, выход 17%). Указанный материал используется на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-ЭР/МС ( $m/z$ ) 752 [M+1].

Препарат 27. Метил 4-[2-[4-[[2-[[3-(2,2-диметилпиперазин-1-ил)метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоат



Раствор трет-бутил 4-[[3-[[3-[[3,5-дифтор-4-[2-(4-метоксикарбонилфенил)этил]фенил]карбамоил]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил]карбамоил]фенил]метил]-3,3-диметилпиперазин-1-карбоксилата (480 мг, 0,599 ммоль) в DCM (5 мл) перемешивали при комнатной температуре и через шприц добавили 4н.  $\text{HCl}$  в диоксане (4 мл, 16 ммоль). После завершения добавления реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, в течение которых образовался осадок. Полученную смесь концентрировали под вакуумом до светло-желтого твердого вещества, затем дополнительно высушили под вакуумом высокого разрежения при температуре окружающей среды в течение 16 ч с получением 464 мг промежуточной гидрохлоридной соли в виде светло-желтого твердого вещества. Это твердое вещество распределили между насыщенным бикарбонатом натрия и этилацетатом. Слои разделили и водную часть промыли дополнительной порцией этилацетата. Объединенные органические экстракты высушили над сульфатом натрия, декантировали, затем концентрировали под вакуумом и высушили под вакуумом при  $55^\circ\text{C}$  в течение 16 ч с получением указанного в заголовке продукта в виде желто-коричневого твердого вещества (323 мг, 0,461 ммоль, выход 77%). ЖХ-ЭР/МС ( $m/z$ ) 701 [M+1].

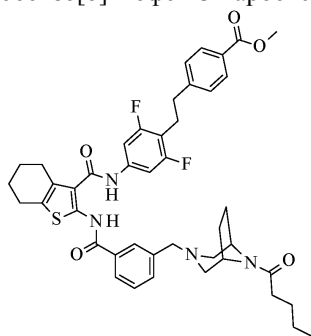
Препарат 28. Метил 4-[2-[4-[[2-[[3-[[4-ацетил-2,2-диметилпиперазин-1-ил)метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоат





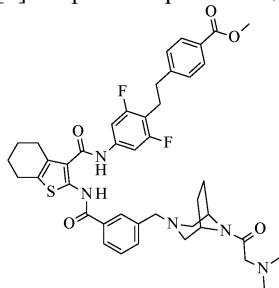
Раствор метил 4-[2-[4-[2-[3-[(2,2-диметилпиперазин-1-ил)метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоата (226 мг, 0,322 ммоль) в дихлорметане (10 мл) перемешивали при комнатной температуре и обрабатывали ацетилхлоридом (46 мкл, 0,645 ммоль). К полученной смеси медленно добавили насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (5 мл). Смесь быстро перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем разбавили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и дихлорметаном (15 мл). Слои разделили, и органический слой высушили сульфатом магния. Смесь отфильтровали, а осадок на фильтре дихлорметаном. Полученный фильтрат высушили под вакуумом. Неочищенный продукт очистили методом флэш-хроматографии с нормальной фазой, элюируя этилацетатом/гексанами 3:1 в изократических условиях, собирая фракции при 240 нМ. Фракции, содержащие продукт, объединили и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке продукта в виде твердого светло-желтого вещества (169 мг, 227 ммоль, выход 71%). ЖХ-ЭР/МС (m/z) 741 [M-1].

Препарат 29. Метил 4-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(((1R,5S)-8-пентаноил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)метил)бензамидо)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксамидо)фенэтил)бензоат



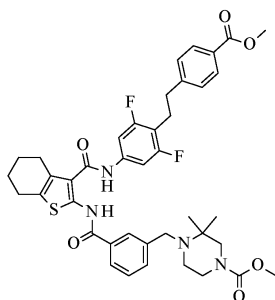
К раствору метил 4-(4-(2-(3-(((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)метил)бензамидо)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксамидо)-2,6-дифторфенэтил)бензоат дигидрохлорида (200 мг, 0,24 ммоль) и ТЕА (0,145 мл, 4,0 экв., 1,04 ммоль) в 2,60 мл DCM через шприц добавили пентаноилхлорид, растворенный в 0,5 мл DCM (87 мг, 1,5 экв., 0,39 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, а остаток распределили между водой (15 мл) и EtOAc (10 мл). Органический слой отделили, водный слой экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промыли насыщенным водным NaCl (50 мл), высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением желаемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (214 мг, выход 100%). ЖХ-ЭР/МС (m/z) 783 [M+1].

Препарат 30. Метил 4-(4-(2-(3-(((1R,5S)-8-(диметилглицил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)метил)бензамидо)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксамидо)-2,6-дифторфенэтил)бензоат



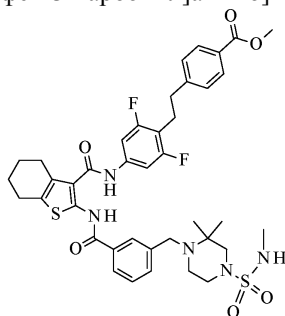
Раствор метил 4-[2-[4-[2-[3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-илметил)бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоат дигидрохлорида (200 мг, 0,2592 ммоль), 2-(диметиламино)уксусной кислоты (40 мг, 0,39 ммоль), триэтиламина (4 экв., 1,037 ммоль), EDCI (74 мг, 1,5 экв., 0,39 ммоль) и 1-гидрокси-7-азобензотриазола (53 мг, 1,5 экв., 0,39 ммоль) в DCM (2,6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, а остаток распределили между водой (15 мл) и EtOAc (10 мл). Органический слой отделили, водный слой экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промыли насыщенным водным NaCl (50 мл), высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (0-5% MeOH/DCM) с получением желаемого продукта в виде бледно-желтого твердого вещества (135 мг, выход 66%). ЖХ-ЭР/МС (m/z) 785 [M+1].

Препарат 31. Метил 4-[[3-[[3-[[3,5-дифтор-4-[2-(4-метоксикарбонилфенил)этил]фенил]карбамоил]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил]карбамоил]фенил]метил]-3,3-диметилпиперазин-1-карбоксилат



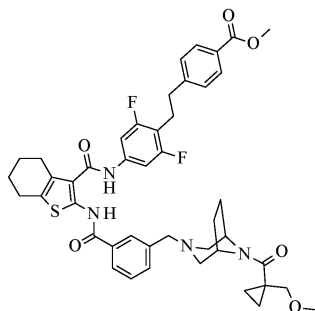
К раствору метил 4-[2-[4-[[2-[[3-[(2,2-диметилпиперазин-1-ил)метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоат дигидрохлорида (200 мг, 0,26 ммоль) и ТЕА (0,146 мл, 1,03 ммоль) в 3 мл DCM добавили по каплям метилхлорформиат (36 мг, 0,39 ммоль) в 1 мл DCM. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавили разбавленным EtOAc и распределили с водой. Продукт экстрагировали EtOAc. Все органические вещества объединили, промыли рассолом, высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очистили методом хроматографии на диоксиде кремния, элюируя градиентом 0-30% смеси EtOAc в гексанах, с получением желаемого продукта в виде рыжевато-коричневой пены (157 мг, выход 80%) после выпаривания растворителя. ЖХ-ЭР/МС (m/z) 757 [M-1].

Препарат 32. Метил 4-[2-[4-[[2-[[3-[(2,2-диметил-4-(метилсульфамоил)пиперазин-1-ил)метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоат



К раствору метил 4-[2-[4-[[2-[[3-[(2,2-диметилпиперазин-1-ил)метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоат дигидрохлорида (201 мг, 0,26 ммоль) и ТЕА (0,146 мл, 1,03 ммоль) в 3 мл DCM добавили по каплям N-метилсульфамоилхлорид (50 мг, 0,39 ммоль) в 1 мл DCM. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавили разбавленным EtOAc и распределили с водой. Продукт экстрагировали EtOAc. Все органические вещества объединили, промыли рассолом, высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очистили методом хроматографии на диоксиде кремния, элюируя градиентом 0-50% смеси EtOAc в гексанах, с получением желаемого продукта в виде рыжевато-коричневой пены (55 мг, выход 27%) после выпаривания растворителя. ЖХ-ЭР/МС (m/z) 792 [M-1].

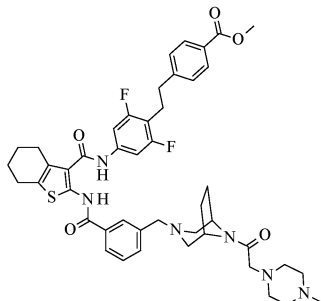
Препарат 33. Метил 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[8-[1-(метоксиметил)циклопропанкарбонил]-3,8-диазобикакло[3.2.1]октан-3-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензоат



Раствор метил 4-[2-[4-[[2-[[3-(3,8-дизабикакло[3.2.1]октан-3-илметил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоат дигидрохлорида (150 мг, 0,194 ммоль), 1-(метоксиметил)циклопропанкарбоновой кислоты (30 мг, 0,233 ммоль), триэтиламина (4 экв., 0,972 ммоль), EDCI (56 мг, 1,5 экв., 0,29 ммоль) и 1-гидрокси-7-азобензотриазола (39 мг, 1,5 экв., 0,29 ммоль) в DCM (2,6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, а остаток распределили между водой и EtOAc. Органический слой

отделили, водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промыли насыщенным водным NaCl, высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (0-100% EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта в виде белой пены (128 мг, выход 81%). ЖХ-ЭР/МС (m/z) 810 [M-1].

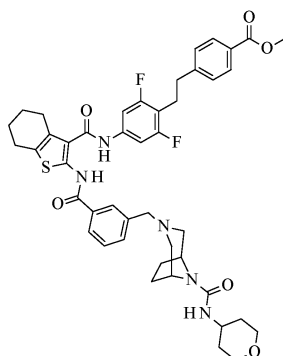
Препарат 34. Метил 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[8-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетил]-3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-3-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензоат



Раствор метил 4-[2-[4-[[2-[[3-(3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-3-илметил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоат дигидрохлорида (200 мг, 0,26 ммоль), 2-(4-метилпиперазин-1-ил)уксусной кислоты (62 мг, 0,39 ммоль), основание Хунига (0,17 г, 1,30 ммоль) и НАТУ (127 мг, 0,32 ммоль) в DMF (2,6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, а остаток распределили между водой и EtOAc. Органический слой отделили, водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промыли насыщенным водным NaCl, высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (0-10% MeOH/DCM) с получением желаемого продукта в виде белой пены (220 мг, выход 100%). ЖХ-ЭР/МС (m/z) 840 [M+1].

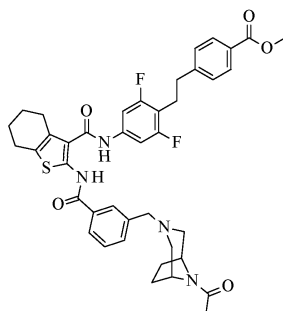
Препараты 35-41, приведенные ниже, получили способом, по существу, аналогичным способу получения препарата 29.

Препарат 35



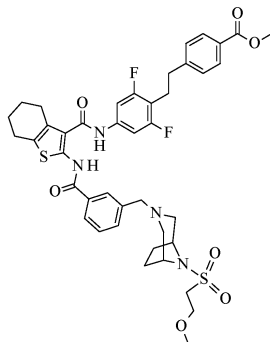
Метил 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[8-(тетрагидропиран-4-илкарбамоил)-3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-3-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензоат - получили с использованием 4-изоцианоттетрагидропирана, выход 52%, МС (m/z) 824 [M-1].

Препарат 36



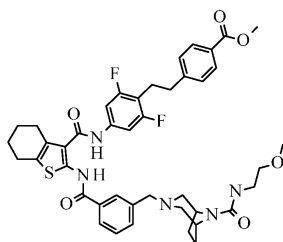
Метил 4-[2-[4-[[2-[[3-[[8-ацетил-3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-3-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоат - получили с использованием ацетилхлорида, выход 83%, МС (m/z) 741 [M+1]

## Препарат 37



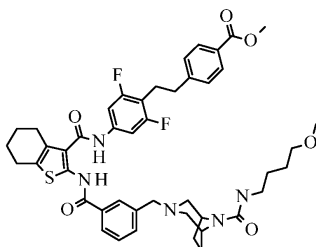
Метил 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[8-(2-метоксиэтилсульфонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензоат - получили с использованием 2-метоксиэтансульфонилхлорида, выход 64%, МС (m/z) 820 [M-1].

## Препарат 38



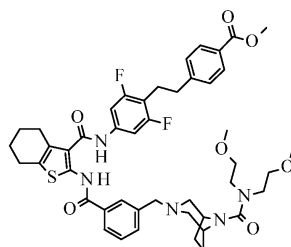
Метил 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[8-(2-метоксиэтилкарбамоил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензоат - получили с использованием 1-изоцианат-2-метоксиэтана, выход 95%, МС (m/z) 800 [M+1].

## Препарат 39



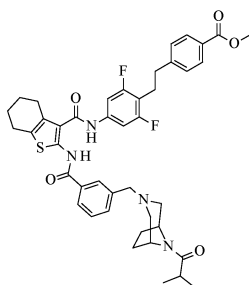
Метил 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[8-(4-метоксибутилкарбамоил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензоат - получили с использованием 1-изоцианат-4-метоксибутана, выход 90%, МС (m/z) 827 [M-1].

## Препарат 40



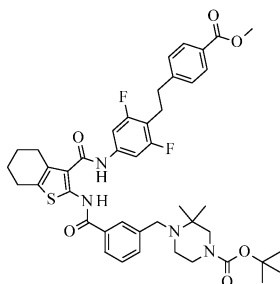
Метил 4-[2-[4-[[2-[[3-[[8-[[бис(2-метоксиэтил)карбамоил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоат - получили с использованием N,N-бис(2-метоксиэтил)карбамоилхлорида, выход 54%, МС (m/z) 857 [M-1].

## Препарат 41



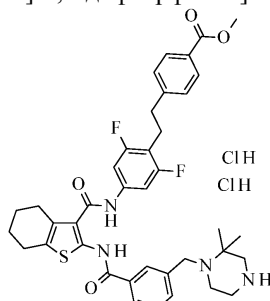
Метил 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[8-(2-метилпропаноил)-3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-3-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензоат - получили с использованием 2-метилпропаноилхлорида, выход 100%, МС (m/z) 767 [M-1].

Препарат 42. трет-Бутил 4-[[3-[[3-[[3,5-дифтор-4-[2-(4-метоксикарбонилфенил)этил]фенил]карбамоил]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил]карбамоил]фенил]метил]-3,3-диметилпиперазин-1-карбоксилат



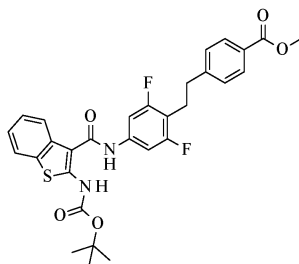
В микроволновый реакционный сосуд объемом 20 мл загрузили метил 4-[2-[4-[[2-[[3-(хлорметил)бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоат (1,85 г, 2,97 ммоль), трет-бутил 3,3-диметилпиперазин-1-карбоксилат (0,91 г, 4,16 ммоль), и DIPEA (2,07 мл, 11,9 ммоль) в 15 мл ACN. Полученную желтую суспензию нагревали в микроволновом устройстве для синтеза BIOTAGE® Initiator при 110°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, а остаток распределили между 5% водным NaHCO<sub>3</sub> (150 мл) и DCM (50 мл). Органический слой отделили, водный слой экстрагировали DCM (2 × 25 мл). Объединенные органические слои промыли насыщенным водным NaCl (50 мл), высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток очистили методом хроматографии на диоксиде кремния, элюируя градиентом 0-100% смеси DCM/ацетона в гексане 9:1 с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,63 г, выход 69%) после выпаривания растворителя. <sup>1</sup>H ЯМР (400,1 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,04 (с, 6H), 1,38 (с, 9H), 1,81-1,74 (м, 4H), 2,28 (т, J=5,0 Гц, 2H), 2,70 (ушир.с, 4H), 2,91 (с, 4H), 3,13 (с, 2H), 3,26 (с, 2H), 3,52 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 7,31 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,44-7,39 (м, 2H), 7,55-7,46 (м, 2H), 7,75 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,87 (м, 3H), 9,99 (с, 1H), 11,49 (с, 1H). ЖХ-ЭР/МС (m/z) 801 [M+1].

Препарат 43. Метил 4-[2-[4-[[2-[[3-[(2,2-диметилпиперазин-1-ил)метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоат дигидрохлорид



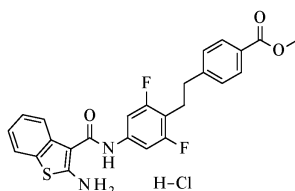
Раствор трет-бутил 4-[[3-[[3-[[3,5-дифтор-4-[2-(4-метоксикарбонилфенил)этил]фенил]карбамоил]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил]карбамоил]фенил]метил]-3,3-диметилпиперазин-1-карбоксилата (1,13 г, 1,41 ммоль) в DCM (14,1 мл) перемешивали при комнатной температуре и через шприц добавили 4н. HCl в диоксане (3,5 мл, 14,1 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали досуха при пониженном давлении. Твердое вещество растерли с DCM/Et<sub>2</sub>O, полученный осадок собрали вакуумной фильтрацией, а осадок на фильтре высушили в вакуумной печи при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,93 г, 1,20 ммоль, выход 85%). ЖХ-ЭР/МС (m/z) 701 [M+1].

Препарат 44. Метил 4-[2-[4-[[2-(трет-бутоксикарбониламино)бензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоат



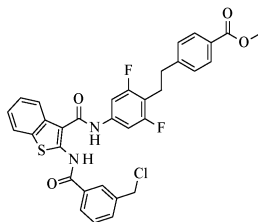
В круглодонную колбу загрузили 2-(трет-бутоксикарбониламино)бензотиофен-3-карбоновую кислоту (2,60 г, 8,87 ммоль), метил 4-[2-(4-амино-2,6-дифтор-фенил)этил]-бензоат (2,35 г, 8,07 ммоль) и 30 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Полученную суспензию охладили на ледяной/водяной бане и по каплям добавили DIPEA (5,63 мл, 32,3 ммоль) с получением мутного желто-коричневого раствора. В течение 30 мин при  $0^\circ\text{C}$  небольшими порциями добавили твердый бис-(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфиновый хлорид (2,57 г, 10,1 ммоль). Затем реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 48 ч. Добавили дополнительное количество твердой 2-(трет-бутоксикарбониламино)бензотиофен-3-карбоновой кислоты (1,3 г, 4,43 ммоль) с последующим добавлением дополнительного количества DIPEA (2,8 мл) и твердого бис-(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфинового хлорида (1,3 г, 5,1 ммоль) небольшими порциями в течение 5 мин. Полученную мутную коричневую реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили 40 мл метилхлорида, а затем промыли 5% водной лимонной кислотой (150 мл), рассолом ( $2 \times 25$  мл). Органический слой отделили и высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное коричневое пенистое твердое вещество очистили методом флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (2,2 г, выход 48%). ЖХ-ЭР/МС (m/z) 565 [M-1].

Препарат 45. Метил 4-[2-[4-[(2-аминобензотиофен-3-карбонил)амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоат гидрохлорид



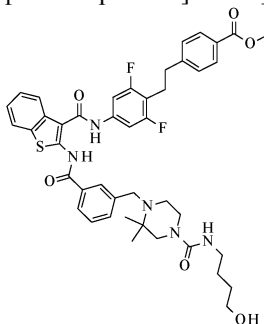
В круглодонную колбу загрузили метил 4-[2-[4-[(2-трет-бутоксикарбониламино)бензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоат (2,2 г, 3,9 ммоль) в 30 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Добавили по каплям 4н. HCl в диоксане (9,7 мл, 39 ммоль). Полученной смеси дали постоять при комнатной температуре в течение 12 ч. Светло-желтую суспензию концентрировали досуха под вакуумом с получением 2,0 г (100%) указанного в заголовке соединения. ЖХ-ЭР/МС (m/z) 467 [M+1].

Препарат 46. Метил 4-[2-[4-[[3-(хлорметил)бензоил]амино]бензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоат



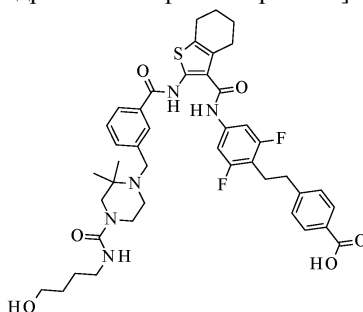
В круглодонную колбу загрузили метил 4-[2-[4-[(2-аминобензотиофен-3-карбонил)амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоат;гидрохлорид (2 г, 3,976 ммоль) в 24 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Полученную суспензию охладили до  $0^\circ\text{C}$  на ледяной бане. Добавили по каплям пиридин (0,804 мл, 9,940 ммоль). К полученной желтой суспензии в течение 5 мин добавили по каплям раствор 3-(хлорметил)-бензоилхлорида (0,622 мл, 4,374 ммоль) в 6 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с получением темно-желтого раствора, которому дали прогреться до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавили 75 мл 10% водного  $\text{NaHCO}_3$ . Водный слой промыли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 25$  мл). Объединенный органический слой промыли насыщенным рассолом, высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растерли с использованием 20 мл EtOH. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем отфильтровали с получением 2,2 г (89%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-ЭР/МС (m/z) 617 [M-1].

Препарат 47. Метил 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-гидроксипентилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]бензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензоат



В микроволновую колбу загрузили метил 4-[2-[4-[[2-[[3-(хлорметил)бензоил]амино]бензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоат (0,98 г, 1,6 ммоль), N-(4-гидроксибутил)-3,3-диметилпиперазин-1-карбоксамид;гидрохлорид (0,59 г, 2,2 ммоль) и раствор DIPEA (1,1 мл, 6,3 ммоль) в 12 мл CH<sub>3</sub>CN. Реакционную смесь нагревали до 110°C в микроволнах в течение 4 ч. Полученный желтый раствор охладили до комнатной температуры и концентрировали досуха под вакуумом. Остаток распределили между 25 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и 75 мл 5% водного NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой промыли насыщенным рассолом, высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. 1,3 г (100%) указанного в заголовке соединения получили в виде желтого пенистого твердого вещества. ЖХ-ЭР/МС (m/z) 812 [M+1].

Пример 1. 4-[2-[2,6-Дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-гидроксибутилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойная кислота



В сцинтилляционный флакон объемом 30 мл загрузили метил 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-гидроксибутилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензоат (196 мг, 0,24 ммоль), моногидрид гидроксида лития (17,2 мг, 0,72 ммоль), THF (4 мл), MeOH (2 мл) и H<sub>2</sub>O (2 мл). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавили 4 мл H<sub>2</sub>O и концентрировали при пониженном давлении приблизительно до 1/2 объема. Водный раствор 1н. HCl добавили по каплям для получения густой грязно-белой суспензии, которую выпарили под вакуумом досуха. Полученный остаток очистили методом хроматографии с обращенной фазой на диоксиде кремния C-18, элюируя градиентом 0-100% смеси 5% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O/ACN с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (82,5 мг, выход 41%) после выпаривания растворителя. <sup>1</sup>H ЯМР (400,1 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,05 (с, 6H) 1,37-1,42 (м, 4H), 1,74-1,85 (м, 4H), 2,25-2,30 (м, 2H), 2,64-2,76 (м, 4H), 2,91 (с, 4H), 2,96-3,02 (м, 2H), 3,12-3,15 (м, 2H), 3,17-3,25 (м, 2H), 3,35-3,40 (м, 2H), 3,51 (с, 2H), 4,36 (т, J=5,1 Гц, 1H), 6,36 (т, J=5,4 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,45-7,55 (м, 4H), 7,74-7,79 (м, 1H), 7,84-7,87 (м, 4H), 10,01 (с, 1H), 11,45 (с, 1H), 12,82 (ушир.с, 1H). ЖХ-ЭР/МС (m/z) 802 [M+1].

Высушенную распылением порошковую твердую дисперсию 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-гидроксибутилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойной кислоты получили в виде аморфного продукта, содержащего 30% двуназевой соли 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-гидроксибутилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойной кислоты/ 70% PVP-VA (поливинилпирролидон-винилацетата). Все материалы тестировали методом ионообменной хроматографии, и показано, что они соответствуют предполагаемой стехиометрии. Катионообменная хроматография с детекцией по светорассеянию испарённого образца (ELSD) используется для количественного определения уровней натрия в активном фармацевтическом ингредиенте (API) 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-гидроксибутилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойной кислоте и в твердом дисперсионном составе этого активного фармацевтического ингредиента. Катионообменную хроматографию (ВЭЖХ) проводят в следующих условиях: ELSD: 60°C, насос: 2,0 мл/мин, азот: 1,4 л/мин, температура колонки: 30°C, колонка: PHENOMENEX® LUNA® 5 мк SCX 100A (15 × 4,6 мм, 5 мкм), объем впрыска: 50 мкл, подвижная фаза А: 0,1 М буферный раствор формиата аммония, pH 4,5, подвижная фаза В: 100% ACN, время работы: 4 мин.

Масштабирование двуназевой соли 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-гидроксибутилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойной кислоты проводят посредством помещения 126 мг 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-гидроксибутилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойной кислоты, нейтрального основания, в 5 мл ацетона при 60°C при перемешивании со скоростью 1000 об/мин, в результате чего образуется суспензия белого твердого вещества. Добавили 18 мкл гидроксида натрия (2,17 эквивалента). Образец стал желтым, и микроскопия в поляризованном свете показала полуаморфное твердое вещество. Желтое твердое вещество выделили вакуумной фильтрацией с получением осадка ярко-желтого материала. Восстановилось 102 мг. Порошковая рентгеноструктурная кристаллография (XRD) показала недостаточно кристаллическое

твердое вещество.

Твердая дисперсия двуназатриевой соли 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-гидроксипропилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойной кислоты, составлена как 30% двуназатриевой соли 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-гидроксипропилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойной кислоты / 70% PVP-VA. Масштабирование высушенной распылением твердой дисперсии, содержащей 30% загрузки лекарственного средства из 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-гидроксипропилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойной кислоты провели помещением 1040,5 мг 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-гидроксипропилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойной кислоты, нейтрального основания и 2426,7 мг PVP-VA в 50 мл метанола. Материал перемешивали, в результате чего получили белую суспензию. К суспензии добавили 0,519 мл 5н. гидроксида натрия (2,0 мол. экв.) и диспергировали ультразвуком в ванне до образования прозрачного желтого раствора. Раствор медленно закачали в распылительную сушилку с потоком горячего азота, в результате чего получили твердый порошок, который собрали и дополнительно высушили в вакуумной печи при 50°C под вакуумом в течение ночи. Условия сушки распылением следующие:

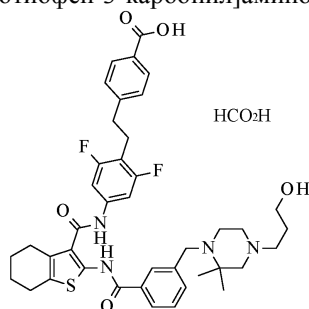
Оборудование	Водяная баня	Масляная баня	Азот	Начальная темп.	Конечная темп.
Настройка	60° С	200° С	60 фунтов/кв. дюйм (413,7 кПа)	45° С	50° С

Обнаружено, что извлеченный материал, высушенный распылением, представляет собой микроскопические не обладающие свойствами двойного лучепреломления частицы диаметром приблизительно 2,5 мкм.

Наблюдаемые уровни натрия в активном фармацевтическом ингредиенте и твердом дисперсионном составе активного фармацевтического ингредиента представлены ниже:

Материал	Теоретический % натрия	Наблюдаемый % натрия (n= 3)
Пример 1, двуназатриевая соль	5,43	5,59
Пример 1, двуназатриевая соль, твердая дисперсия	1,63	1,73

Пример 2. 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойная кислота

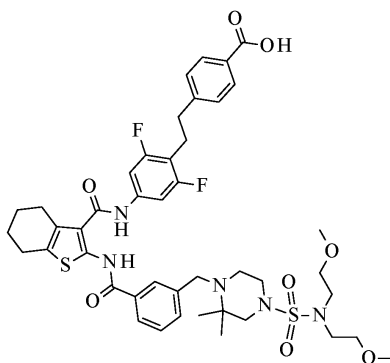


К раствору метил 4-[2-[4-[[2-[[3-[[2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоат дигидрохлорида (214,6 мг, 0,28 ммоль), DIPEA (0,097 мл, 0,55 ммоль) в DCM (4 мл) добавили 3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-пропанол (55 мг, 0,28 ммоль) и AcOH (25 мкл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавили одной порцией триацетоксиборгидрид натрия (0,12 г, 0,55 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, разбавили 10% водным NaHCO<sub>3</sub> (75 мл) и DCM (25 мл), и слои разделили. Водный слой экстрагировали DCM (2 × 25 мл). Органические экстракты объединили, промыли насыщенным водным NaCl (25 мл), высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворили в DCM (3 мл) и добавили 4 М HCl в 1,4-диоксане. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Органический растворитель удалили при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества. Материал растворили в MeOH (2 мл) и добавили LiOH (0,36 г, 1,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, разбавили H<sub>2</sub>O (4 мл) и концентрировали при пониженном давлении до около 50% объема. Добавили водный раствор 1н. HCl (5 мл) и смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очистили методом хроматогра-



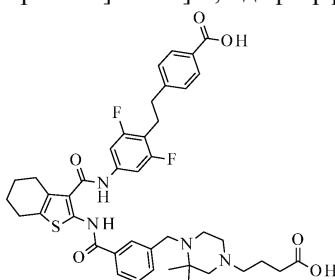
фии на диоксиде кремния С-18, элюируя градиентом 15-20% смеси 0,1% муравьиной кислоты/CH<sub>3</sub>CN в 0,1% муравьиной кислоте/H<sub>2</sub>O в течение 5 мин, затем градиентом 20-50% смеси 0,1% муравьиной кислоты/CH<sub>3</sub>CN в 0,1% муравьиной кислоте/H<sub>2</sub>O в течение 20 мин, с получением указанного в заголовке соединения в виде соли мономуравьиной кислоты (73 мг, выход 33%) в виде желтого твердого вещества после выпаривания растворителя. <sup>1</sup>H ЯМР (400,1 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,10 (с, 6H), 1,55 (квинтет, J=6,7 Гц, 2H), 1,85-1,69 (м, 4H), 2,41-2,09 (м, 8H), 2,81-2,61 (м, 4H), 2,91 (с, 4H), 3,65-3,36 (м, 4H), 7,29 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,57-7,36 (м, 4H), 7,75-7,72 (м, 1H), 7,94-7,80 (м, 3H), 8,15 (с, 1H), 11,1-9,1 (ушир, 3H). ЖХ-ЭР/МС (m/z) 745 [M+1].

Пример 3. 4-[2-[4-[[2-[[3-[[4-[бис(2-Метоксиэтил)сульфамоил]-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензойная кислота



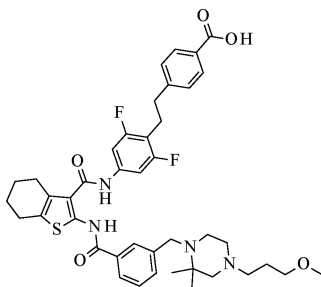
Раствор метил 4-[2-[4-[[2-[[3-[[4-[бис(2-метоксиэтил)сульфамоил]-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифтор-фенил]этил]бензоата (148,4 мг, 0,17 ммоль) и LiOH (0,016 г, 0,66 ммоль) в смеси THF:MeOH:H<sub>2</sub>O 2:1:1 (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили H<sub>2</sub>O (2 мл), концентрировали при пониженном давлении до ~ 1/3 объема, и добавили 1н. HCl (4 мл). Затем смесь концентрировали до суха при пониженном давлении, и полученный остаток очистили методом хроматографии на диоксиде кремния С-18, элюируя градиентом 15-20% смеси 0,1% муравьиной кислоты/CH<sub>3</sub>CN в 0,1% муравьиной кислоте/H<sub>2</sub>O в течение 5 мин, затем градиентом 20-50% смеси 0,1% муравьиной кислоты/CH<sub>3</sub>CN в 0,1% муравьиной кислоте/H<sub>2</sub>O в течение 20 мин, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (99,0 мг, выход 67,8%) после выпаривания растворителя. <sup>1</sup>H ЯМР (400,1 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,13 (с, 6H), 1,87-1,70 (м, 4H), 2,44-2,36 (м, 2H), 2,76-2,64 (м, 4H), 3,02-2,91 (м, 8H), 3,24 (с, 6H), 3,36-3,31 (м, 4H), 3,44 (т, J=5,8 Гц, 4H), 3,54-3,49 (ушир.с, 2H), 7,30 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,59-7,39 (м, 4H), 7,75 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,90-7,81 (м, 3H), 10,01 (с, 1H), 11,47 (с, 1H), 12,83 (с, 1H). ЖХ-ЭР/МС (m/z) 883 [M+1].

Пример 4. 4-[2-[4-[[2-[[3-[[4-(3-карбоксипропил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензойная кислота



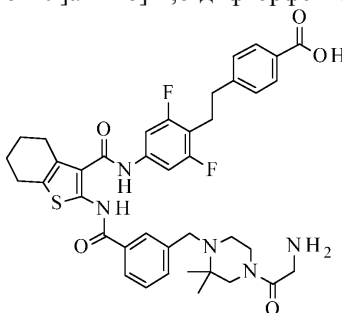
Смесь метил 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-метокси-4-оксобутил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо-тиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензоата (120,8 мг, 0,14 ммоль) и LiOH (0,017 г, 0,71 ммоль) в смеси THF:MeOH:H<sub>2</sub>O 2:1 (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Полученный раствор разбавили H<sub>2</sub>O (2 мл), а затем концентрировали до ~ 1/3 объема при пониженном давлении. Добавили водный раствор 1н. HCl (4 мл), а растворитель удалили при пониженном давлении. Полученный остаток очистили методом хроматографии на диоксиде кремния С18, элюируя градиентом 15-20% смеси 0,1% муравьиной кислоты/CH<sub>3</sub>CN в 0,1% муравьиной кислоте/H<sub>2</sub>O в течение 5 мин, затем градиентом 20-50% смеси 0,1% муравьиной кислоты/CH<sub>3</sub>CN в 0,1% муравьиной кислоте/H<sub>2</sub>O в течение 20 мин с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (72,5 мг, выход 62,3%) после выпаривания растворителя. <sup>1</sup>H ЯМР (400,1 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,11 (с, 6H), 1,68-1,55 (м, 2H), 1,88-1,69 (м, 4H), 2,40-2,03 (м, 10H), 2,79-2,61 (м, 4H), 2,91 (с, 4H), 3,70-3,40 (м, 2H), 7,29 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,58-7,36 (м, 4H), 7,79-7,69 (м, 1H), 7,92-7,79 (м, 3H), 10,00 (ушир.с, 1H), 11,45 (ушир.с, 1H), 12,54 (ушир, 2H). ЖХ-ЭР/МС (m/z) 773 [M+1].

Пример 5. 4-[2-[2,6-Дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(3-метоксипропил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойная кислота, соль муравьиной кислоты



Смесь метил 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(3-метоксипропил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензоата (22,7 мг, 0,029 ммоль) и LiOH (7 мг, 0,3 ммоль) в смеси THF:MeOH:H<sub>2</sub>O 2:1:1 (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Полученную смесь разбавили H<sub>2</sub>O (3 мл) и концентрировали до ~1/2 объема при пониженном давлении. Добавили водный раствор 1н. HCl (5 мл), а растворитель удалили при пониженном давлении. Полученный остаток очистили методом хроматографии на диоксиде кремния С-18, элюируя градиентом 15-70% в течение 10 мин, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (16,2 мг, выход 68,3%) после выпаривания растворителя. <sup>1</sup>H ЯМР (400,1 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,11 (с, 6H), 1,68-1,55 (м, 2H), 1,88-1,69 (м, 4H), 2,43-2,07 (м, 6H), 2,79-2,62 (м, 4H), 2,91 (с, 4H), 3,20 (с, 3H), 3,62-3,23 (м, 6H), 7,29 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,58-7,36 (м, 4H), 7,79-7,68 (м, 1H), 7,85 (д, J=8,2 Гц, 3H), 8,14 (с, 1H), 10,00 (ушир.с, 1H), 11,45 (ушир.с, 1H), 13,14-12,45 (ушир, 1H). ЖХ-ЭР/МС (m/z) 759 [M+1].

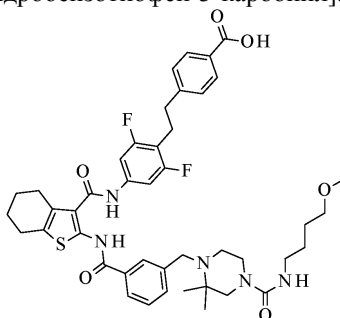
Пример 6. 4-[2-[4-[[2-[[3-[[4-(2-Аминацетил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензойная кислота



В микроволновую реакционную пробирку объемом 25 мл загрузили метил 4-[2-[4-[[2-[[3-[[4-[2-(трет-бутоксикарбониламино)ацетил]-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоат (0,451 г, 0,53 ммоль), THF (12 мл), MeOH (8 мл) и 1 н. LiOH в THF (2,5 мл, 2,5 ммоль). Смесь нагревали в микроволновой печи при 100°C в течение 30 мин. К этой смеси добавили 1н. водную HCl (2,5 мл) и полученную смесь перемешивали в потоке азота до полного испарения летучих веществ. Полученный маслянистый остаток растворили в EtOAc (25 мл), разбавили насыщенным водным NaCl (10 мл) и разделили слои. Органический слой высушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровали, а осадок на фильтре промыли растворителем. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением сырого указанного в заголовке соединения (0,431 г) в виде светло-желтого порошка. В круглодонную колбу добавили неочищенное указанное в заголовке соединение (0,422 г, 0,56 ммоль), DCM (25 мл) и 4н. HCl в диоксане (1,25 мл, 5 ммоль). Смесь разбавили THF (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 24 ч, а затем при 50°C в течение 4 ч. В этот момент добавили дополнительную порцию 4н. HCl в диоксане (1,25 мл, 5 ммоль). Продолжали нагревание в течение 2 ч, и охладили смесь до комнатной температуры. Полученную суспензию разбавили гексанами (50 мл) и отфильтровали для сбора неочищенного продукта (364 мг). Неочищенный материал растворили в MeOH/DMSO и очистили ВЭЖХ с обращенной фазой на колонке Waters XBRIDGE® 30 × 75 мм 5 мкм С-18 OBD, элюируя градиентом 27-50% смеси 10 мМ водного бикарбоната аммония/ACN в MeOH при 85 мл/мин в течение 6 мин при мониторинге наблюдении при 205 и 237 нм. Соответствующие фракции концентрировали досуха при пониженном давлении и высушили в течение 18 ч при 40°C с получением указанного в заголовке соединения (0,16 г, выход 43%). <sup>1</sup>H ЯМР (400,13 МГц, DMSO) δ 7,93 (с, 1H), 7,88-7,79 (м, 3H), 7,46 (т, J=6,3 Гц, 1H), 7,42-7,36 (м, 3H), 7,31-7,28 (м, 2H), 4,00-3,97 (м, 30H, широкий, обмениваемые протоны), 2,89-2,86 (м, 4H), 2,86-2,78 (м, 3H), 2,58-2,54 (м, 2H), 2,51-2,50 (м, 18H, DMSO), 2,44-2,41 (м, 3H), 1,76-1,72 (м, 4H), 1,06 (д, J=12,3 Гц, 6H). ЖХ-ЭР/МС (m/z) 744 [M+1].

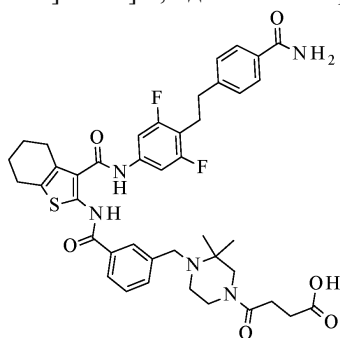
Пример 7. 4-[2-[2,6-Дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-метоксибутилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]

метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойная кислота



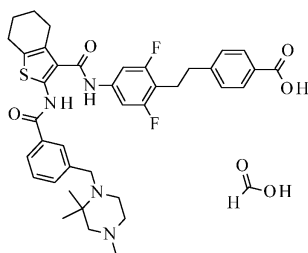
Раствор метил 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-метоксибутилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензоата (93 мг, 0,11 ммоль) в смеси THF:MeOH:вода 3:2:1 (3 мл) перемешивали при комнатной температуре при добавлении LiOH (14 мг, 0,56 ммоль) одной порцией. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очистили методом хроматографии с обращенной фазой на колонке PHENOMENEX® GEMINI-NX® C-18, элюируя градиентом 23-57% смеси 5% MeOH в 10 mM водном бикарбонате аммония (pH ~ 10) и ACN в течение 7 мин с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого пенистого твердого вещества (83 мг, 91%) после выпаривания растворителя. <sup>1</sup>H ЯМР (400,1 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,03 (с, 6H), 1,38-1,43 (м, 4H), 1,72-1,76 (м, 4H), 2,22-2,28 (м, 2H), 2,60-2,67 (м, 2H), 2,67-2,75 (м, 2H), 2,88 (с, 4H), 2,95-3,02 (м, 2H), 3,095 (с, 2H), 3,18 (с, 3H); 3,15-3,22 (м, 2H), 3,23-3,28 (м, 2H), 3,49 (с, 2H), 6,34 (т, J=4,8 Гц, 1H), 7,27 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,35-7,42 (м, 2H), 7,40-7,48 (м, 1H), 7,47-7,52 (м, 1H), 7,72-7,77 (м, 1H), 7,81-7,88 (м, 3H), 10,01 (ушир.с, 1H), 11,49 (ушир.с, 1H), 12,75 (ушир.с, 1H). ЖХ-ЭР/МС (m/z) 816 [M+1].

Пример 8. 4-[4-[[3-[[3-[[4-[2-(4-Карбамоилфенил)этил]-3,5-дифторфенил]карбамоил]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил]карбамоил]фенил]метил]-3,3-диметилпиперазин-1-ил]-4-оксобутановая кислота



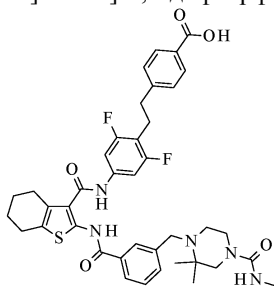
К раствору N-[4-[2-(4-карбамоилфенил)этил]-3,5-дифторфенил]-2-[[3-[(2,2-диметилпиперазин-1-ил)метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбоксамид дигидрохлорида (92,0 мг, 0,11 ммоль) в DCM (4 мл) добавили DIPEA (0,1 мл, 0,55 ммоль) с последующим добавлением янтарного ангидрида (160 мг, 1,65 ммоль) всего сразу. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, добавили дополнительный янтарный ангидрид (53,4 мг, 0,05 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 20 мин. Реакционную смесь погасили добавлением MeOH (0,5 мл), летучие вещества удалили под вакуумом, а полученный желтый маслянистый остаток очистили методом хроматографии с обращенной фазой на колонке PHENOMENEX® GEMINI-NX® C-18, элюируя градиентом 20-70% смеси 5% MeOH в 10 mM водном бикарбонате аммония (pH ~ 10) и ACN в течение 6 мин, с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (50,9 мг, выход 61%) после выпаривания растворителя. <sup>1</sup>H ЯМР (400,1 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,03 (с, 3H), 1,09 (с, 3H), 1,62-1,89 (м, 4H), 2,28 (м, 1H), 2,30 (м, 1H), 2,40-2,47 (м, 2H), 2,58-2,81 (ушир.м, 4H), 2,88 (с, 4H), 3,27 (с, 2H), 3,30 (м, 2H, частичное перекрытие с остаточным пиком воды), 3,38 (ушир.с, 2H), 3,54 (с, 2H), 7,19-7,31 (м, 3H), 7,31-7,59 (м, 3H), 7,78 (д, J=8,1 Гц, 3H), 7,92-7,85 (м, 2H), 8,36 (ушир.с, 1H), 8,56 (ушир.с, 1H), 9,99 (ушир.с, 1H), 11,51 (ушир.с, 1H), 11,93 (ушир.с, 1H). ЖХ-ЭР/МС (m/z) 786 [M+1].

Пример 9. 4-[2-[2,6-Дифтор-4-[[2-[[3-[(2,2,4-триметилпиперазин-1-ил)метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойная кислота, соль муравьиной кислоты



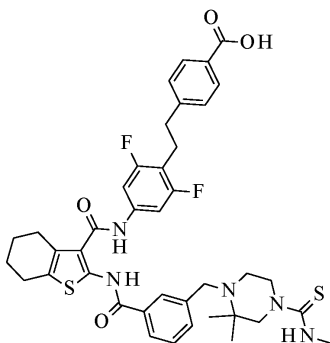
Раствор метил 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-(2,2,4-триметилпиперазин-1-ил)метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензоата (167 мг, 0,233 ммоль) и гидроксида лития (22 мг, 0,93 ммоль) в смеси ТНФ:МеОН:Н<sub>2</sub>О 2:1:1 (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой (2 мл), концентрировали при пониженном давлении до ~ 1/3 объема, и добавили 1 н. НСl (3 мл). Затем смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, а полученный остаток очистили методом хроматографии на диоксиде углерода С-18, элюируя градиентом 15-20% смеси 0,1% муравьиной кислоты/АСN в 0,1% муравьиной кислоте/Н<sub>2</sub>О в течение 5 мин, затем градиентом 20-50% смеси 0,1% муравьиной кислоты/АСN в 0,1% муравьиная кислота/Н<sub>2</sub>О в течение 20 мин, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (122 мг, выход 68%) после выпаривания растворителя. <sup>1</sup>Н ЯМР (400,1 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,11 (с, 6Н), 1,89-1,67 (м, 4Н), 2,15 (с, 3Н), 2,41-2,30 (м, 4Н), 2,70 (м, 4Н), 2,91 (с, 4Н), 4,10-3,10 (ушир, 4Н), 7,29 (м, 2Н), 7,57-7,36 (м, 4Н), 7,75 (м, 1Н), 7,90-7,81 (м, 3Н), 8,15 (с, 1Н), 10,8-9,7 (ушир, 1Н), 12,9-11,1 (ушир, 1Н). ЖХ-ЭР/МС (m/z) 701 [M+1].

Пример 10. 4-[2-[4-[[2-[[3-(2,2-Диметил 4-(метилкарбамоил)пиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензойная кислота



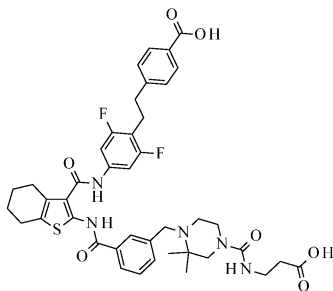
В скintилляционный флакон объемом 20 мл загрузили метил 4-[2-[4-[[2-[[3-(2,2-диметилпиперазин-1-ил)метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоат дигидрохлорид (145 мг, 0,187 ммоль) и раствор ТЕА (0,13 мл, 0,94 ммоль) в DCM (2 мл). Полученную суспензию перемешивали до тех пор, пока она не станет прозрачной. Добавили по каплям раствор N-метилкарбамоил хлорида (21 мг, 0,22 ммоль) в 1 мл DCM. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Смесь RXN разбавили 5% водным NaHCO<sub>3</sub> (75 мл) и DCM (25 мл) и слои разделили. Водный слой экстрагировали DCM (2 × 25 мл). Органические экстракты объединили, промыли насыщенным водным NaCl (25 мл), высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал и гидроксида лития (23 мг, 0,94 ммоль) суспендировали в смеси ТНФ:МеОН:Н<sub>2</sub>О 2:1:1 (4 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой (3 мл), концентрировали при пониженном давлении до ~ 1/3 объема и добавили 1 н. НСl (4 мл). Затем смесь концентрировали досуха при пониженном давлении и полученный остаток очистили методом хроматографии на диоксиде углерода С-18, элюируя градиентом 10-15% смеси 0,1% муравьиной кислоты/АСN в 0,1% муравьиная кислота/Н<sub>2</sub>О в течение 5 мин, затем градиентом 15-50% смеси 0,1% муравьиной кислоты/АСN в 0,1% муравьиной кислоте/Н<sub>2</sub>О в течение 20 мин, с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (108 мг, выход 77%) после выпаривания растворителя. <sup>1</sup>Н ЯМР (400,1 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,06 (с, 6Н), 1,88-1,65 (м, 4Н), 2,27 (с, 2Н), 2,55 (д, J=4,3 Гц, 3Н), 2,70 (м, 4Н), 2,91 (с, 4Н), 3,10 (с, 2Н), 3,25-3,15 (м, 2Н), 3,51 (с, 2Н), 6,33 (м, 1Н), 7,34-7,24 (м, 2Н), 7,59-7,37 (м, 4Н), 7,83-7,79 (м, 1Н), 7,93-7,80 (м, 3Н), 10,02 (ушир.с, 1Н), 11,46 (ушир.с, 1Н), 12,79 (ушир.с, 1Н). ЖХ-ЭР/МС (m/z) 744 [M+1].

Пример 11. 4-[2-[4-[[2-[[3-(2,2-Диметил-4-(метилкарбамоилоил)пиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензойная кислота



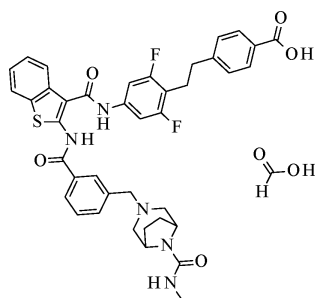
В сцинтилляционный флакон объемом 20 мл загрузили метил 4-[2-[4-[[2-[[3-[(2,2-диметилпиперазин-1-ил)метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоат дигидрохлорид (165 мг, 0,212 ммоль) и раствор ТЕА (0,15 мл, 1,1 ммоль) в DCM (3 мл). Полученную суспензию перемешивали до тех пор, пока она не станет прозрачной. Добавили по каплям раствор метилизотиоцианата (18 мг, 0,24 ммоль) в 1 мл DCM. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Смесь RXN разбавили 5% водным NaHCO<sub>3</sub> (75 мл) и DCM (25 мл) и слои разделили. Водный слой экстрагировали DCM (2 × 25 мл). Органические экстракты объединили, промыли насыщенным водным NaCl (25 мл), высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал и гидроксид лития (26 мг, 1,1 ммоль) суспендировали в смеси THF:MeOH:H<sub>2</sub>O 2:1:1 (4 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой (3 мл), концентрировали при пониженном давлении до ~ 1/3 объема и добавили 1н. HCl (4 мл). Затем смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, а полученный остаток очистили методом хроматографии на диоксиде углерода C-18, элюируя градиентом 15-20% смеси 0,1% муравьиной кислоты/ACN в 0,1% муравьиной кислоте/H<sub>2</sub>O в течение 5 мин, затем градиентом 20-60% смеси 0,1% муравьиной кислоты/ACN в 0,1% муравьиной кислоте/H<sub>2</sub>O в течение 20 мин, с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества (73 мг, выход 45%) после выпаривания растворителя. <sup>1</sup>H ЯМР (400,1 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,06 (с, 6H), 1,89-1,68 (м, 4H), 2,34 (м, 2H), 2,77-2,61 (м, 4H), 2,99-2,82 (м, 7H), 3,52 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,71 (ушир.с, 2H), 7,35-7,22 (м, 2H), 7,53-7,35 (м, 3H), 7,68-7,53 (м, 2H), 7,80-7,68 (м, 1H), 7,94-7,80 (м, 3H), 10,02 (ушир.с, 1H), 11,47 (ушир.с, 1H), 12,79 (ушир.с, 1H). ЖХ-ЭР/МС (m/z) 760 [M+1].

Пример 12. 4-[2-[4-[[2-[[3-[(4-(2-Карбоксиэтилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензойная кислота



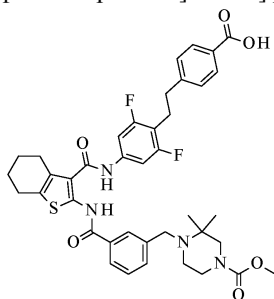
Раствор метил 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-[(3-метокси-3-оксopропил)карбамоил]-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензоата (80 мг, 0,097 ммоль) и гидроксида лития (12 мг, 0,49 ммоль) в смеси THF:MeOH:H<sub>2</sub>O 2:1:1 (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили H<sub>2</sub>O (3 мл), концентрировали при пониженном давлении до ~ 1/3 объема и добавили 1н. HCl (2 мл). Затем смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, а полученный остаток очистили методом хроматографии на диоксиде углерода C-18, элюируя градиентом 10-15% смеси 0,1% муравьиной кислоты/ACN в 0,1% муравьиной кислоте/H<sub>2</sub>O в течение 1 мин, затем градиентом 15-50% смеси 0,1% муравьиной кислоты/ACN в 0,1% муравьиной кислоте/H<sub>2</sub>O в течение 20 мин, с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества (53 мг, выход 68%) после выпаривания растворителя. <sup>1</sup>H ЯМР (400,1 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,05 (с, 6H), 1,88-1,66 (м, 4H), 2,31- 2,20 (м, 2H), 2,42-2,31 (м, 2H), 2,79-2,60 (м, 4H), 2,91 (с, 4H), 3,11 (м, 2H), 3,27-3,15 (м, 4H), 3,51 (с, 2H), 6,48 (м, 1H), 7,35-7,23 (м, 2H), 7,60-7,36 (м, 4H), 7,80-7,68 (м, 1H), 7,94-7,80 (м, 3H), 10,02 (ушир.с, 1H), 11,46 (ушир.с, 1H), 12,78-12,15 (ушир, 1H). ЖХ-ЭР/МС (m/z) 802 [M+1].

Пример 13. 4-[2-[2,6-Дифтор-4-[[2-[[3-[[8-(метилкарбамоил)-3,8-дизабикло[3.2.1]октан-3-ил] метил]бензоил]амино]бензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойная кислота, соль муравьиной кислоты



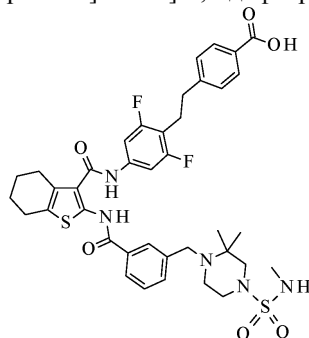
Раствор метил 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[8-(метилкарбамоил)-3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-3-ил]метил]бензоил]амино]бензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензоата (100 мг, 0,13 ммоль) и гидроксида лития (15 мг, 0,63 ммоль) в смеси THF:MeOH:H<sub>2</sub>O 2:1:1 (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой (3 мл), концентрировали при пониженном давлении до ~ 1/3 объема и добавили 1н. HCl (3 мл). Затем смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, а полученный остаток очистили методом хроматографии на диоксиде кремния С-18, элюируя 10% смеси 0,1% муравьиной кислоты/ACN в 0,1% муравьиной кислоте/H<sub>2</sub>O в течение 5 мин, затем градиентом 10-65% смеси 0,1% муравьиной кислоты/ACN в 0,1% муравьиной кислоте/H<sub>2</sub>O в течение 15 мин, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтовато-коричневого твердого вещества (67 мг, выход 67%) после испарения растворителя. <sup>1</sup>H ЯМР (400,1 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,77-1,57 (м, 2H), 1,97-1,79 (м, 2H), 2,19 (д, J=10,2 Гц, 2H), 2,52 (перекрывается остаточным резонансом dmsо, 2H), 2,56 (м, 3H), 2,94 (с, 4H), 3,53 (с, 2H), 4,13 (ушир.с, 2H), 6,37 (м, 1H), 7,65-7,25 (м, 8H), 8,08-7,78 (м, 6H), 8,14 (с, 1H), 10,63 (с, 1H), 11,93 (с, 1H), 12,79 (ушир.с, 1H). ЖХ-ЭР/МС (m/z) 738 [M+1].

Пример 14. 4-[2-[2,6-Дифтор-4-[[2-[[3-[[4-метоксикарбонил-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойная кислота



В сцинтилляционный флакон объемом 25 мл загрузили метил 4-[[3-[[3-[[3,5-дифтор-4-[2-(4-метоксикарбонилфенил)этил]фенил]карбамоил]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил]карбамоил]фенил]метил]-3,3-диметил-пиперазин-1-карбоксилат (152 мг, 0,20 ммоль), гидроксид лития (25 мг, 5 ммоль), THF (1,5 мл), MeOH (1,0 мл) и H<sub>2</sub>O (0,5 мл) и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Реакционную смесь выпарили, восстановили в DMSO (2 мл) и очистили на колонке Phenomenex Kinetex EVO C18 с использованием градиентного элюирования. (32-67% ацетонитрила/водного 10 mM бикарбонат аммония, pH 10/5% MeOH). Элюент концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (124 мг, выход 83%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-ЭР/МС (m/z) 746 [M+1].

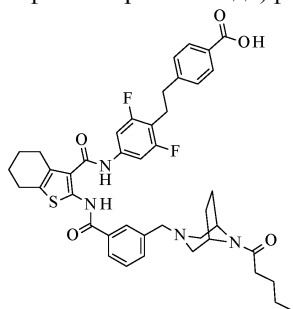
Пример 15. 4-[2-[4-[[2-[[3-[[2,2-Диметил-4-(метилсульфамоил)пиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензойная кислота



В сцинтилляционный флакон объемом 25 мл загрузили метил 4-[[3-[[3-[[3,5-дифтор-4-[2-(4-метоксикарбонилфенил)этил]фенил]карбамоил]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил]карбамоил]фенил]метил]-3,3-диметилпиперазин-1-карбоксилат (152 мг, 0,20 ммоль), гидроксид лития (25 мг, 5 ммоль), THF (1,5 мл), MeOH (1,0 мл) и H<sub>2</sub>O (0,5 мл) и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Реакционную смесь выпарили, восстановили в DMSO (2 мл) и очистили на ко-

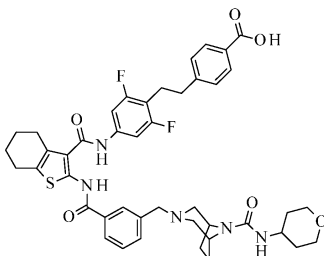
лонке Phenomenex Kinetex C18 с использованием градиентного элюирования. (32-67% ацетонитрила/водного 10 mM бикарбонат аммония, pH 10/5% MeOH). Элюент концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (124 мг, выход 83%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-ЭР/МС (m/z) 746 [M+1].

Пример 16. 4-(2,6-Дифтор-4-(2-(3-(((1R,5S)-8-пентаноил-3,8-диазабисцикло[3.2.1]октан-3-ил)метил)бензамидо)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксамидо)фенэтил)бензойная кислота



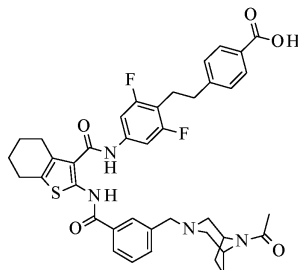
В скнтилляционный флакон объемом 60 мл загрузили метил 4-(2,6-дифтор-4-(2-(3-(((1R,5S)-8-пентаноил-3,8-диазабисцикло[3.2.1]октан-3-ил)метил)бензамидо)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоксамидо)фенэтил)бензоат (214 мг, 0,27 ммоль), гидроксид лития (33 мг, 6,0 экв., 1,37 ммоль), THF (1,5 мл), MeOH (1,0 мл) и H<sub>2</sub>O (0,5 мл) и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили H<sub>2</sub>O (5 мл) и концентрировали под вакуумом до ~<sup>1</sup>/<sub>2</sub> объема. pH полученной смеси довели до ~5-6 с использованием 10% водной лимонной кислоты и полученную бесцветную суспензию распределили между 15 мл воды и 5 мл хлороформа/изопропанола 4:1. Органический слой отделили, pH водного слоя снова довели до pH ~5 с использованием 10% водной лимонной кислоты и смесь дважды экстрагировали дополнительным хлороформом/изопропанолом 4:1 (2 × 15 мл). Органические слои объединили, промыли насыщенным водным NaCl, высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (114 мг, выход 54%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-ЭР/МС (m/z) 769 [M+1]. Примеры 17-27 ниже получены способом, по существу аналогичным примеру 16.

Пример 17



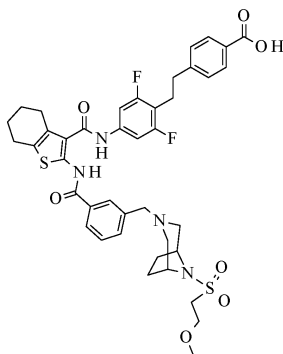
4-[2-[2,6-Дифтор-4-[2-[3-[[8-(тетрагидропиран-4-ил)карбамоил]-3,8-диазабисцикло[3.2.1]октан-3-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойная кислота. Выход 17%, МС m/z 812 [M+1].

Пример 18



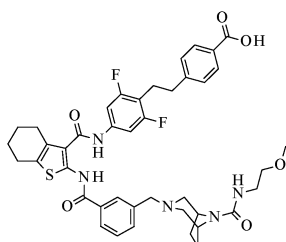
4-[2-[4-[2-[3-[[8-Ацетил-3,8-диазабисцикло[3.2.1]октан-3-ил]метил]бензоил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоат. Выход 85%, МС m/z 727 [M+1]

## Пример 19



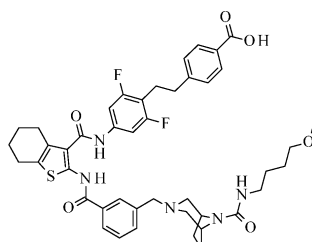
4-[2-[2,6-Дифтор-4-[[2-[[3-[[8-(2-метоксиэтилсульфонил)-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-3-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензоат. Выход 70%, МС  $m/z$  807 [M+1].

## Пример 20



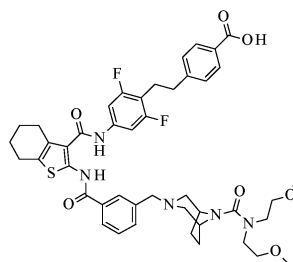
4-[2-[2,6-Дифтор-4-[[2-[[3-[[8-(2-метоксиэтилкарбамоил)-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-3-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензоат. Выход 28%, МС  $m/z$  786 [M+1].

## Пример 21



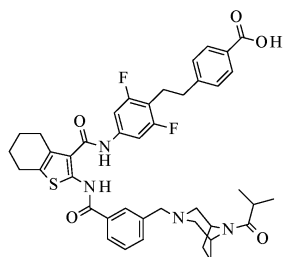
4-[2-[2,6-Дифтор-4-[[2-[[3-[[8-(4-метоксибутилкарбамоил)-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-3-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензоат. Выход 84%, МС  $m/z$  815 [M+1].

## Пример 22



4-[2-[4-[[2-[[3-[[8-[бис(2-метоксиэтил)карбамоил]-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-3-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоат. Выход 23%, МС  $m/z$  844 [M+1].

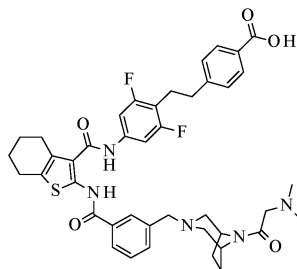
## Пример 23





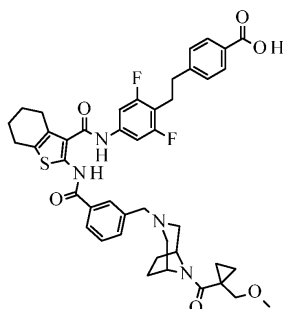
4-[2-[2,6-Дифтор-4-[[2-[[3-[[8-(2-метилпропаноил)-3,8-диазабигуано[3.2.1]октан-3-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензоат. Выход 62%, МС m/z 755 [M+1].

Пример 24



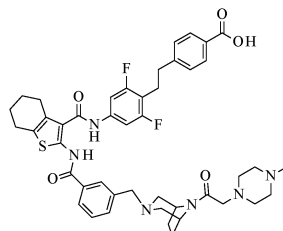
4-[2-[4-[[2-[[3-[[8-(2-диметиламино)ацетил]-3,8-диазабигуано[3.2.1]октан-3-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензойная кислота. Выход 73%, МС m/z 770 [M+1].

Пример 25



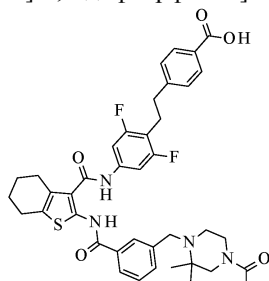
4-[2-[2,6-Дифтор-4-[[2-[[3-[[8-[1-(метоксиметил)циклопропанкарбонил]-3,8-диазабигуано[3.2.1]октан-3-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойная кислота. Выход 98% МС m/z 797 [M+1].

Пример 26



4-[2-[2,6-Дифтор-4-[[2-[[3-[[8-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетил]-3,8-диазабигуано[3.2.1]октан-3-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойная кислота. Выход 59%, МС m/z 825 [M+1].

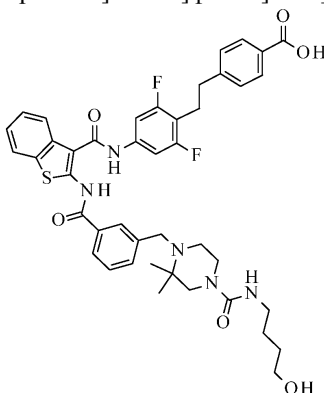
Пример 27. 4-[2-[4-[[2-[[3-[[4-Ацетил-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензойная кислота



В микроволновую реакционную пробирку объёмом 25 мл загрузили метил 4-[2-[4-[[2-[[3-[[4-ацетил-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]-2,6-дифторфенил]этил]бензоат (169 мг, 0,227 ммоль), тетрагидрофуран (12 мл, 148 ммоль), метанол (8 мл, 197 ммоль) и 1 М водный раствор гидроксида лития (1,14 мл, 1,14 ммоль). Пробирку закрыли крышкой и полученную смесь перемешивали и нагревали микроволновым излучением при 100°C в течение 30 мин. Затем реакционную смесь осторожно обработали 1М водным раствором соляной кислоты (1,14 мл, 1,14 ммоль), в результате чего рН реакционной смеси составило ~ 4. Полученную смесь концентрировали досуха под вакуумом и продукт очистили методом хроматографии с обращенными фазами с низким рН. <sup>1</sup>H ЯМР (400,1 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,04 (с, 3H), 1,09 (с, 3H), 1,84-1,72 (м, 4H), 1,97 (ушир.с,

3H), 2,29-2,27 (м, 1H), 2,37-2,33 (м, 1H), 2,75-2,65 (м, 4H), 2,91 (с, 4H), 3,25-3,3,24 (м, 2H), 3,38-3,34 (м, 2H), 3,54 (с, 2H), 7,29 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,45-7,37 (м, 2H), 7,51-7,46 (м, 1H), 7,55 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,76 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,85 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,91 (с, 1H), 9,99 (с, 1H), 11,49 (с, 1H), 12,84 (с, 1H). ЖХ-ЭР/МС (m/z) 729 [M+1].

Пример 28. 4-[2-[2,6-Дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-гидроксибутилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]бензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойная кислота



К раствору метил 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-гидроксибутилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]бензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]-этил]бензоата (0,20 г, 0,25 ммоль) в 8 мл смешанного растворителя (THF/CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O в соотношении 2:1:1) добавили LiOH (18 мг, 0,75 ммоль). Полученной смеси дали постоять при комнатной температуре в течение 12 ч. Добавили дополнительное количество LiOH (18 мг, 0,75 ммоль). И смесь оставили стоять при комнатной температуре в течение 48 ч и разбавили 1 мл 4н. HCl в диоксане. Растворитель удалили под вакуумом. Неочищенный продукт очистили методом флэш-хроматографии с получением 120 мг (57%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (399,80 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): d 1,06 (с, 6H), 1,31-1,48 (м, 4H), 2,34 (с, 2H), 2,87-2,97 (м, 4H), 3,07-3,09 (м, 2H), 3,09-3,18 (с, 2H), 3,18-3,28 (м, 2H), 3,38 (частично перекрывается пиком ост. воды, 1H), 3,54 (с, 2H), 4,38 (м, 2H), 6,33 (м, 2H), 7,25-7,71 (м, 8H), 7,73-8,08 (м, 6H), 10,64 (с, 1H), 11,99 (с, 1H), 12,8 (ушир.с, 1H). ЖХ-ЭР/МС (m/z) 798 [M+1].

#### Ингибирование NaPi-IIb in vitro

Ингибирование поглощения <sup>33</sup>P измеряют в стабильных клеточных линиях T-REX™ -CHO человека и мыши NaPi-IIb. кДНК для NaPi-IIb субклонировуют в плазмиде SLC34A2 pcDNA5/TO (человека) и SLC34A2 pcDNA5/TO (мыши) и стабильные клеточные линии получают из клональной изоляции как для человека, так и для мыши, соответственно. Стабильные линии мыши и человека поддерживают в непрерывной культуре в питательной среде (модифицированная по способу Дульбекко среда Игла: питательная смесь F-12 (3:1), 10% инактивированной нагреванием FBS, 1% пенициллина/ стрептомицина/ FUNGIZONE® (HYCLONE™), 20 mM HEPES, 250 мкг/мл гигромицина, 5 мкг/мл бластицидина). Клетки собирают из T225 колб для культивирования клеток (CORNING®) с использованием 0,25% трипсина и высевают в 96-луночных мерцающих микропланшетах CYTOSTAR-T™ (Amersham Systems) на 40000 клеток/в лунке в 100 мкл питательной среды плюс 100 нг/мл тетрациклина. Клеточные планшеты инкубируют в течение ночи при 37°C и 5% CO<sub>2</sub>. На следующий день соединения разводят серийно с использованием от одного до трех разведений в 100% DMSO. Планшеты с клетками могут оставаться в инкубаторе до тех пор, пока они не будут готовы для анализа. Планшет с клетками извлекают из инкубатора и удаляют среду. Клетки промывают 3 раза 200 мкл буфера для анализа (137 mM NaCl, 5,4 mM KCl, 2,8 mM CaCl<sub>2</sub>, 1,2 mM MgSO<sub>4</sub> и 14 mM буфера трис-HCl, pH ~ 7,5), с удалением буфера между промывками. Серийно разбавленные в DMSO соединения дополнительно разводят в 50 раз в буфере для анализа и добавляют 50 мкл в планшет для анализа CYTOSTAR-T™ с немедленным добавлением 50 мкл раствора <sup>33</sup>P (PERKIN-ELMER®, Walton, MA; 0,05 МКCi/50 мкл). Планшет для анализа CYTOSTAR-T™ покрывают фольгой для защиты от света и инкубируют в течение 60 мин при комнатной температуре. После 60-минной инкубации в планшет для анализа добавляют 100 мкл останавливающего раствора (буфер для анализа + 400 мкМ Phloretin), чтобы остановить поглощение <sup>33</sup>P. Планшет немедленно считывают на жидкостном сцинтилляционном счетчике и люцинометре Wallac MICROBETA® Trilux, после чего добавляют останавливающий раствор с 1 мин подсчета на лунку. Каждый планшет может быть обработан отдельно и смещен во времени, поэтому после добавления останавливающего раствора не может быть задержки при подсчете. Процент ингибирования при всех испытанных концентрациях (конечные концентрации для анализа 100-0,005 мкМ) рассчитывается относительно 1% DMSO (минимальный эффект) и влияния 100 мкМ полностью дающего нужный эффект ингибитора NaPi-IIb (максимальный эффект). Значения IC<sub>50</sub> рассчитали с использованием эмпирического уравнения логистической кривой с 4 параметрами. Представленные числа являются расчетными средними геометрическими значениями со стандартным отклонением (SD), где n - число прогонов. Таким образом, в табл. 1 описаны относительные

значения  $IC_{50}$  для примеров 1-28 против человеческого NaPi-IIb и мышиноного NaPi-IIb, соответственно.  
Таблица 1. Относительные значения  $IC_{50}$  (отн.  $IC_{50}$ ) для примеров 1-28 в отношении данных NaPi-IIb человека и мыши *in vitro* в клеточных линиях стабильного яйчника T-REX™ китайского хомяка

Пример	ч NaPi-IIb отн. $IC_{50}$ (нМ), (SD)	n	м NaPi-IIb отн. $IC_{50}$ (нМ), (SD)	n
1	32,4, (23,0)	3	43,9, (24,2)	3
2	13,6, (18,2)	4	17,5, (9,05)	3
3	51,1, (32,3)	2	40,9	1
4	18,6, (9,8)	3	26,0, (37,3)	3
5	76,3, (4,2)	2	23,6, (8,2)	2
6	8,7, (6,7)	6	9,9, (4,2)	3
7	16,2, (2,6)	2	8,56	1
8	32,6, (19,5)	3	35, (7,8)	2
9	197, (162)	5	314, (526)	5
10	3,4, (4,1)	5	5,9, (5,0)	5
11	10,8, (5,6)	4	12,6, (2,2)	4
12	156, (73,6)	3	217, (122)	3
13	4,3, (9,4)	2	9,0	1
14	5,3, (2,5)	3	11,3, (0,8)	4
15	6,5, (4,4)	4	16,8, (8,5)	4
16	60,0, (50,1)	3	31,2, (6,7)	3
17	3,5, (4,6)	3	8,8, (6,8)	3
18	5,1, (9,2)	3	20,3, (37,4)	3
19	60,3, (36,3)	2	20,0, (31,6)	3
20	9,5, (23,1)	3	9,1, (15,5)	3
21	19,6, (8,7)	2	5,3, (11,7)	2
22	9,4, (14,4)	3	27,3, (16,6)	2
23	46,5, (47,8)	3	47,1, (6,5)	3
24	16,6, (12,7)	3	30,2, (9,6)	3
25	22,5, (3,2)	2	8,3, (11,0)	3
26	2,4	1	15,3	1
27	25,9, (1,9)	3	22,6, (6,4)	3
28	6,2, (1,2)	3	7,6, (1,6)	3

### Ингибирование NaPi-IIb *in vivo* (в организме)

Для испытания изделия и контрольного препарата носителя в тестируемый продукт добавляют носитель, 20% гидроксипропил-бета-циклодекстрин (HPBCD) в воде. При необходимости обрабатывают ультразвуком для уменьшения размера частиц в ультразвуковой водяной бане. При необходимости используют политрон для разрушения любых видимых частиц в растворе исследуемого изделия. Добавляют 1н. NaOH, как указано в табл. 2 ниже. pH контрольного носителя доводят до 8,0-8,5 с использованием 1н. NaOH.

Таблица 2. Количество 1н. NaOH для добавления к указанному тестируемому соединению

№ примера	1 н. NaOH на мг соединения (мкл)
1	2,5
2	3,8
3	2,3
4	3,9
5	3,7
6	2,7
7	2,5
8	2,5

Препарат радиоактивного фосфата: готовят 16,25 мМ раствор  $Na_2HPO_4$  с использованием

0,9% физиологического раствора в качестве носителя. Смешивают до образования прозрачного раствора. рН доводят приблизительно до 7,4. Отфильтровывают с использованием стерильной полиэфирсульфоновой мембраны 0,2 мкм. Для окончательного приготовления раствора для дозирования радиоактивного фосфата добавляют 0,5 мкл стандартного  $H_3^{33}PO_4$  на 1 мл  $Na_2HPO_4$ . Тщательно перемешивают, затем стерильно отфильтровывают раствор  $H_3^{33}PO_4 + Na_2HPO_4$  с использованием полиэфирсульфоновой мембраны 0,2 мкм перед дозированием. Измеряют радиоактивность каждого образца сцинтилляционным счетчиком. Если числа DPM находятся в интервале между 100000 и 150000, то приступают к дозированию.

Протокол *in vivo*: самцов мышей C57B16 в возрасте около 8-9 недель воздерживали от приёма пищи в течение 16 ч за день до исследования. Их распределили по группам лечения в зависимости от массы тела в день исследования. Мышам ввели перорально тестируемое изделие, приготовленное, как описано выше, либо контрольный носитель в объеме дозы 10 мл/кг. Через пятнадцать мин раствор для дозирования радиоактивного фосфата ввели через желудочный зонд. Пятнадцать мин спустя собрали кровь из глазной орбиты. Приготовили плазму и 50 мкл плазмы EDTA от каждой мыши смешали с 10 мл сцинтилляционной жидкости, и количество определили посредством счета сцинтилляций. Эффект тестируемого изделия определили посредством сравнения количества в плазме от животных, обработанных тестируемым изделием, с количеством в плазме животных, обработанных контрольным носителем [Процентное ингибирование = (количество в плазме животных, обработанных тестируемым изделием / количество в плазме животных, обработанных носителем) X 100%]. Процент ингибирования измеряют через 30 мин после введения соединения или носителя и через 15 мин после введения меченого фосфата. Процент ингибирования для указанных примеров проиллюстрирован в табл. 3 ниже.

Таблица 3. Данные *in vivo* для примеров соединений 4, 6 и 8

Пример	Обработка	n	Процент ингибирования	SEM
4	5 мг/кг	6	52	5,4
6	5 мг/кг	6	62	2,5
8	5 мг/кг	6	60	5,2

Могут быть использованы альтернативные носители, например, поли-1-винилпирролидон-со-винилацетат (PVP-VA) в различных концентрациях. Пример 1 может быть проанализирован в PVP-VA, и для этого исследования соединение составлено, как описано для твердого дисперсионного препарата примера 1, с последующим растворением в воде и затем дозированием через зонд для перорального введения. Контролем носителя является вода с различными концентрациями PVP-VA, соответствующими концентрации, обнаруженной в самой высокой дозе примера 1, самой низкой дозе примера 1 и промежуточной дозе примера 1. В течение нескольких исследований не наблюдалось влияния изменения PVP-VA на поглощение радиоактивно меченого фосфата, и, таким образом, все носители усреднены для расчета процента ингибирования.

Таблица 4. Данные *in vivo* для примера 1 в составе PVP-VA

Группа	Обработка	n	Процент ингибирования	SEM
1	Носитель	23	0	5,12
2	30 мг/кг пример 1	7	75,83	3,54
3	10 мг/кг пример 1	7	75,64	4,02
4	3 мг/кг пример 1	7	68,71	4,30
5	1 мг/кг пример 1	7	66,90	3,10
6	0,3 мг/кг пример 1	7	51,21	7,71
7	0,1 мг/кг пример 1	7	30,61	7,57
8	0,03 мг/кг пример 1	7	0,75	14,45

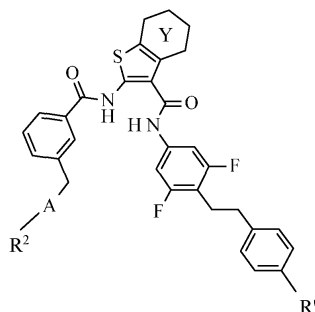
Влияние тестируемого соединения на опорожнение желудка можно оценить посредством дозирования соединения и радиоактивно меченого фосфата способом, аналогичным тому, который используется для оценки способности соединения ингибировать  $NaPi-IIb$  *in vivo*. После кровозвлечения у мышей, их умерщвляли и брали для исследования их желудки. Взятые для исследования желудки переваривали в 10 мл 1н. NaOH в течение ночи, а выделенные радиоактивно меченные фосфатные DPM определили счетом сцинтилляций. Опосредованное соединением влияние на скорость опорожнения желудка определили посредством сравнения значений *dpm*s в желудке животных, получавших соединение, со значениями *dpm*s в желудке животных, получавших носитель.

Соединения по изобретению, например, пример 1, демонстрируют полезные фармакологические свойства, например, активность, распределение *in vivo*, эффективность *in vivo* и благоприятное отсутствие токсичности при доклинических исследованиях. Например, пример 1 демонстрирует неожиданно

выгодный предел ингибирования NaPi-III в отношении ингибирования опорожнения желудка *in vivo*. Кроме того, пример 1, как правило, хорошо переносится при введении *in vivo* здоровым крысам в течение четырех дней и демонстрирует благоприятное отсутствие токсичности в этом эксперименте *in vivo*.

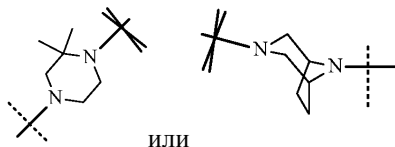
### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

#### 1. Соединение формулы



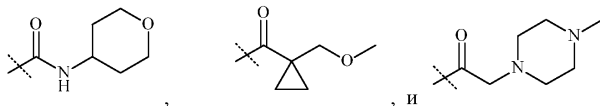
Формула II

где Y представляет собой конденсированное циклогексановое кольцо или конденсированное фенильное кольцо, где A представляет собой



или

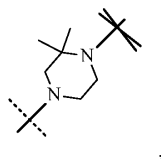
причем перечеркнутые линии обозначают связи для точки присоединения к ядру формулы II, а пунктирные линии обозначают связи для точки присоединения к R<sup>2</sup>, при этом R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из -CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, -COOCH<sub>3</sub>, -COCH<sub>3</sub>, -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -COCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -COCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>OH, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CSNHCH<sub>3</sub>,



причем пунктирные линии представляют собой точку присоединения, при этом R' представляет собой -CO<sub>2</sub>H или -CONH<sub>2</sub>,

или его фармацевтически приемлемая соль.

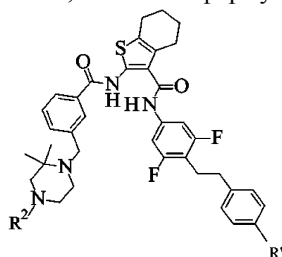
2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что Y представляет собой конденсированное циклогексановое кольцо, A представляет собой



а R' представляет собой -CO<sub>2</sub>H,

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что имеет формулу

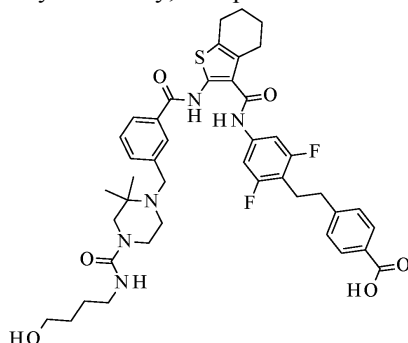


при этом R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>OH, -COCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub> и -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, при этом R' представляет собой -CO<sub>2</sub>H или -CONH<sub>2</sub>,

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.3, отличающееся тем, что R' представляет собой -CO<sub>2</sub>H, или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п.1 или 3, которое представляет собой 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-гидрокси-бутилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойную кислоту, которое может быть структурно представлено в виде



или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п.5, которое представляет собой динатриевую соль 4-[2-[2,6-дифтор-4-[[2-[[3-[[4-(4-гидроксибутилкарбамоил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метил]бензоил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-3-карбонил]амино]фенил]этил]бензойной кислоты.

7. Фармацевтическая композиция для лечения состояния, связанного с активностью NaPi-IIb, содержащая соединение или соль по любому из пп.1-6, а также фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

8. Твердый дисперсионный состав для лечения состояния, связанного с активностью NaPi-IIb, содержащий 30% соединения по п.6 и 70% поливинилпирролидонвинилацетата.

9. Способ лечения гиперфосфатемии, включающий в себя введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения или соли по любому из пп.1-6.

10. Способ лечения хронической болезни почек, включающий в себя введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения или соли по любому из пп.1-6.

11. Применение соединения или соли по любому из пп.1-6 для лечения гиперфосфатемии.

12. Применение соединения или соли по любому из пп.1-6 для лечения хронической болезни почек.

