

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202390638 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.04.13

(22) Дата подачи заявки  
2021.08.20

(51) Int. Cl. C07D 333/24 (2006.01)  
A61K 31/381 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)

(54) НОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ОБЛАДАЮЩИЕ ИНГИБИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ РЕЦЕПТОРА ПРОСТАГЛАНДИНА E<sub>2</sub>, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 10-2020-0105545

(32) 2020.08.21

(33) KR

(86) PCT/KR2021/011143

(87) WO 2022/039563 2022.02.24

(71) Заявитель:

КАНАФ ТЕРАПЬЮТИКС ИНК.;  
КОРЕЯ РИСЕРЧ ИНСТИТЮТ ОФ  
КЕМИКАЛ ТЕКНОЛОДЖИ (KR)

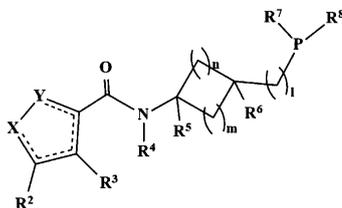
(72) Изобретатель:

Шин Йоунг Соок (умер), Лим Санг  
Киун, Ли Ери, Ким Донггеон, Хан  
Соо Бонг, Юн Чанг Соо, Ким Хиун  
Дзин, Ли Дзоо Йоун, Ли Хиук, Сеонг  
Сикванг (KR)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к новому соединению, обладающему ингибирующей активностью в отношении рецептора простагландина E<sub>2</sub>, а также относится к соединению, представленному формулой I, его сольвату, стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли, содержащей его фармацевтической композиции и к способу его применения.



A1

202390638

202390638

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 577268EA/072

### НОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ОБЛАДАЮЩИЕ ИНГИБИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ РЕЦЕПТОРА ПРОСТАГЛАНДИНА E<sub>2</sub>, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

Область техники

[1] Настоящая заявка относится к новому соединению, обладающему ингибирующей активностью в отношении рецептора простагландина E<sub>2</sub>, и его применению, фармацевтической композиции, включающей его, и способу лечения или профилактики заболевания с его использованием.

#### Предпосылки изобретения

[2] Простагландин (PG), так же как и тромбоксан, представляет собой физиологически активное вещество, известное как простаноид, и представляет собой липид, имеющий скелет простаноевой кислоты. Простаноиды, такие как простагландины, биосинтезируются из арахидоновой кислоты, которая высвобождается из мембранных фосфолипидов под действием фосфолипазы A<sub>2</sub>. Простагландин классифицируют по группам от A до J на основе различий в типах атома кислорода, присоединенного к его 5-членному кольцу, и двойной связи. Кроме того, простагландины подразделяются на группы с 1 по 3 в зависимости от количества двойных связей в боковой цепи скелета простаноевой кислоты. Например, простагландин E (PGE) включает PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub> и PGE<sub>3</sub>, которые отличаются друг от друга числом двойных связей в боковой цепи скелета простаноевой кислоты.

[3] Что касается простагландина, то PGH<sub>2</sub> образуется из PGG<sub>2</sub>, который биосинтезируется из арахидоновой кислоты под действием циклооксигеназы I (COX-I) или циклооксигеназы II (COX-II), а затем PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub> и тому подобное образуются на основе разницы в разрыве связи между атомами кислорода. Реакция образования каждого простагландина происходит под действием определенного фермента, причем известно, что эти ферменты обладают тканевой специфичностью. С другой стороны, среди простагландинов считается, что PGE играет роль в различных важных биологических активностях и что через посредничество своего специфического рецептора PGE участвует в регуляции иммунной системы, а также вазодилатации, снижении кровяного давления и сокращение матки. Рецептор PGE<sub>2</sub> представляет собой рецептор, конъюгированный с семью трансмембранными G-белками, как и другие рецепторы PG. Рецептор PGE<sub>2</sub> обозначается аббревиатурой EP, и было обнаружено, что EP имеет 4 подтипа (EP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub>, EP<sub>3</sub> и EP<sub>4</sub>). Каждый подтип участвует в различных явлениях *in vivo*. То есть EP<sub>1</sub> участвует в повышении внутриклеточной концентрации Ca<sup>2+</sup>, EP<sub>2</sub> и EP<sub>4</sub> участвуют в повышении уровня cAMP, и EP<sub>3</sub> участвует в снижении уровня cAMP.

[5] С другой стороны, рак является одной из ведущих причин смерти во всем мире. Опухоль состоит из аномально пролиферирующих злокачественных раковых клеток, а также функционально поддерживающего микроокружения. Это микроокружение опухоли состоит из сложного набора клеток, компонентов внеклеточного матрикса и сигнальных

молекул и устанавливается путем изменения связи между стромальными и опухолевыми клетками. По мере того, как опухоли увеличиваются в размерах, они приводят к выработке различных факторов, таких как факторы ангиогенеза (способствующие росту кровеносных сосудов), которые могут способствовать росту опухоли или помогают избежать атаки иммунного ответа хозяина. В этом микроокружении PGE<sub>2</sub> функционирует как такой иммуномодулирующий фактор, продуцируемый в опухолях. Рецепторы EP PGE<sub>2</sub>, в частности, EP<sub>2</sub> и EP<sub>4</sub>, аномально сверхэкспрессированы при некоторых типах рака, особенно при раке желудочно-кишечного тракта (GI) и раке поджелудочной железы. Кроме того, сверхэкспрессия PGE<sub>2</sub> и/или EP<sub>2</sub> и/или EP<sub>4</sub> тесно коррелирует с такими видами рака, как плоскоклеточная карцинома пищевода, плоскоклеточная карцинома легкого, рак предстательной железы и плоскоклеточная карцинома головы и шеи. Кроме того, известно, что эпидемиологически передача сигналов PGE<sub>2</sub> в основном участвует в коммуникации между опухолевыми клетками и стромальными клетками, создавая микросреду, благоприятную для роста опухоли. Примечательно, что некоторые опухолевые клетки сверхэкспрессируют EP<sub>2</sub> и/или EP<sub>4</sub>, благодаря чему передача сигналов PGE<sub>2</sub> может напрямую индуцировать пролиферацию опухолевых клеток.

[5] Кроме того, сообщалось, что антагонисты PGE<sub>2</sub>, такие как антагонист EP<sub>2</sub> и/или EP<sub>4</sub>, эффективны при хронических воспалительных заболеваниях и эффективны при нейродегенеративных заболеваниях, таких как эпилепсия, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, латеральный амиотрофический склероз и черепно-мозговая травма.

[6] На этом техническом уровне проводится исследование антагонистов рецептора простагландина E<sub>2</sub>, которые можно клинически использовать различными способами (публикация корейской патентной заявки № 10-2013-0092579), но оно еще не завершено.

### **Описание изобретения**

#### **Техническая задача**

[7] В одном аспекте предложено новое соединение, его сольват, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, которое проявляет ингибирующую активность в отношении рецептора простагландина E<sub>2</sub>.

[8] В другом аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, его сольват, стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, или их применение в медицинских целях.

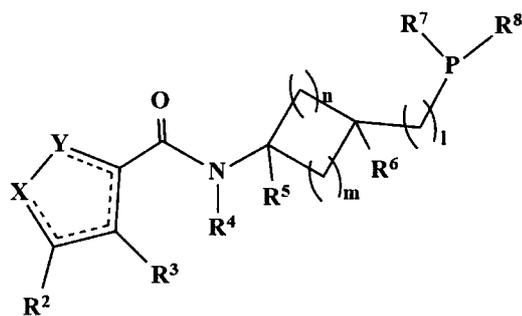
#### **Решение задачи**

[9] Каждое описание и вариант осуществления, раскрытые в настоящей заявке, также могут быть применены к любому другому описанию и варианту осуществления. То есть все комбинации различных элементов, раскрытых в настоящей заявке, входят в объем настоящей заявки. Кроме того, объем настоящей заявки не предназначен для ограничения конкретными описаниями, описанными ниже.

[10] В одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение, представленное формулой I, его сольват, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль:

[11] [Формула I]

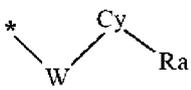
[12]



[13] где

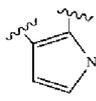
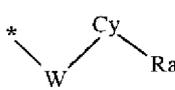
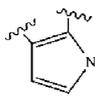
[14] один из X и Y представляет собой S и другой представляет собой CR<sup>1</sup>, и  представляет собой прямую связь или двойную связь, где две связи являются двойными связями;

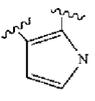
[15] R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> выбраны из группы, включающей водород, галоген, гидроксид, циано, амино, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкил и C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, где указанные C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, каждый, независимо, могут быть, необязательно, замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксид, циано или амино, и указанные C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкил и C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, каждый, независимо, могут быть, необязательно, замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксид, циано, амино, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкокси; и

[16] R<sup>3</sup> представляет собой  ; или

[17] R<sup>1</sup> выбран из группы, включающей водород, галоген, гидроксид, циано, амино, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкил и C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, где указанные C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, каждый, независимо, могут быть, необязательно, замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксид, циано или амино, и указанные C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкил и C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, каждый, независимо, могут быть, необязательно, замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксид, циано, амино, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкокси; и

[18] R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют

, где  связан с атомом азота в  и либо один, либо оба атома

углерода в , необязательно, могут быть замещены галогеном, гидроксидом, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкокси;

[19] W представляет собой  $-(\text{CH}_2)_0-$ ,  $-(\text{CH}_2)_0-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{NH}-$  или  $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})-$ , где Н в указанных  $\text{CH}_2$ , необязательно, может быть заменен одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксид, циано,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  алкил,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  алкокси,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  галогеналкил или  $\text{C}_1-\text{C}_6$  галогеналкокси;

[20] Су выбран из группы, включающей  $\text{C}_6-\text{C}_{14}$  арил, 4-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил,  $\text{C}_3-\text{C}_8$  циклоалкил и  $\text{C}_3-\text{C}_8$  циклоалкенил, и, необязательно, может быть замещен одним или несколькими  $\text{R}'$ ;

[21]  $\text{R}_a$  представляет собой водород, галоген, гидроксид, циано, амино,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  алкил,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  алкокси,  $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})$ ,  $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})_2$ , оксо или  $-\text{V}-\text{Cu}_2$ , где указанные  $\text{C}_1-\text{C}_6$  алкил и  $\text{C}_1-\text{C}_6$  алкокси, необязательно, могут быть замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксид, циано или амино,

[22] где V отсутствует или представляет собой  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{NHCH}_2-$ ,  $-\text{NHCH}_3-$ ,  $-\text{CONH}-$ ,  $-\text{NHCO}-$ ,  $-\text{NHSO}_2-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{OCH}_2-$  или  $-\text{O}-$ ,

[23]  $\text{Cu}_2$  выбран из группы, включающей  $\text{C}_6-\text{C}_{14}$  арил, 4-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил,  $\text{C}_3-\text{C}_8$  циклоалкил и  $\text{C}_3-\text{C}_8$  циклоалкенил, и, необязательно, может быть замещен одним или несколькими  $\text{R}''$ ;

[24]  $\text{R}'$ , каждый, независимо, выбран из группы, включающей галоген, гидроксид, циано, амино, оксо,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  алкил,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  алкокси,  $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})$  и  $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})_2$ , где указанные  $\text{C}_1-\text{C}_6$  алкил и  $\text{C}_1-\text{C}_6$  алкокси, необязательно, могут быть замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксид, циано или амино;

[25]  $\text{R}''$  выбран из группы, включающей галоген, гидроксид, циано, амино, оксо,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  алкил,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  алкокси,  $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})$ ,  $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})$ ,  $-\text{CO}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ ,  $-\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})$ ,  $-\text{CON}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})$ ,  $-(\text{CH}_2)_p-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}-\text{CO}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})$ ,  $-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}-\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})$ ,  $-(\text{CH}_2)_p-\text{OH}$ , 3-7-членный гетероциклоалкил,  $\text{C}_3-\text{C}_8$  циклоалкил и  $-(\text{CH}_2)_p(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ циклоалкил})$ , где указанные  $\text{C}_1-\text{C}_6$  алкил и  $\text{C}_1-\text{C}_6$  алкокси, необязательно, могут быть замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксид, циано или амино, и указанные 3-7-членный гетероциклоалкил и  $\text{C}_3-\text{C}_8$  циклоалкил, необязательно, могут быть замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксид, циано, оксо или амино;

[26]  $\text{R}^4$  представляет собой водород, или  $\text{C}_1-\text{C}_6$  алкил;

[27]  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  и  $\text{R}^7$ , каждый, имеет следующие определения:

[28] (i)  $\text{R}^5$  и  $\text{R}^6$  представляют собой Н, и  $\text{R}^7$  отсутствует,

[29] (ii)  $\text{R}^5$  и  $\text{R}^6$  вместе представляют собой  $-(\text{CH}_2)_q-$ , и  $\text{R}^7$  отсутствует, или

[30] (iii)  $\text{R}^5$  представляет собой Н, и  $\text{R}^6$  и  $\text{R}^7$  вместе представляют собой  $-(\text{CH}_2)_r-$ ; и

[31] Р отсутствует или представляет собой  $-\text{CH}_2-$ , при условии, что, если  $\text{R}^7$  отсутствует, тогда Р тоже отсутствует;

[32]  $\text{R}^8$  представляет собой  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Z} \end{array}$ , где Z представляет собой  $-(\text{CH}_2)_s$  и  $\text{R}^8$  представляет собой водород, гидроксид,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  алкил или  $\text{C}_1-\text{C}_6$  алкокси;

[33] l, m и n, каждый, независимо, обозначают целое число от 0 до 2, где по меньшей мере один из m и n не обозначает 0, и, если R и R<sup>7</sup> отсутствуют, тогда l обозначает 0;

[34] o и p, каждый, независимо, обозначают целое число от 0 до 3;

[35] q и r, каждый, независимо, обозначают целое число 1 или 2; и

[36] s обозначает целое число от 0 до 3.

[37]

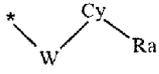
[38] В некоторых вариантах осуществления изобретения X представляет собой S и Y представляет собой CR<sup>1</sup> или X представляет собой CR<sup>1</sup> и Y представляет собой S. В одном варианте осуществления изобретения  представляет собой прямую связь или двойную связь, где две связи являются двойными связями, так что 5-членное кольцо, содержащее X и Y, образует тиофенильное кольцо.

[39] В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> может представлять собой водород, галоген, гидроксильную группу, циано, амино, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил) или -N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил)<sub>2</sub>, где указанные C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси, каждый, независимо, могут быть, необязательно, замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксильная группа, циано или амино. В одном варианте осуществления изобретения R<sup>1</sup> может представлять собой водород, галоген, гидроксильную группу, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкил или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкокси. В одном варианте осуществления изобретения R<sup>1</sup> может представлять собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкил.

[40] В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>2</sup> может представлять собой водород, галоген, гидроксильную группу, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил или фенил, где указанные C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси, каждый, независимо, могут быть, необязательно, замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксильная группа, циано или амино. В одном варианте осуществления изобретения R<sup>2</sup> может представлять собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкил, циклопропил, циклобутил или фенил. В одном варианте осуществления изобретения R<sup>2</sup> может представлять собой водород, фтор, хлор, бром, метил, этил, трифторметил, дифторметил, циклопропил, циклобутил или фенил или тому подобное.

[41] В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>3</sup> может представлять собой .

[42] В другом варианте осуществления изобретения R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать , что дает 4H-

тиено[3,2-b]пиррол конденсированное кольцо, в этом случае  может быть

связан с атомом азота в .

[43] В одном варианте осуществления изобретения и один или оба атома углерода в , необязательно, могут быть замещены галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкилом. В одном варианте осуществления изобретения и один или оба атома

углерода в , необязательно, могут быть замещены фтором, хлором, бромом, метилом, этилом, трифторметилом, дифторметилом или тому подобное. В одном варианте

осуществления изобретения и один или оба атома углерода в , необязательно, могут быть замещены C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом.

[44] В некоторых вариантах осуществления изобретения W может представлять собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-C≡C-, -C(O)-, -O-, -NH- или -N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил)-, где Н в указанных СН<sub>2</sub>, необязательно, может быть заменен одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксид, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкокси.

[45] В одном варианте осуществления изобретения W может представлять собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-, -C(O)-, -O-, -NH- или -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)-. В другом варианте осуществления изобретения W может представлять собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>- или -(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-C≡C-.

[46] В одном варианте осуществления изобретения Н в указанных СН<sub>2</sub>, необязательно, может быть замещен одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксид или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси. В одном варианте осуществления изобретения Н в указанных СН<sub>2</sub>, необязательно, может быть заменен на гидроксид, метокси, этокси, трифторметокси, дифторметокси или тому подобное. В одном варианте осуществления изобретения о может обозначать целое число 0, 1 или 2. В одном варианте осуществления изобретения о может обозначать целое число 0 или 1.

[47] В некоторых вариантах осуществления изобретения Су может представлять собой C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, или 4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S. В одном варианте осуществления изобретения Су может представлять собой фенил, нафтил; гетероарил, выбранный из пирролила, фуранила, тиофенила, пиразолила, имидазолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, триазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, пиридила, пиримидина, пиридазина, пиразина, индолила, бензимидазолила, бензофуранила, бензотиазолила, хинолила и изохинолила; или гетероциклоалкил, выбранный из азетидина, оксетанила, пирролидина, тетрагидрофуранила, пиразолидина, имидазолидина, тиазолидина, оксазолидина, изоксазолидина, пиперидина, пиперазина и морфолина.

[48] В одном варианте осуществления изобретения  $S_u$  может представлять собой фенил, 5-10-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 атома азота, или 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 атома азота. В одном варианте осуществления изобретения  $S_u$  может представлять собой фенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил, индолил, изоиндолил, бензимидазолил, индазолил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил. В одном варианте осуществления изобретения  $S_u$  может представлять собой фенил, пиразолил, пиридинил, пиримидинил, индолил или пиперазинил.

[49] Указанный  $S_u$ , необязательно, может быть замещен одним или несколькими  $R'$ . В одном варианте осуществления изобретения  $R'$  может представлять собой галоген, гидроксильная группа, циано, амино, оксо,  $C_1-C_3$  алкил,  $C_1-C_3$  галогеналкил,  $C_1-C_3$  алкокси,  $C_1-C_3$  галогеналкокси,  $-NH-(C_1-C_3$  алкил) или  $-N(C_1-C_3$  алкил) $_2$ . В одном варианте осуществления изобретения  $R'$  может представлять собой галоген, амино,  $C_1-C_3$  алкил или  $C_1-C_3$  галогеналкил. В одном варианте осуществления изобретения  $R'$  может представлять собой один или несколько из следующих: фтор, хлор, бром, амино, метиламино, диметиламино, этиламино или диэтиламино или тому подобное.

[50] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R_a$  может представлять собой водород, галоген, амино,  $C_1-C_3$  алкил,  $C_1-C_3$  галогеналкил,  $-NH-(C_1-C_3$  алкил), или  $-N(C_1-C_3$  алкил) $_2$ , или  $-V-Su_2$ . В одном варианте осуществления изобретения  $R_a$  может представлять собой водород, галоген,  $C_1-C_3$  алкил,  $C_1-C_3$  галогеналкил или  $-V-Su_2$ . В одном варианте осуществления изобретения  $R_a$  может представлять собой водород, фтор, хлор, бром, метил, этил, трифторметил, дифторметил или  $-V-Su_2$ . В одном варианте осуществления изобретения  $R_a$  может представлять собой  $-V-Su_2$ .

[51] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $V$  может отсутствовать или представлять собой  $-NH-$ ,  $-NHCH_2-$ ,  $-NHCH_3-$ ,  $-S-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-OCH_2-$  или  $-O-$ . В одном варианте осуществления изобретения  $V$  может отсутствовать или представлять собой  $-CH_2-$  или  $-O-$ . В одном варианте осуществления изобретения  $V$  может отсутствовать или представлять собой  $-CH_2-$ .

[52] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $S_{u2}$  может быть выбран из группы, включающей  $C_6-C_{10}$  арил, 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, 4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S,  $C_3-C_8$  циклоалкил и  $C_3-C_8$  циклоалкенил. В одном варианте осуществления изобретения  $S_{u2}$  может представлять собой фенил; гетероарил, выбранный из пирролила, фуранила, тиофенила, пиразолила, имидазолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, триазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, индолила, бензимидазолила, бензофуранила, бензотиазолила, хинолинил и изохинолинил; гетероциклоалкил, выбранный из азетидинила, оксетанила, пирролидинила, тетрагидрофуранила, пиразолидинила, имидазолидинила, тиазолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, пиперидинила, пиперазинила и морфолинила; циклобутила,

циклопентила, циклогексила или циклогептила; или циклобутенила, циклопентенила, циклогексенила или циклогептенила.

[53] В одном варианте осуществления изобретения  $Su_2$  может быть выбран из группы, включающей фенил, 5-10-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из N или O, 4- или 7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из N или O,  $C_4-C_7$  циклоалкил и  $C_4-C_7$  циклоалкенил. В одном варианте осуществления изобретения  $Su_2$  может представлять собой фенил, пирролил, фуранил, пиразолил, имидазолил, пиридинила, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолин, циклопентил, циклогексил, циклопентенил или циклогексенил. В одном варианте осуществления изобретения  $Su_2$  может представлять собой фенил, фуранил, пиразолил, пиридинила, пиримидинила, пиперидинил, морфолинил, циклогексил или циклогексенил.

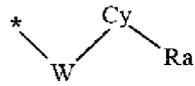
[54] Указанный  $Su_2$ , необязательно, может быть замещен  $R''$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R''$  выбран из группы, включающей галоген, гидроксильную, циано, амино, оксо,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  алкокси,  $-S-(C_1-C_6$  алкил),  $-SO_2-(C_1-C_6$  алкил),  $-COO-(C_1-C_6$  алкил),  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-(CH_2)_p-NH_2$ ,  $-(CH_2)_p-NH-(C_1-C_6$  алкил),  $-(CH_2)_p-N(C_1-C_6$  алкил) $_2$ ,  $-(CH_2)_p-NH-COO-(C_1-C_6$  алкил),  $-(CH_2)_p-OH$ , 3-5-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из N, O и S,  $C_3-C_5$  циклоалкил и  $-(CH_2)_p-(C_3-C_5$  циклоалкил), где указанные  $C_1-C_6$  алкил и  $C_1-C_6$  алкокси, необязательно, могут быть замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксильная, циано или амино, и указанные 3-5-членный гетероциклоалкил и  $C_3-C_5$  циклоалкил, необязательно, могут быть замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксильная, циано, оксо или амино. В одном варианте осуществления изобретения указанные 3-5-членный гетероциклоалкил может представлять собой азиридилил, оксиранил, азетидинил, оксетанил, пирролидинил и тетрагидрофуранил или  $C_3-C_5$  циклоалкил. В одном варианте осуществления изобретения  $p$  может обозначать целое число 0, 1 или 2. В одном варианте осуществления изобретения  $p$  может обозначать целое число 0 или 1.

[55] В одном варианте осуществления изобретения  $R''$  может представлять собой галоген, гидроксильную, циано, амино, оксо,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_1-C_6$  галогеналкокси,  $-S-(C_1-C_6$  алкил),  $-SO_2-(C_1-C_6$  алкил),  $-COO-(C_1-C_6$  алкил),  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-(CH_2)_p-NH_2$ ,  $-(CH_2)_p-NH-(C_1-C_6$  алкил),  $-(CH_2)_p-N(C_1-C_6$  алкил) $_2$ ,  $-(CH_2)_p-NH-COO-(C_1-C_6$  алкил),  $-(CH_2)_p-OH$ ; азетидинил или оксетанил, необязательно замещенный гидроксильная или оксо; циклопропил или циклопропилметил, необязательно замещенный гидроксильная или оксо.

[56] В другом варианте осуществления изобретения  $R''$  может представлять собой галоген, гидроксильную, циано, амино, оксо,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_1-C_6$  галогеналкокси,  $-(CH_2)_p-NH_2$ ,  $-(CH_2)_p-NH-(C_1-C_6$  алкил),  $-(CH_2)_p-N(C_1-C_6$  алкил) $_2$ ; азетидинил или оксетанил, необязательно замещенный гидроксильная или оксо; циклопропил или циклопропилметил, необязательно замещенный гидроксильная или оксо.

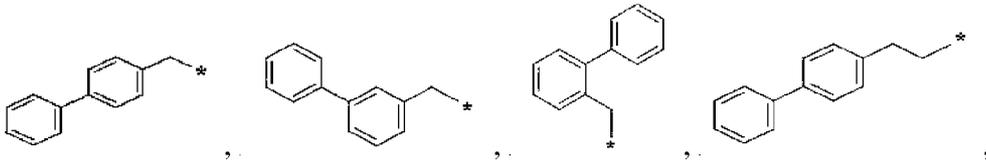
[57] В одном варианте осуществления изобретения R'' может представлять собой галоген, гидроксигруппу, метил, этил, гидроксиметил, гидроксипропил, аминометил, аминоэтил, трифторметил, дифторметил, трифторэтил, дифторэтил, метокси, этокси, изопропокси, трифторметокси, дифторметокси, циано, амино, оксо, -S-CH<sub>3</sub>, -S-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COOCH<sub>3</sub>, -COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COOCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHCOOCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NHCOOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NHCOOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NHCOOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHCOOCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHCOOC(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, азетидинила, оксетанила, циклопропил или циклобутилметил.

[58] В одном варианте осуществления изобретения R<sub>a</sub> представляет собой -V-Cy<sub>2</sub> и

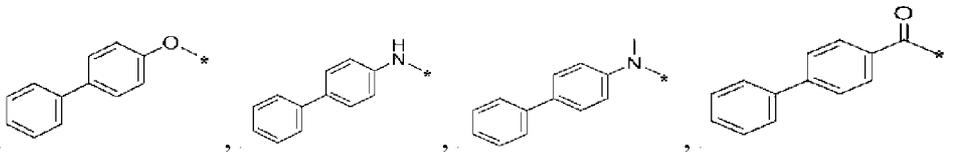


имеет структуру, выбранную из следующей группы, где Cy и Cy<sub>2</sub>, каждый, необязательно, могут быть замещены R' и R'':

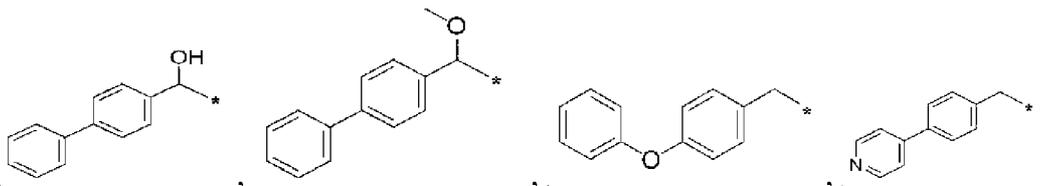
[59]



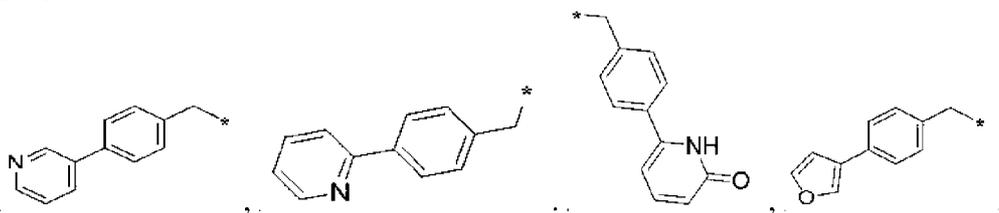
[60]



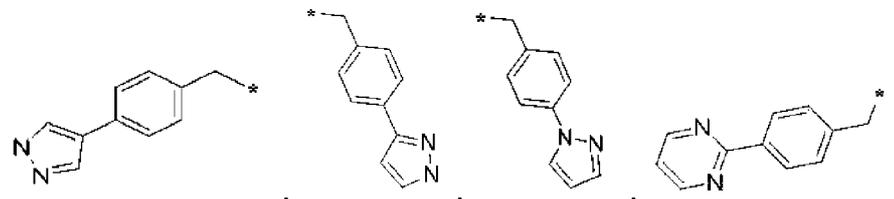
[61]



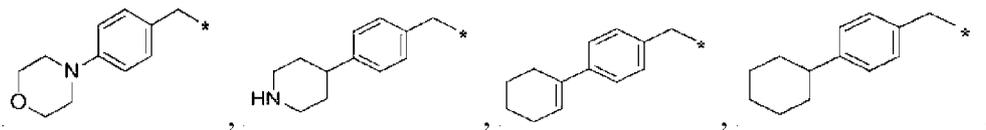
[62]



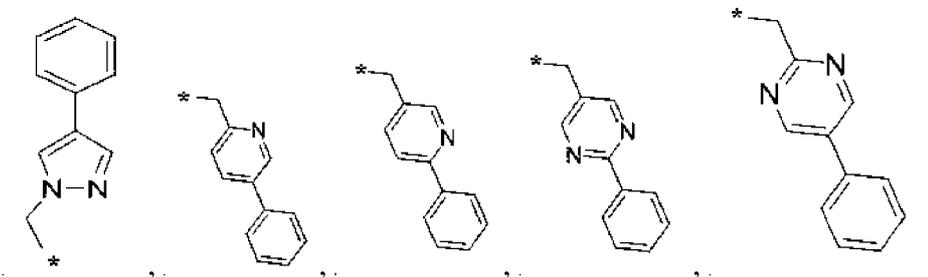
[63]



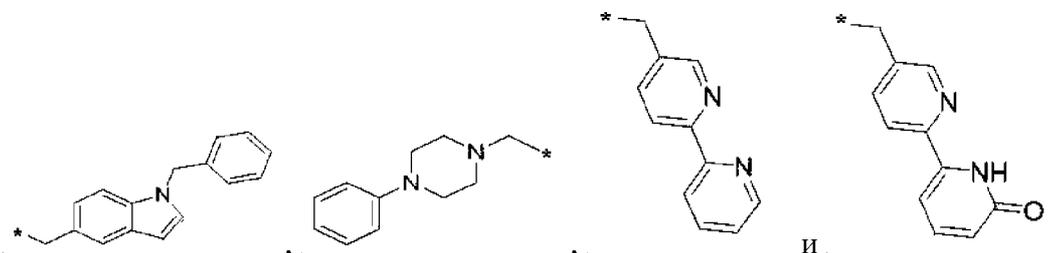
[64]



[65]

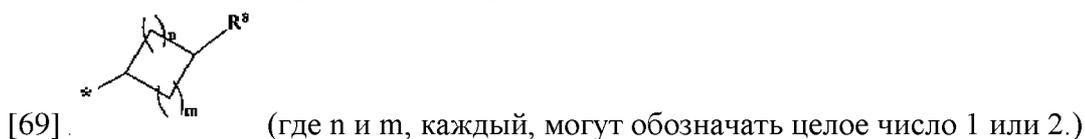


[66]

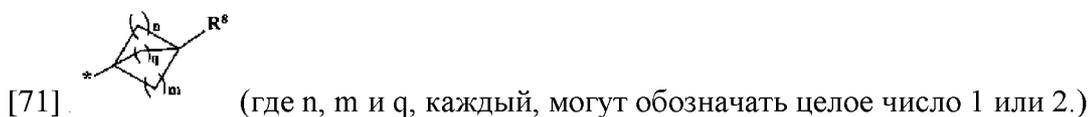


[67] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R_4$  может представлять собой водород или  $C_1$ - $C_3$  алкил.

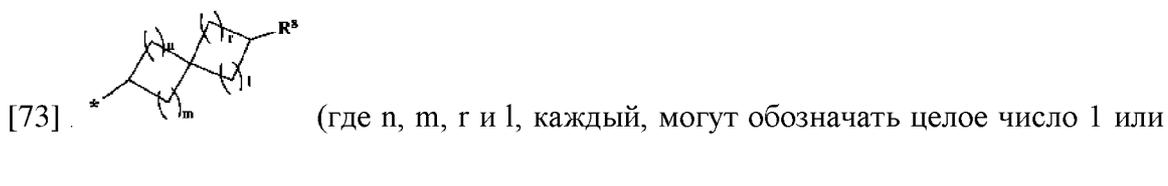
[68] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^5$  и  $R^6$  могут представлять собой H и  $R^7$  может отсутствовать, и структура, присоединенная к амидной связи в формуле I, может быть следующей структурой:



[70] В другом варианте осуществления изобретения  $R^5$  и  $R^6$  могут вместе представлять собой  $-(CH_2)_q-$ , и  $R^7$  может отсутствовать, в этом случае структура, присоединенная к амидной связи в формуле I, может быть следующей структурой:

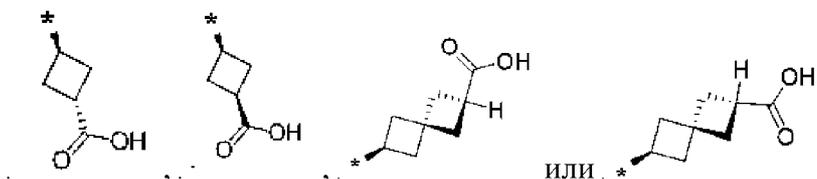


[72] В другом варианте осуществления изобретения  $R^5$  может представлять собой H, и  $R^6$  и  $R^7$  могут вместе представлять собой  $-(CH_2)_r-$ , в этом случае структура, присоединенная к амидной связи в формуле I, может быть следующей структурой:



[74] В одном варианте осуществления изобретения структура, присоединенная к амидной связи в формуле I, включает изомеры этой структуры и, например, может иметь следующую структуру, но не ограничивается ею:

[75]

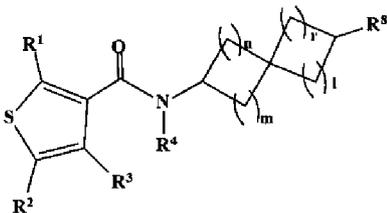


[76] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^8$  может представлять собой  $\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{8'}$ , где Z может представлять собой  $-(\text{CH}_2)_s$ , и  $R^{8'}$  может представлять собой гидроксильную или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкокси, и s может обозначать целое число 0 или 1. В одном варианте осуществления изобретения s может обозначать 0, и  $R^{8'}$  может представлять собой гидроксильную.

[77] В другом аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы IA-1 или IA-2 или его сольват, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль:

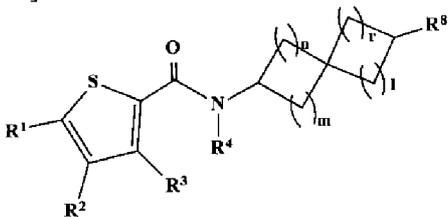
[78] [Формула IA-1]

[79]



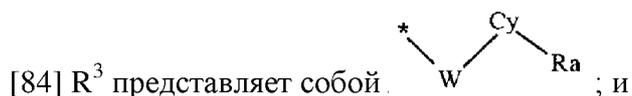
[80] [Формула IA-2]

[81]



[82] где

[83]  $R^1$  и  $R^2$  выбраны из группы, включающей водород, галоген, гидроксильную, циано-, амино-,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкил,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкокси,  $-\text{NH}-(\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкил),  $-\text{N}(\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкил) $_2$ ,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$  циклоалкил и  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$  арил, где указанные  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкил и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкокси, каждый, независимо, могут быть, необязательно, замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксильная, циано- или амино-, и указанные  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$  циклоалкил и  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$  арил, каждый, независимо, могут быть, необязательно, замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксильная, циано-, амино-, оксо-,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкил,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  галогеналкил,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкокси или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  галогеналкокси;



[85] W, Cy, Ra, R<sup>4</sup>, R<sup>8</sup>, n, m, r и l имеют значения, определенные в формуле I выше. Конкретные примеры и варианты осуществления изобретения, описанные в отношении R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, W, Cy, Ra, R<sup>4</sup>, R<sup>8</sup>, n, m, r и l в формуле I могут также в равной степени применяться к формулам IA-1 и IA-2, если они являются структурно приемлемыми.

[86] В некоторых вариантах формул IA-1 и IA-2 R<sup>1</sup> может представлять собой водород, галоген, гидроксигруппу, циано-, амино-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси-, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил) или -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>, где указанные C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, каждый, независимо, могут быть, необязательно, замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксигруппа, циано- или амино-. В одном варианте осуществления изобретения R<sup>1</sup> может представлять собой водород, галоген, гидроксигруппу, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкил или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкокси. В одном варианте осуществления изобретения R<sup>1</sup> может представлять собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкил.

[87] В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>2</sup> может представлять собой водород, галоген, гидроксигруппу, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкил-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкокси-, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил или фенил-, где указанные C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси, каждый, независимо, могут быть, необязательно, замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксигруппа, циано- или амино-. В одном варианте осуществления изобретения указанные C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил и фенил-, необязательно, могут быть замещены одним или несколькими из следующих: галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкил. В одном варианте осуществления изобретения R<sup>2</sup> может представлять собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкил-, циклопропил-, циклобутил- или фенил-.

[88] В некоторых вариантах осуществления изобретения W может представлять собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-C≡C-, -C(O)-, -O-, -NH- или -N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил)-. В одном варианте осуществления изобретения W может представлять собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-, -C(O)-, -O-, -NH- или -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)-. В этом случае Н в указанных CH<sub>2</sub> в W, необязательно, может быть заменен на один или несколько из следующих: галоген, гидроксигруппа или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси.

[89] В некоторых вариантах осуществления изобретения Cy может представлять собой C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил-, 5-10-членный гетероарил-, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, или 4-10-членный гетероциклоалкил-, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S. В одном варианте осуществления изобретения Cy может представлять собой фенил-, 5-10-членный гетероарил-, содержащий 1 или 2 атома азота, или 4-7-членный гетероциклоалкил-, содержащий 1 или 2 атома азота. For пример, Cy может представлять собой фенил-, пирролил-, пиразолил-, имидазолил-, пиридинил-, пиримидинил-, пиридазинил-, пиазинил-, индолил-, изоиндолил-, бензимидазолил-, индазолил-, пирролидинил-, пиперидинил-, пиперазинил или морфолинил. В одном варианте осуществления изобретения Cy может представлять собой фенил-, пиразолил-, пиридинил-, пиримидинил-, индолил или пиперазинил. В одном варианте осуществления изобретения Cy может представлять собой фенил-, пиразолил или пиперазинил.

[90] Указанный  $S_u$ , необязательно, может быть замещен одним или несколькими  $R'$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R'$  может представлять собой галоген, гидроксигруппу, циано, амино, оксо,  $C_1$ - $C_3$  алкил,  $C_1$ - $C_3$  галогеналкил,  $C_1$ - $C_3$  алкокси,  $C_1$ - $C_3$  галогеналкокси,  $-NH-(C_1-C_3$  алкил) или  $-N(C_1-C_3$  алкил) $_2$ . В одном варианте осуществления изобретения  $R'$  может представлять собой галоген, амино,  $C_1$ - $C_3$  алкил или  $C_1$ - $C_3$  галогеналкил.

[91] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R_a$  может представлять собой водород, галоген,  $C_1$ - $C_3$  алкил,  $C_1$ - $C_3$  галогеналкил или  $-V-Su_2$ . В одном варианте осуществления изобретения  $R_a$  может представлять собой  $-V-Su_2$ .

[92] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $V$  может отсутствовать или представлять собой  $-NH-$ ,  $-NHCH_2-$ ,  $-NHCH_3-$ ,  $-S-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-OCH_2-$  или  $-O-$ . В одном варианте осуществления изобретения  $V$  может отсутствовать или представлять собой  $-CH_2-$  или  $-O-$ .

[93] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $Su_2$  может быть выбран из группы, включающей  $C_6$ - $C_{10}$  арил, 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, 4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкил и  $C_3$ - $C_8$  циклоалкенил. В одном варианте осуществления изобретения  $Su_2$  может быть выбран из группы, включающей фенил, 5-10-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из N или O, 4- или 7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из N или O,  $C_4$ - $C_7$  циклоалкил и  $C_4$ - $C_7$  циклоалкенил.

[94] В одном варианте осуществления изобретения  $Su_2$  может представлять собой фенил, фуранил, пиразолил, пиридинил, пиримидинил, пиперидинил, морфолинил, циклогексил или циклогексенил. В одном варианте осуществления изобретения  $Su_2$  может представлять собой фенил, фуранил, пиразолил, пиридинил, морфолинил, пиперидинил, циклогексил или циклогексенил.

[95] Указанный  $Su_2$ , необязательно, может быть замещен одним или несколькими  $R''$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R''$  может быть выбран из группы, включающей галоген, гидроксигруппу, циано, амино, оксо,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  алкокси,  $-S-(C_1-C_6$  алкил),  $-SO_2-(C_1-C_6$  алкил),  $-COO-(C_1-C_6$  алкил),  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-(CH_2)_p-NH_2$ ,  $-(CH_2)_p-NH-(C_1-C_6$  алкил),  $-(CH_2)_p-N(C_1-C_6$  алкил) $_2$ ,  $-(CH_2)_p-NH-COO-(C_1-C_6$  алкил),  $-(CH_2)_p-OH$ , 3-5-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из N, O и S,  $C_3$ - $C_5$  циклоалкил и  $-(CH_2)_p-(C_3-C_5$  циклоалкил). В этом случае указанные  $C_1$ - $C_6$  алкил и  $C_1$ - $C_6$  алкокси, необязательно, могут быть замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксигруппа, циано или амино, и указанные 3-5-членный гетероциклоалкил и  $C_3$ - $C_5$  циклоалкил, необязательно, могут быть замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксигруппа, циано, оксо или амино.

[96] В одном варианте осуществления изобретения  $R''$  может быть выбран из группы, включающей галоген, гидроксигруппу, циано, амино, оксо,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$  алкокси,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкокси,  $-S-(C_1-C_6$  алкил),  $-SO_2-(C_1-C_6$  алкил), -

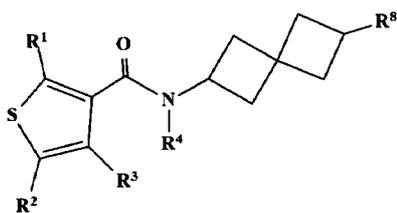
COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OH; азетидинил или оксетанил, необязательно замещенный гидроксид или оксо; и циклопропил или циклопропилметил, необязательно замещенный гидроксид или оксо.

[97] В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>4</sup> может представлять собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил.

[98] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение, имеющее формулу IA-1 или IA-2, может быть представлено формулой IA-3 или IA-4 выше:

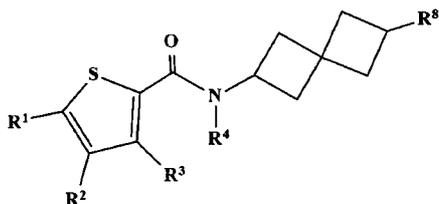
[99] [Формула IA-3]

[100]



[101] [Формула IA-4]

[102]

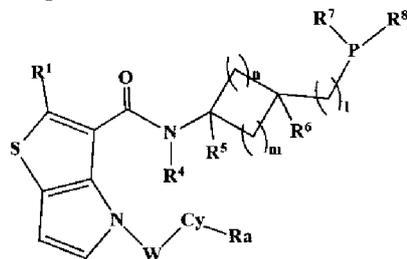


[103] где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>8</sup> имеют значения, определенные в формуле IA-1 и IA-2 выше.

[104] В другом аспекте предложено соединение формулы IB-1 или а его сольват, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль:

[105] [Формула IB-1]

[106]



[107] где

[108] R<sup>1</sup> выбран из группы, включающей водород, галоген, гидроксид, циано, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкил и C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, где указанные C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, каждый, независимо, могут быть, необязательно, замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксид, циано или amino, и указанные C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкил и C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, каждый, независимо,

могут быть, необязательно, замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксигруппа, циано, амино, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкокси;



[109] один или оба атома углерода в , необязательно, могут быть замещены галогеном, гидроксигруппой, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкокси; и

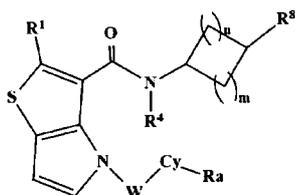
[110] W, Cy, R<sub>a</sub>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, P, n, m и l имеют значения, определенные в формуле I выше.

[111] Конкретные примеры и варианты осуществления изобретения, описанные в отношении W, Cy, R<sub>a</sub>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, P, n, m и l в формуле I также могут быть в равной степени применены к формуле IB-1, если они являются структурно приемлемыми.

[112] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение, имеющее формулу IB-1, может быть представлено формулой IB-2, IB-3 или IB-4:

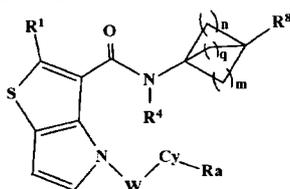
[113] [Формула IB-2]

[114]



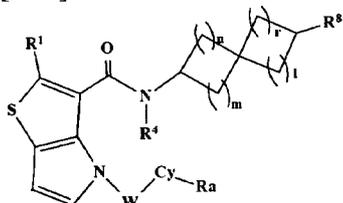
[115] [Формула IB-3]

[116]



[117] [Формула IB-4]

[118]



[119] В некоторых вариантах формулы IB-2, IB-3 и IB-4 R<sup>1</sup> может представлять собой водород, галоген, гидроксигруппа, циано, амино, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил) или -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>, где указанные C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, каждый, независимо, могут быть, необязательно, замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксигруппа, циано или амино. В одном варианте осуществления изобретения R<sup>1</sup>

может представлять собой водород, галоген, гидроксид,  $C_1-C_3$  алкил,  $C_1-C_3$  алкокси,  $C_1-C_3$  галогеналкил или  $C_1-C_3$  галогеналкокси.



[120] В некоторых вариантах и один или оба атома углерода в , необязательно, могут быть замещены галогеном,  $C_1-C_3$  алкилом или  $C_1-C_3$  галогеналкилом. В одном варианте осуществления изобретения и один или оба атома

углерода в , необязательно, могут быть замещены  $C_1-C_3$  алкилом.

[121] В некоторых вариантах осуществления изобретения W может представлять собой  $-(CH_2)_0-$ ,  $-(CH_2)_0-C\equiv C-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-O-$ ,  $-NH-$  или  $-N(C_1-C_3 \text{ алкил})-$ . В одном варианте осуществления изобретения W может представлять собой  $-(CH_2)_0-$  или  $-(CH_2)_0-C\equiv C-$ . В этом случае H в указанных  $CH_2$ , необязательно, может быть заменен на один или несколько из следующих: галоген, гидроксид или  $C_1-C_6$  алкокси.

[122] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $S_u$  может быть выбран из группы, включающей  $C_6-C_{10}$  арил, 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, и 4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S. В одном варианте осуществления изобретения  $S_u$  может представлять собой фенил, или 5-10-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 атома азота. В одном варианте осуществления изобретения  $S_u$  может представлять собой фенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил, индолил, изоиндолил, бензимидазолил или индазолил. В одном варианте осуществления изобретения  $S_u$  может представлять собой фенил, пиридинила, пиримидинил или индолил.

[123] Указанный  $S_u$ , необязательно, может быть замещен одним или несколькими  $R'$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R'$  может представлять собой галоген, гидроксид, циано, амино, оксо,  $C_1-C_3$  алкил,  $C_1-C_3$  галогеналкил,  $C_1-C_3$  алкокси,  $C_1-C_3$  галогеналкокси,  $-NH-(C_1-C_3 \text{ алкил})$  или  $-N(C_1-C_3 \text{ алкил})_2$ . В одном варианте осуществления изобретения  $R'$  может представлять собой галоген, амино,  $C_1-C_3$  алкил или  $C_1-C_3$  галогеналкил.

[124] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R_a$  может представлять собой водород, галоген,  $C_1-C_3$  алкил,  $C_1-C_3$  галогеналкил или  $-V-Su_2$ . В этом случае V может отсутствовать или представлять собой  $-NH-$ ,  $-NHCH_2-$ ,  $-NHCH_3-$ ,  $-S-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-OCH_2-$  или  $-O-$ . В одном варианте осуществления изобретения V может отсутствовать или представлять собой  $-CH_2-$  или  $-O-$ . В одном варианте осуществления изобретения V может отсутствовать или представлять собой  $-CH_2-$ .

[125] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $S_{u2}$  может быть выбран из группы, включающей  $C_6-C_{10}$  арил, 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, 4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S,  $C_3-C_8$  циклоалкил и  $C_3-C_8$  циклоалкенил. В

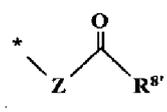
одном варианте осуществления изобретения  $Su_2$  может представлять собой фенил, или 5-10-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 атома азота. В одном варианте осуществления изобретения  $Su_2$  может представлять собой фенил, пирролил, фуранил, пиразолил, имидазолил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолин, циклопентил, циклогексила, циклопентенил или циклогексенил. В одном варианте осуществления изобретения  $Su_2$  может представлять собой фенил, пиразолил, пиридинил или пиримидинил.

[126] Указанный  $Su_2$ , необязательно, может быть замещен одним или несколькими  $R''$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R''$  может быть выбран из группы, включающей галоген, гидроксид, циано, амино, оксо,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  алкокси,  $-S-(C_1-C_6)$  алкил),  $-SO_2-(C_1-C_6)$  алкил),  $-COO-(C_1-C_6)$  алкил),  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-(CH_2)_p-NH_2$ ,  $-(CH_2)_p-NH-(C_1-C_6)$  алкил),  $-(CH_2)_p-N(C_1-C_6)$  алкил) $_2$ ,  $-(CH_2)_p-NH-COO-(C_1-C_6)$  алкил),  $-(CH_2)_p-OH$ , 3-5-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из N, O и S,  $C_3$ - $C_5$  циклоалкил и  $-(CH_2)_p-(C_3-C_5)$  циклоалкил). указанные  $C_1$ - $C_6$  алкил и  $C_1$ - $C_6$  алкокси, необязательно, могут быть замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксид, циано или амино, и указанные 3-5-членный гетероциклоалкил и  $C_3$ - $C_5$  циклоалкил, необязательно, могут быть замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксид, циано, оксо или амино.

[127] В одном варианте осуществления изобретения  $R''$  может быть выбран из группы, включающей галоген, гидроксид, циано, амино, оксо,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$  алкокси,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкокси,  $-(CH_2)_p-NH_2$ ,  $-(CH_2)_p-NH-(C_1-C_6)$  алкил),  $-(CH_2)_p-N(C_1-C_6)$  алкил) $_2$ ; азетидинил или оксетанил, необязательно замещенный гидроксид или оксо; и циклопропил или циклопропилметил, необязательно замещенный гидроксид или оксо.

[128] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^4$  может представлять собой водород или  $C_1$ - $C_3$  алкил.

[129] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^8$  может представлять

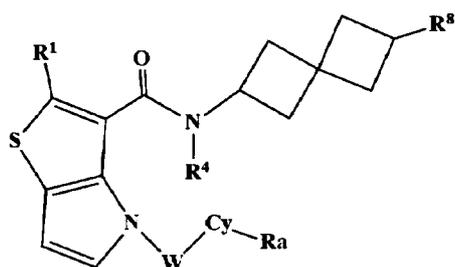
собой  , где Z может представлять собой  $-(CH_2)_s$  и  $R^8$  может представлять собой гидроксид или  $C_1$ - $C_6$  алкокси. В этом случае s может обозначать целое число 0 или 1.

[130] В одном варианте осуществления изобретения l, m и n, каждый, независимо, может обозначать целое число 1 или 2. В одном варианте осуществления изобретения o и p, каждый, независимо, может обозначать целое число от 0 до 2. В одном варианте осуществления изобретения q и r, каждый, независимо, может обозначать целое число 1 или 2. В одном варианте осуществления изобретения s может обозначать целое число 0 или 1.

[131] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение, имеющее формулу IB-1 выше, может быть представлено формулой IB-5, IB-6, IB-7 или IB-8:

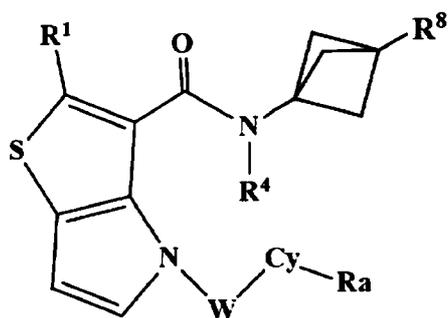
[132] [Формула IB-5]

[133]



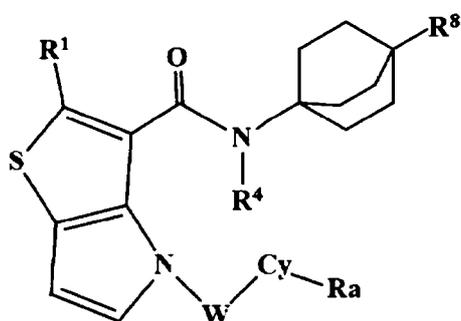
[134] [Формула IB-6]

[135]



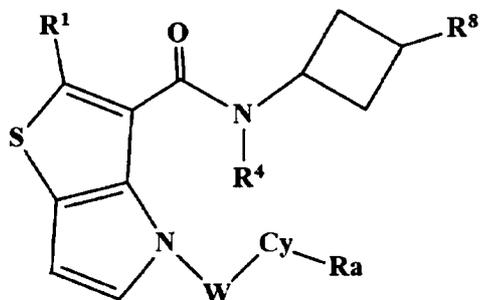
[136] [Формула IB-7]

[137]



[138] [Формула IB-8]

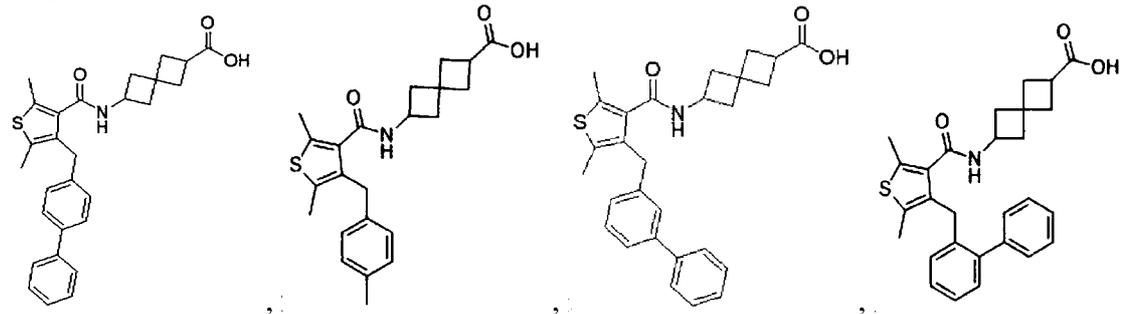
[139]



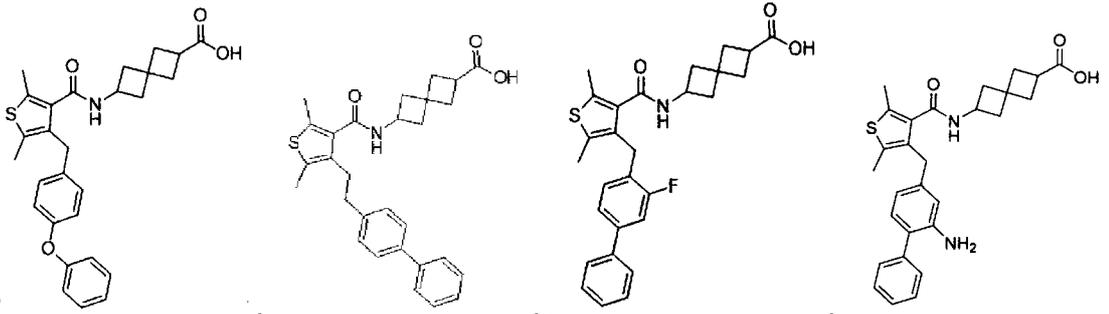
[140] где  $R^1$ ,  $W$ ,  $Cy$ ,  $Ra$ ,  $R^4$  и  $R^8$  имеют значения, определенные в формуле IB-1.

[141] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы I по настоящему изобретению может представлять собой соединение, выбранное из группы, включающей следующие соединения:

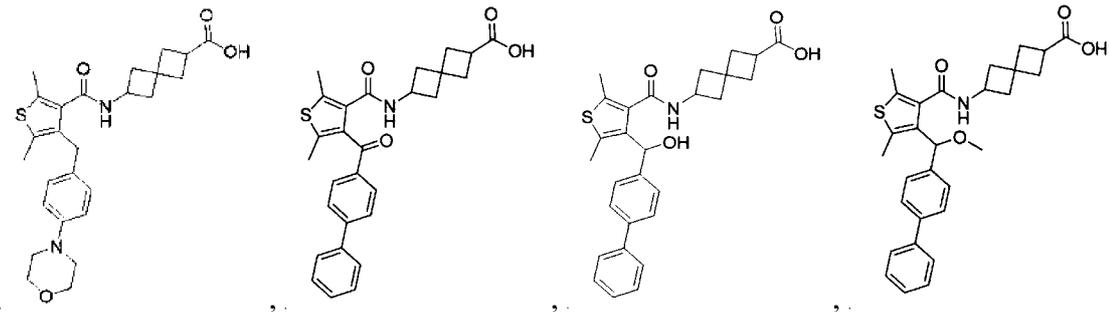
[142]



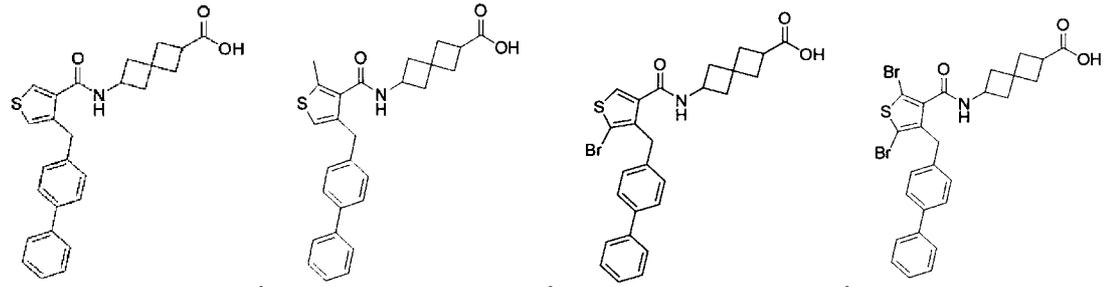
[143]



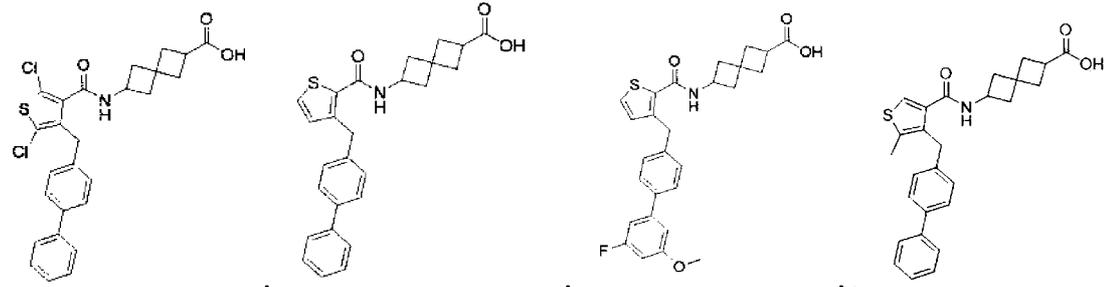
[144]



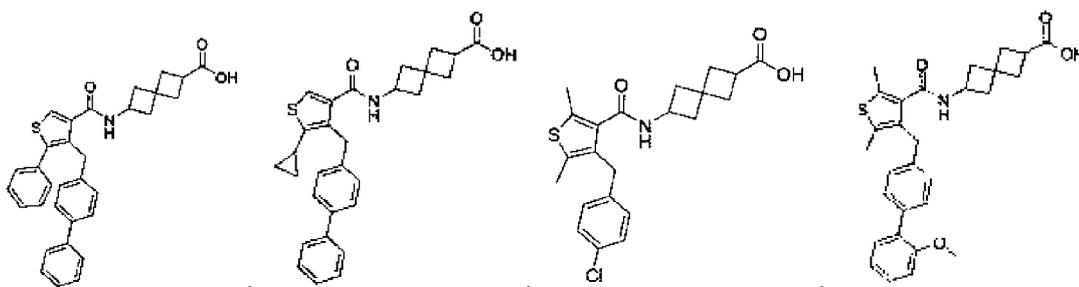
[145]



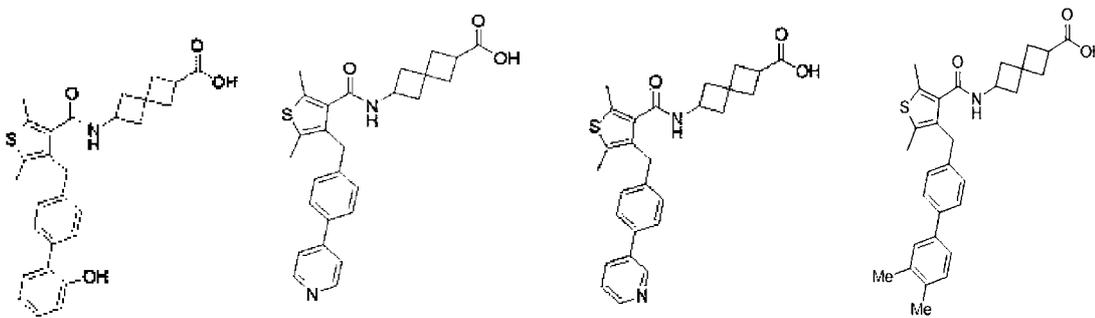
[146]



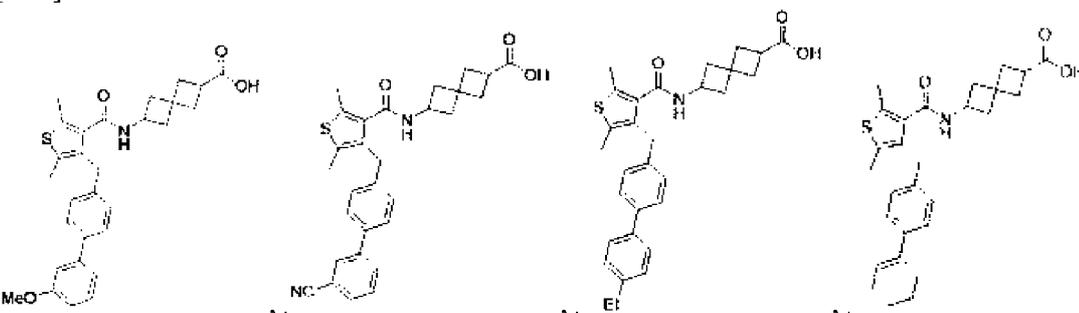
[147]



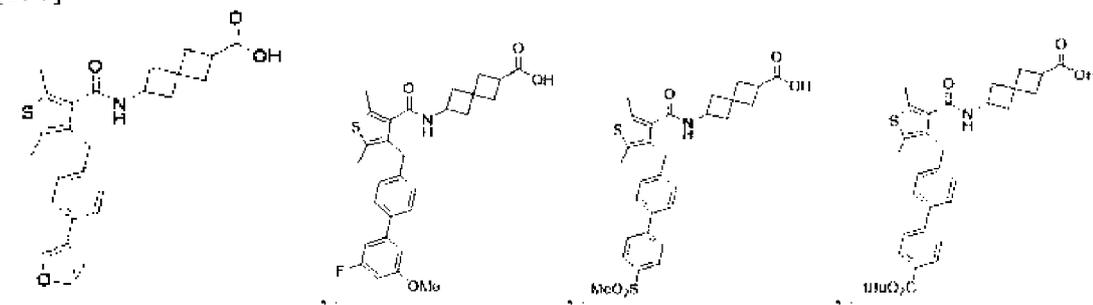
[148]



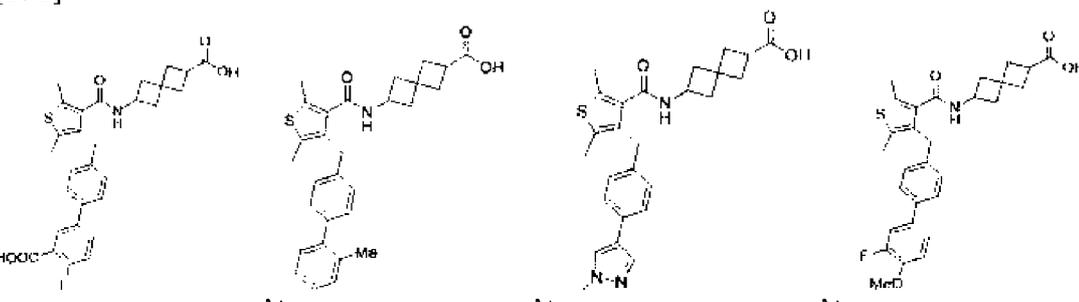
[149]



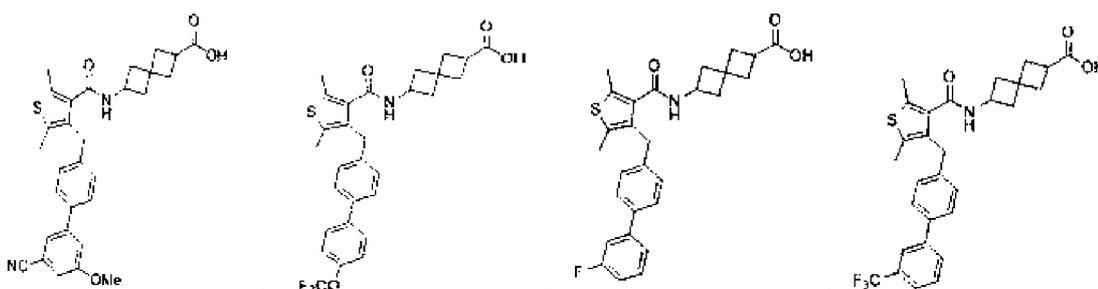
[150]



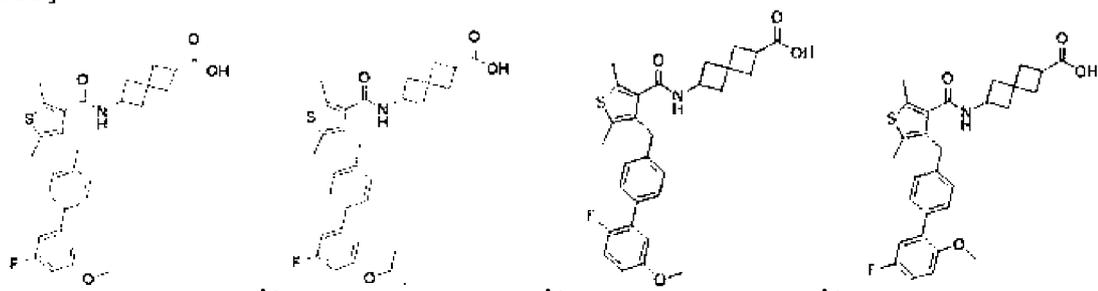
[151]



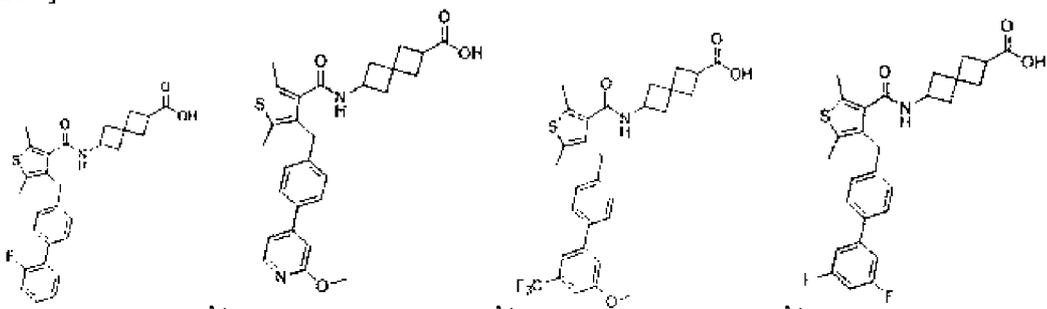
[152]



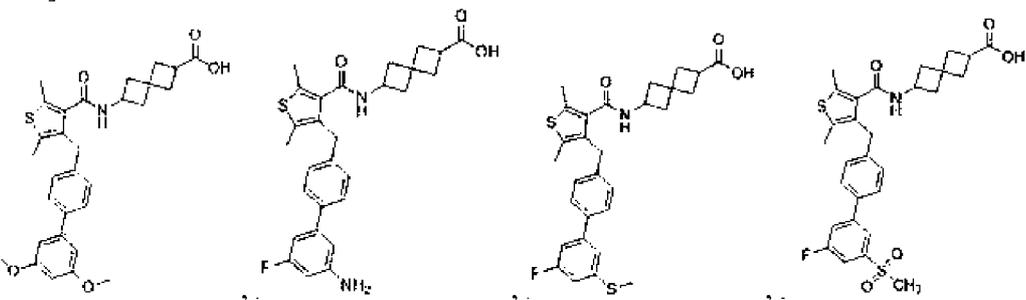
[153]



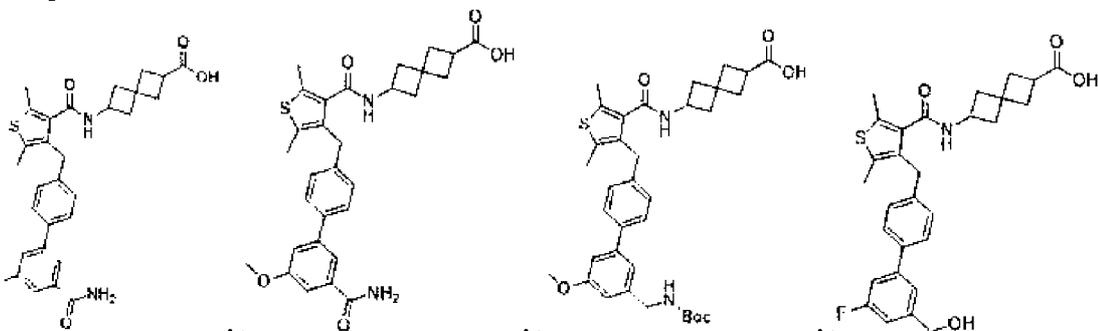
[154]



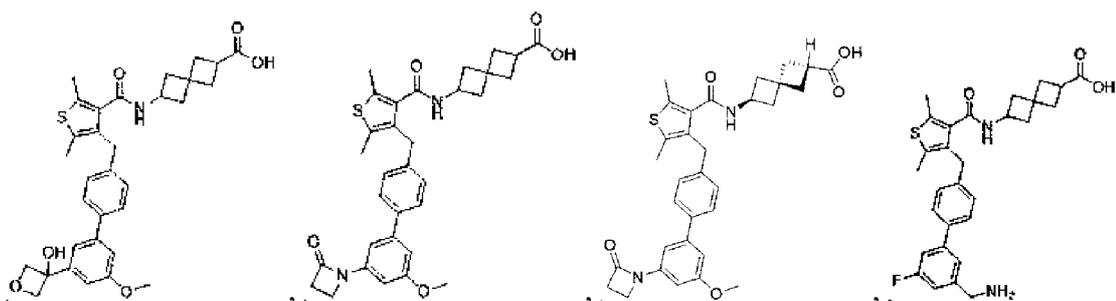
[155]



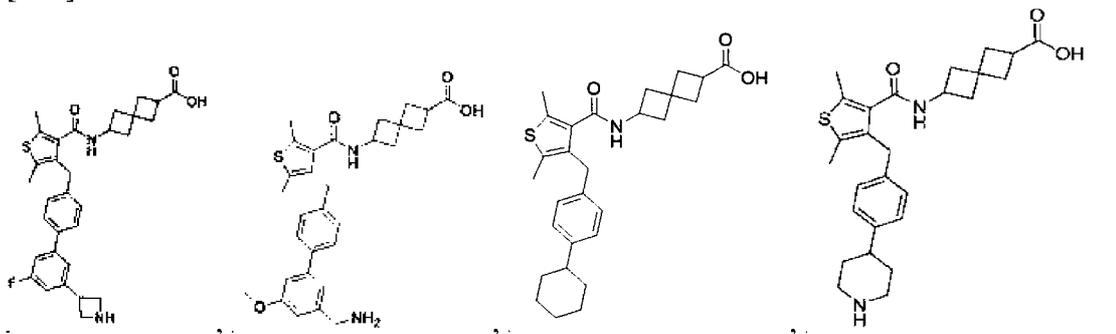
[156]



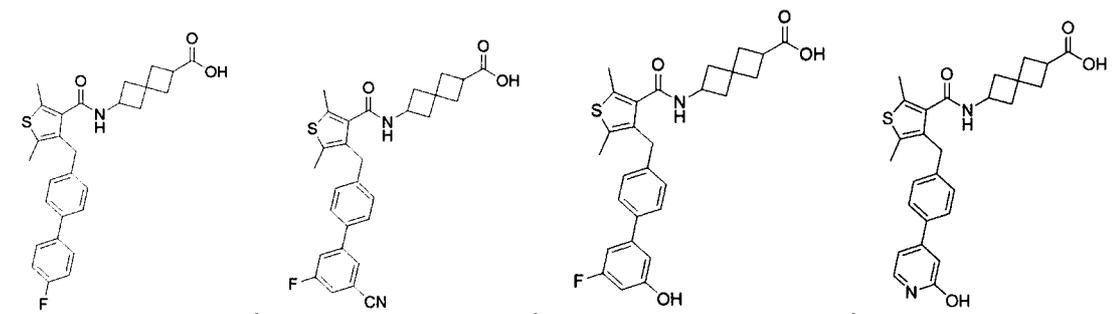
[157]



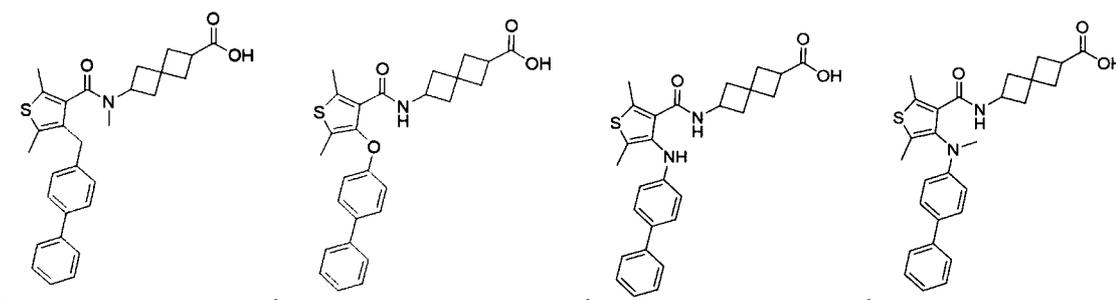
[158]



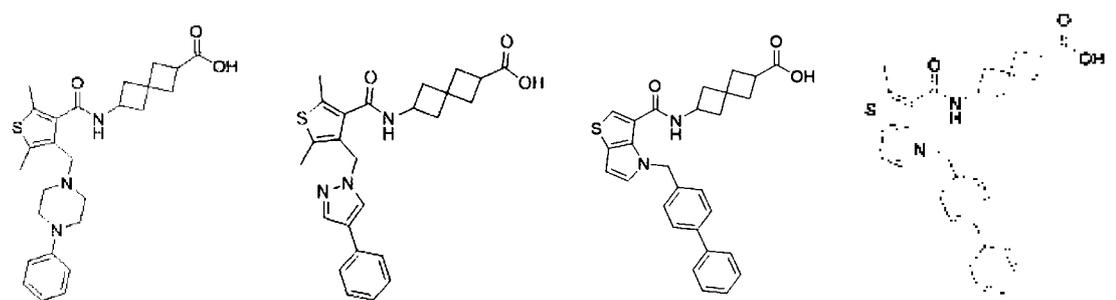
[159]



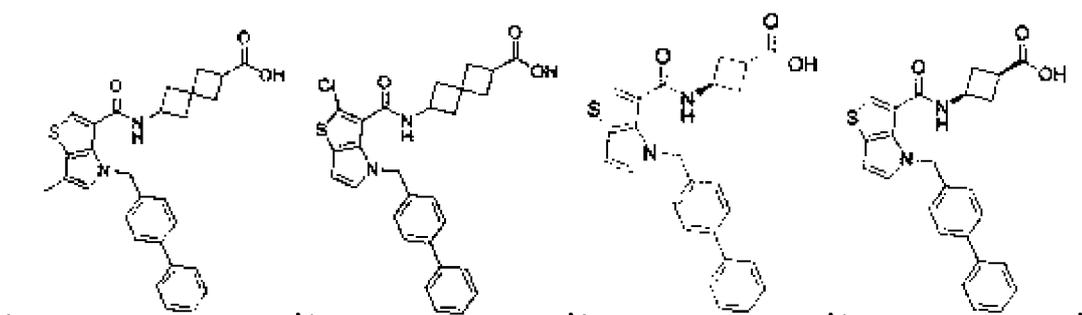
[160]



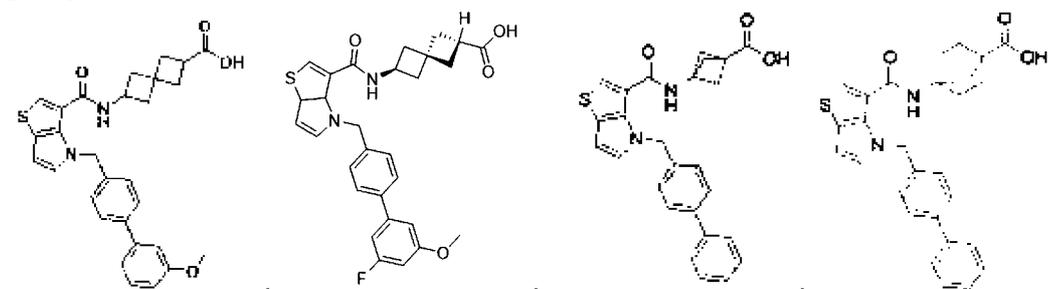
[161]



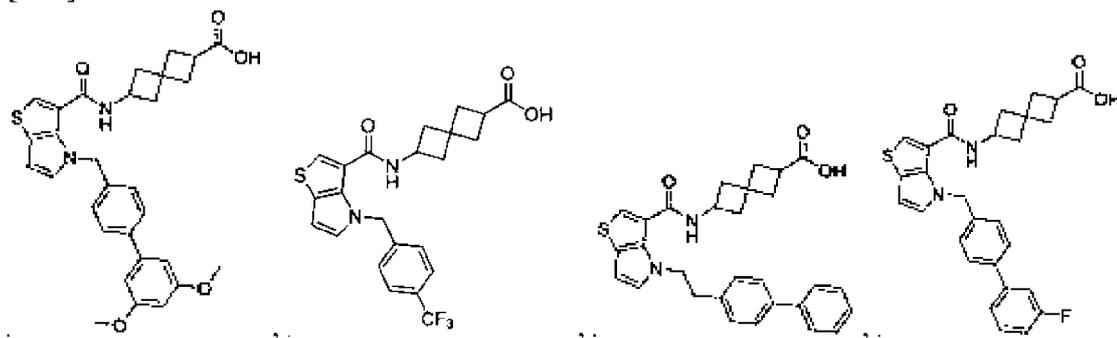
[162]



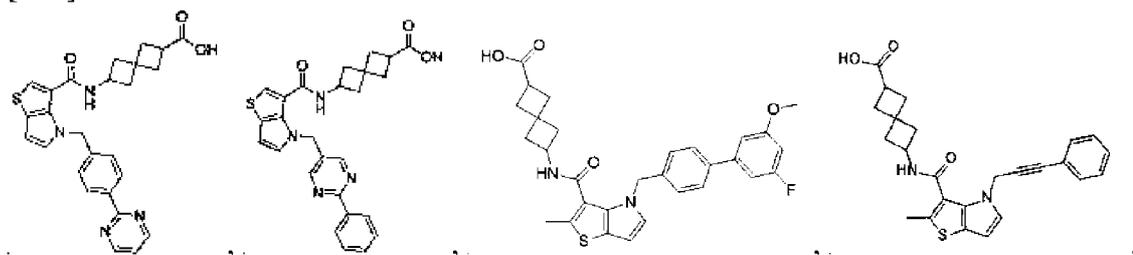
[163]



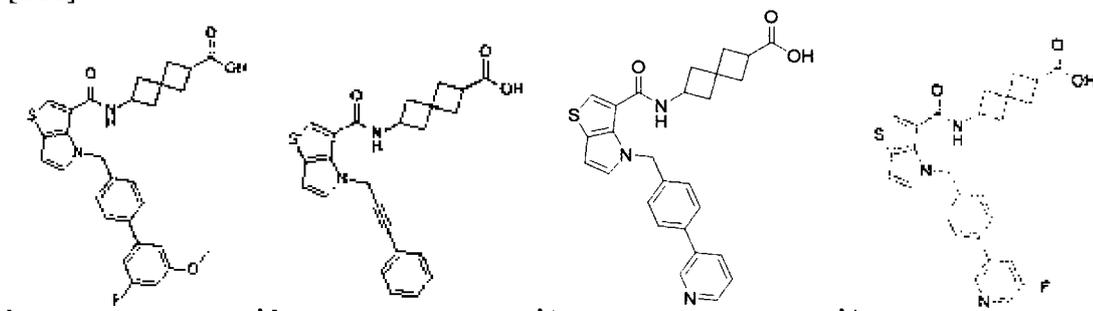
[164]



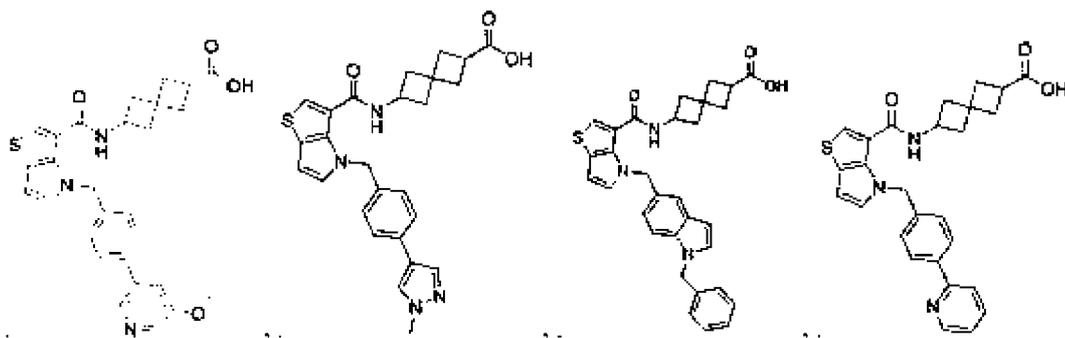
[165]



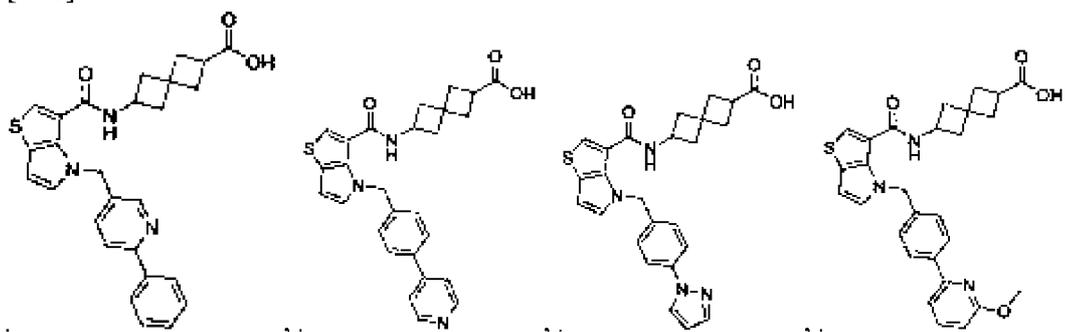
[166]



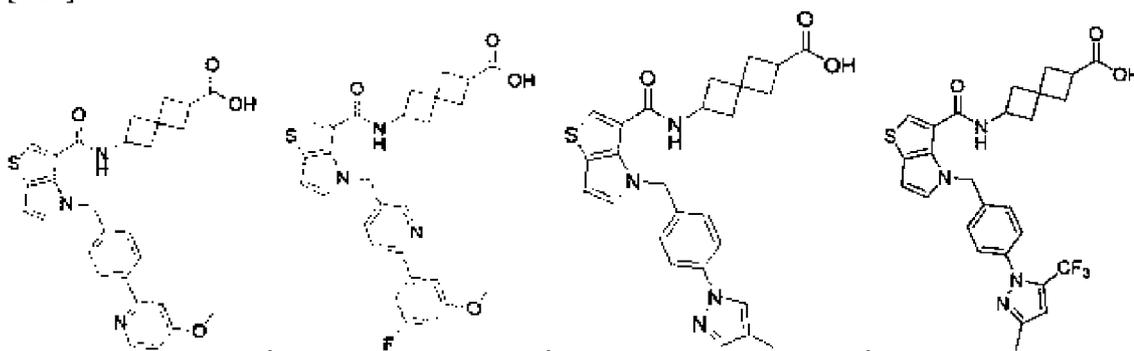
[167]



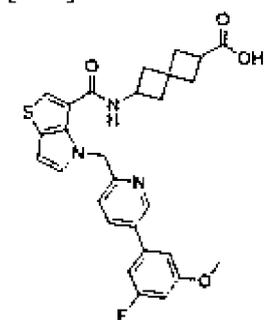
[168]



[169]

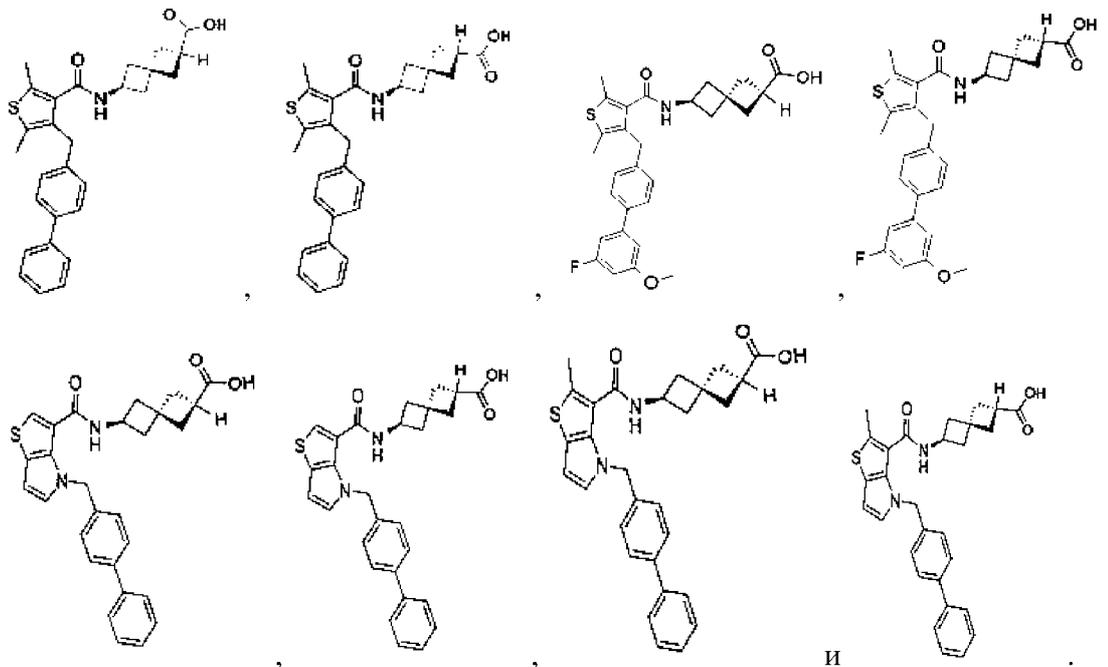


[170] и



[171] В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы I по настоящему изобретению может представлять собой соединение, выбранное из группы, включающей следующие соединения:

[172]



### [173] Определение

[174] Все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют значения, обычно понятные специалистам в данной области, и, если не указано иное, обычные способы измерения, способы получения, обычные ингредиенты или вещества используются на основе обычных методов, таких как фармакология, химия фармацевтического производства, масс-спектрометрия, ЯМР, ВЭЖХ, биохимия и тому подобное.

[175] Если не указано иное, в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения «или» и «и» означают «и/или». Термины «включать» и «включенный» являются открытыми и означают, что соединение, композиция или способ могут включать дополнительные свойства или ингредиенты в дополнение к перечисленным свойствам или ингредиентам.

[176] Знак «\*», указанный в конце связывающей группы остатка, указывает здесь положение, в котором он связывается с остатком соединения.

[177] В настоящем описании термин «галоген» может представлять собой F, Cl, Br или I.

[178] В настоящем описании, если не указано иное, термин «алкил» относится к углеводородному остатку с прямой или разветвленной цепью, который может быть незамещенным или замещенным. Алкил может представлять собой C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил. Примеры алкила могут включать, без ограничения, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутила, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пент-1-ил, пент-2-ил, пент-3-ил, 3-метилбут-1-ил, 3-метилбут-2-ил, 2-метилбут-2-ил, 2,2,2-триметилэт-1-ил, н-гексил, н-гептил и н-октил и все их возможные изомеры.

[179] В настоящем описании, если не указано иное, термин «алкокси» относится к углеводородному остатку с прямой или разветвленной цепью, который может быть незамещенным или замещенным, связанным кислородом. Алкокси может включать, без

ограничения, метокси, этокси, пропокси и бутокси или все их возможные изомеры, например, такие как изопропокси, изобутокси и трет-бутокси.

[180] В настоящем описании термин «циклоалкил» относится к насыщенному углеводородному кольцу, содержащему определенное количество атомов углерода в качестве элементов кольца (то есть  $C_3$ - $C_8$  циклоалкил относится к циклоалкильной группе, имеющей 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода в качестве элементов кольца). Циклоалкил может представлять собой  $C_3$ - $C_{15}$  циклоалкил,  $C_3$ - $C_{13}$  циклоалкил,  $C_3$ - $C_{11}$  циклоалкил,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкил,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил или  $C_3$ - $C_5$  циклоалкил, и циклоалкил, имеющий полициклическое углеводородное кольцо, может иметь два или более циклоалкилов, соединенных мостиком или конденсированных.

[181] В настоящем описании термин «циклоалкенил» относится к неароматическому ненасыщенному моноциклическому или полициклическому углеводородному кольцу, содержащему по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и содержащему указанное количество атомов углерода. Например, циклоалкенил включает циклопент-1-ен-1-ил, циклогекс-1-ен-1-ил, циклогекс-1,3-диен-1-ил и тому подобное, но этим не ограничивается.

[182] В настоящем описании термин «гидроксил» относится к группе -ОН.

[183] В настоящем описании термин «оксо» относится к заместителю, имеющему структуру =O, в котором имеется двойная связь между атомом и атомом кислорода.

[184] В настоящем описании термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, где по меньшей мере один атом водорода заменен атомом галогена. В некоторых вариантах осуществления 1, 2 или 3 атома водорода алкила могут быть заменены атомом галогена. В одном варианте осуществления атом водорода может быть заменен таким же атомом галогена (например, фтором) или может быть заменен комбинацией различных атомов галогена (например, фтора и хлора).

[185] В настоящем описании термин «галогеналкокси» относится к алкоксигруппе, где по меньшей мере один атом водорода заменен атомом галогена, и приведенное выше описание «галогеналкила» также применяется к «галогеналкокси».

[186] В настоящем описании термин «арил» относится к моноциклической или полициклической ароматической углеводородной группе. Арил имеет чередующуюся (резонансную) двойную связь между соседними атомами углерода, а также может включать форму, где два или более кольца просто присоединены друг к другу (боковые группы) или конденсированы. Арил может представлять собой, например,  $C_6$ - $C_{14}$  арил,  $C_6$ - $C_{10}$  арил или  $C_6$ - $C_9$  арил, и может включать, без ограничения, например, фенил, бифенил, нафтил, толуил, нафталенил, антраценил или все их возможные изомеры.

[187] В настоящем описании термин «гетероарил» относится к гетероциклической ароматической группе, содержащей по меньшей мере один гетероатом, выбранный из В, N, O, S, P(=O), Si и Р в качестве образующего кольцо атома. Гетероарил может также включать форму, где два или более кольца просто присоединены друг к другу (боковые группы) или конденсированы.

[188] В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарил может содержать 1-4 гетероатома, 1-3 гетероатома, 1 или 2 гетероатома или 1 гетероатом, выбранный из N, O и S. В одном варианте осуществления изобретения гетероарил может содержать 1-3 N, 1 или 2 N, или 1 N. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарил может содержать от 4 до 14, от 5 до 10 или от 5 до 6 кольцевых атомов.

[189] Примеры моноциклического гетероарила могут включать тиофенил, фуранил, пирролил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридилил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, триазинил и подобные группы, но этим не ограничивается. Примеры бициклического гетероарила могут включать индолил, изоиндолил, индазолил, индолизинил, бензотиофенил, бензофуранил, бензимидазолил, бензопиразолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензтиазолил, бензизотиазолил, бензтиадиазолил, бензтриазолил, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, пуринил, фталазинил, птеридинил, фуропиридинил, оксохромен, диоксоизоиндолин, имидазопиридинил, пирролопиридинил, пирролопиримидинил, пиразолопиридинил и подобные группы, но этим не ограничивается.

[190] В настоящем описании, если не указано иное, термин «гетероциклоалкил» относится к моноциклической или полициклической, насыщенной или частично ненасыщенной кольцевой системе, содержащей по меньшей мере один гетероатом, выбранный из B, N, O, S, P(=O), Si и P и имеющий указанное количество элементов в кольце (то есть 3-7-членный гетероциклоалкил относится к гетероциклоалкильной группе, имеющей 3, 4, 5, 6 или 7 элементов в кольце, включая гетероатомы). Полициклический гетероциклоалкил может иметь два или более гетероциклоалкилов, соединенных мостиком или конденсированных.

[191] В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклоалкил может содержать 1-4 гетероатома, 1-3 гетероатома, 1 или 2 гетероатома или 1 гетероатом, выбранный из N, O и S. В одном варианте осуществления изобретения гетероциклоалкил может содержать 1-3 N, 1 или 2 N, или 1 N. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклоалкил может содержать от 3 до 7, от 3 до 6, от 4 до 6, от 4 до 10 или от 4 до 14 кольцевых атомов.

[192] Например, гетероциклоалкил группа включает азиридилил, оксиранил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, пирролинил, дигидрофуранил, тетрагидрофуранил, дигидротиофенил, тетрагидротиофенил, сульфоланил, диоксоланил, имидазолинил, имидазолидинил, пиразолинил, пиразолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, изотиазолинил, изотиазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, изоксазолинил, изоксазолидинил, триазолинил, триазолидинил, тетразолинил, тетразолидинил, пиранил, дигидропиранил, тетрагидропиранил, тиопиранил, тетрагидротиопиранил, дигидротиопиранил, диоксанил, тетрагидротриазинил, гексагидротриазинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперидинил, дигидропиридинил, тетрагидропиридинил, пиперазинил, тетрагидропиримидинил, дигидропиримидинил,

дигидропиридазинил, тетрагидропиридазинил, тетрагидрооксазинил, гексагидроазепинил, пергидроазепинил, пергидрооксепинил, индолинил, изоиндолинил, дигидробензимидазолил, дигидробензофуранил, дигидробензоксазолил, дигидробензотиазолил, хроманил, изохроманил, азабицикло[2,2,1]гептанил, 3-азабицикло[3,2,1]гептанил, 7-азабицикло[4,1,0]-гептанил, 2,5-диазабицикло[2,2,1]гептанил, 2-окса-5-азабицикло[2,2,1]гептанил, тропанил, 2-окса-6-азаспиро[3,3]гептанил и их N-оксид, сульфон или сульфоксид, но этим не ограничивается.

[193] В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклоалкил включает азиридилил, оксирилил, азетидинил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиразолидинил, имидазолидинил, тиазолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, тиоморфолинил или морфолинил.

[194] В настоящем описании термин «замещенная» группа относится к группе, где один или несколько атомов водорода заменены одной или несколькими группами, не являющимися атомами водорода, при условии, что должны выполняться требования к валентности и в результате замещения должно образовываться химически стабильное соединение. В настоящем описании, если явно не указано «незамещенный», все заместители следует рассматривать как способные быть незамещенными или замещенными. Фрагмент «необязательно замещенный», упомянутый в настоящем документе без ограничения конкретного заместителя, включает фрагмент, незамещенный или замещенный каким-либо заместителем, и, например, включает фрагмент, замещенный галогеном, гидроксигруппой, циано, аминами,  $C_1-C_6$  алкилом,  $C_1-C_6$  алкокси,  $-NH-(C_1-C_6 \text{ алкил})$ ,  $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$ ,  $C_3-C_8$  циклоалкилом,  $C_6-C_{14}$  арилом, 4-14-членным гетероарилом или 4-14-членным гетероциклоалкилом. В одном варианте осуществления изобретения «необязательно замещенный» фрагмент включает фрагмент, замещенный галогеном, гидроксигруппой, циано, аминами,  $C_1-C_6$  алкилом,  $C_1-C_6$  алкокси,  $-NH-(C_1-C_6 \text{ алкил})$  или  $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$ .

[195] В настоящем описании, когда упоминается комбинация заместителей, такая как одна группа, например, арилалкил, циклоалкилалкил или тому подобное, последняя упомянутая группа содержит атом, присоединенный к концу молекулы.

[196] В настоящем описании, числовой диапазон, указанный с использованием термина «до», относится к диапазону, включающему числовые значения, описанные до и после термина «до», в качестве нижнего предела и верхнего предела, соответственно.

[197] В настоящем описании термин «солюват» может относиться к соединению по настоящему изобретению или его соли, содержащему стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, связанного нековалентными межмолекулярными силами. Предпочтительными растворителями для этого могут быть любые растворители, которые являются летучими, нетоксичными и/или пригодными для введения человеку.

[198] В настоящем описании термин «стереоизомер» может относиться к соединению по настоящему изобретению или его соли, которое имеет ту же химическую

формулу или молекулярную формулу, но отличается оптически или стерически, и может, в частности, представлять собой диастереомер, энантиомер или геометрический изомер.

[199] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение по настоящему изобретению может быть в виде рацемата, отдельного энантиомера, смеси энантиомеров, отдельного диастереомера, смеси диастереомеров и тому подобное, содержащих один или несколько асимметрических центров. В одном варианте осуществления изобретения из-за ограниченного вращения или природы асимметричного центра соединение по настоящему изобретению может быть в форме энантиомера или диастереомера.

[200] Когда в соединении по настоящему изобретению присутствуют два или более асимметричных центра, может существовать несколько диастереомеров и энантиомеров с описанными в настоящем документе химическими структурами, и все чистые изомеры, разделенные изомеры, частично чистые изомеры, рацемические смеси или тому подобное, все они подпадают под объем настоящего изобретения.

[201] Очистку изомеров и разделение смеси изомеров можно осуществить стандартными методами, известными в данной области. Например, смесь диастереомеров можно разделить на соответствующие диастереомеры хроматографическим способом или кристаллизацией, а рацемат можно разделить на соответствующие энантиомеры разделением или хроматографическим процессом на хиральной фазе.

[202] Кроме того, когда соединение по настоящему изобретению содержит группу, способную к таутомерии, все таутомерные формы включены в объем настоящего изобретения. Например, 2-гидроксипиридин может включать 2-пиридон, и все такие изомерные формы включены в настоящее изобретение.

[203] Как используется в настоящем изобретении, «фармацевтически приемлемая соль» может включать соли кислот или оснований исходного соединения и может включать соли неорганических кислот или органических кислот основных остатков, таких как амины, щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты и тому подобное, но этим не ограничивается.

[204] Например, фармацевтически приемлемая соль соединения по настоящему изобретению может быть образована из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований, включая неорганические основания и органические основания. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль по настоящему изобретению включает соль присоединения неорганического основания, такую как соль лития, соль натрия, соль калия, соль магния, соль кальция, соль алюминия, соль аммония, соль меди, соль трехвалентного железа, соль двухвалентного железа, соль марганца, соль цинка и тому подобное. В одном варианте осуществления изобретения фармацевтически приемлемая соль по настоящему изобретению может включать соль присоединения органического основания, такую как соль, полученная из аргинина, бетаина, кофеина, холина, N, N-дибензилэтилендиамин, диэтиламина, 2-диэтиламиноэтанола, 2-диметиламиноэтанола, этаноламина, этилендиамин, N-этилморфолин, N-

этилпиперидина, глюкамина, глюкозамина, гистидина, изопропиламина, лизина, метилглюкамина, морфолина, пиперазина, пиперидина, полиаминовой смолы, прокаина, пурина, теобромина, триэтиламина, триметиламина, трипропиламина, дициклогексиламина, трис(гидроксиэтил)метиламина и тому подобное.

[205] Кроме того, соединение по настоящему изобретению может быть использовано в виде фармацевтически приемлемой соли, полученной из неорганической кислоты или органической кислоты, и, например, соль может быть солью, полученной из хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, азотной кислоты, уксусной кислоты, гликолевой кислоты, молочной кислоты, пировиноградной кислоты, малоновой кислоты, янтарной кислоты, глутаровой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты, миндальной кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты, аскорбиновой кислоты, пальмитиновой кислоты, малеиновой кислоты, гидроксималеиновой кислоты, бензойной кислоты, гидроксibenзойной кислоты, фенилуксусной кислоты, коричной кислоты, салициловой кислоты, метансульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, толуолсульфоновой кислоты или тому подобное.

[206] Фармацевтически приемлемая соль соединения может быть получена, например, путем растворения соединения формулы I в смешиваемом с водой органическом растворителе, таком как ацетон, метанол, этанол, ацетонитрил или тому подобное, и добавление избытка органической кислоты или добавление водного раствора неорганической кислоты с последующим осаждением или кристаллизацией. Затем, после выпаривания из этой смеси растворителя или избытка кислоты, ее можно приготовить путем высушивания с получением аддитивной соли или путем отсасывания осажденной соли.

[207] С другой стороны, форма соли присоединения кислоты по настоящему изобретению может быть легко преобразована в форму свободного основания путем обработки подходящим основанием, а форма соли присоединения основания может быть легко преобразована в форму свободной кислоты путем обработки подходящей кислотой.

[208]

[209] **Общий способ получения соединения**

[210] С другой стороны, соединение может быть получено с помощью химических модификаций, хорошо известных специалистам в области органической/фармацевтической химии, в соответствии со способом, представленным ниже.

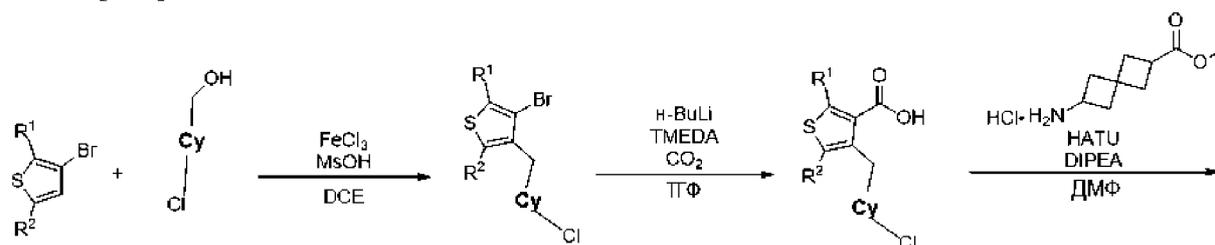
[211] Следующая общая Реакционная схема представляет собой общую иллюстрацию характерного способа получения соединения формулы I. Специалист в данной области сможет легко получить соединение формулы I путем надлежащего выбора исходных продуктов, температуры реакции, условий реакции, катализатора, растворителя, способа обработки и тому подобное, подходящих для желаемой цели, основанных на способе получения, конкретно описанном в примерах настоящего документа.

[212] Например, соединение формулы I, имеющее тиофеновое кольцо, можно

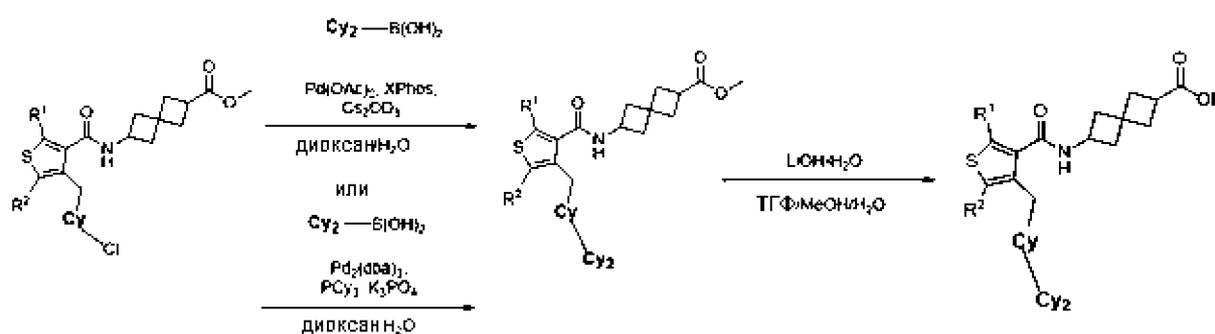
получить в соответствии с реакционными схемами 1-5, приведенными далее:

[213] [Реакционная схема 1]

[214]

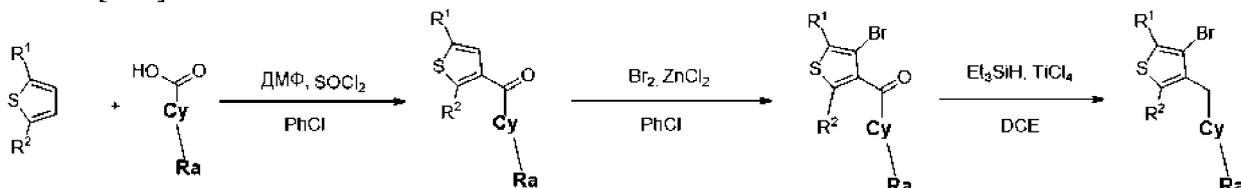


[215]

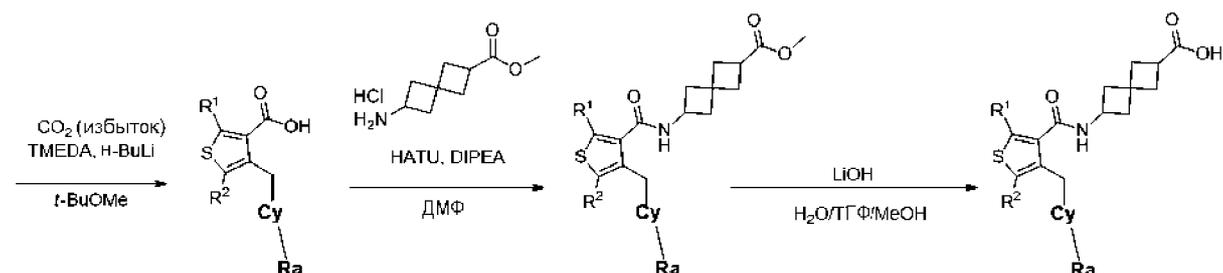


[216] [Реакционная схема 2]

[217]

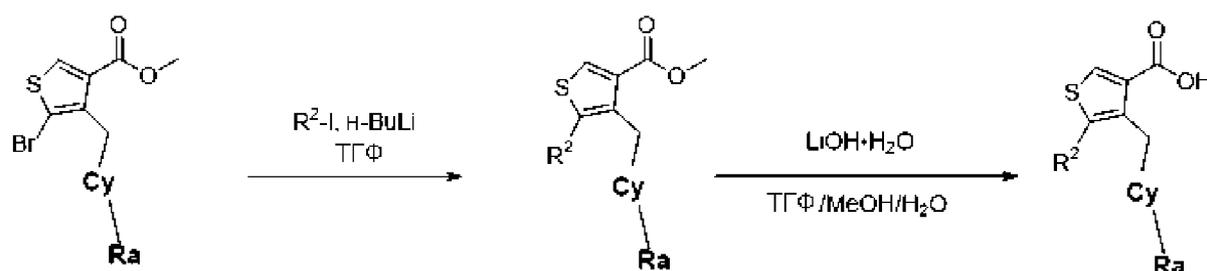


[218]

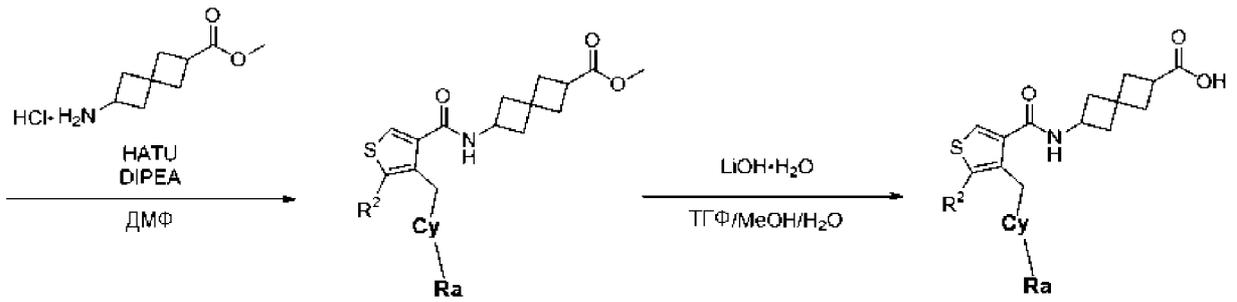


[219] [Реакционная схема 3]

[220]

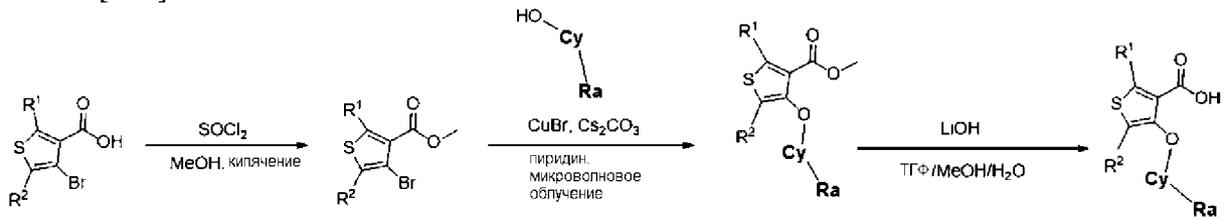


[221]

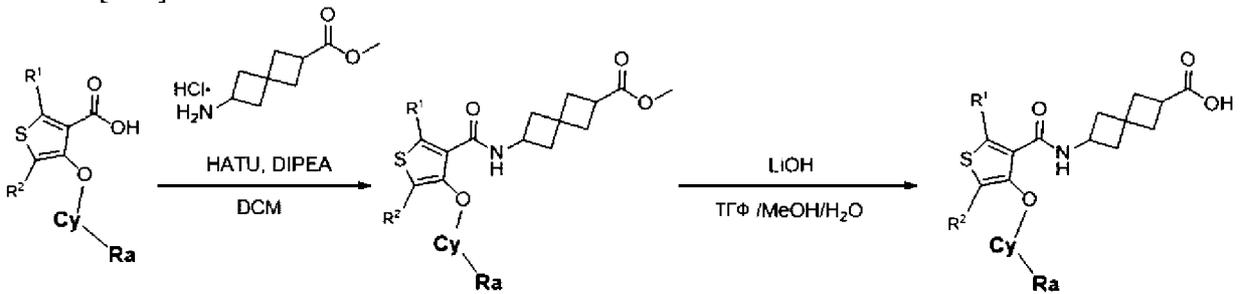


[222] [Реакционная схема 4]

[223]

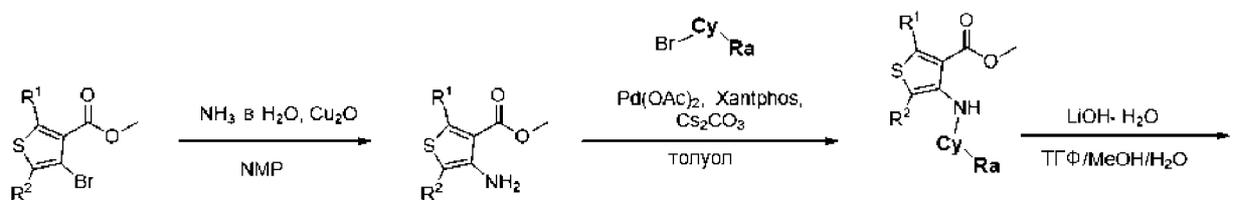


[224]

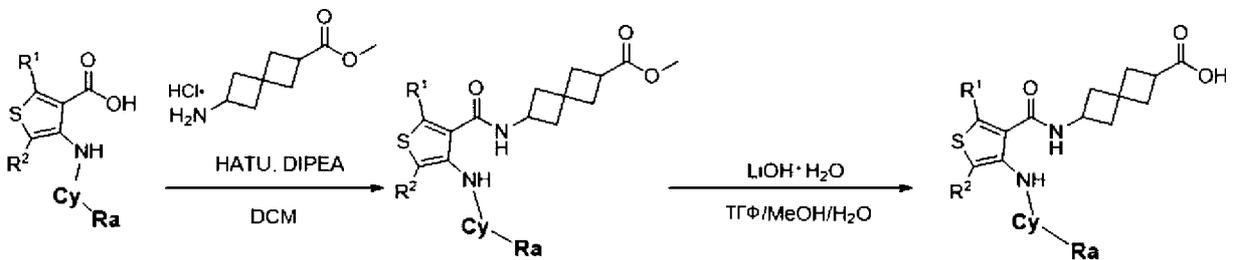


[225] [Реакционная схема 5]

[226]



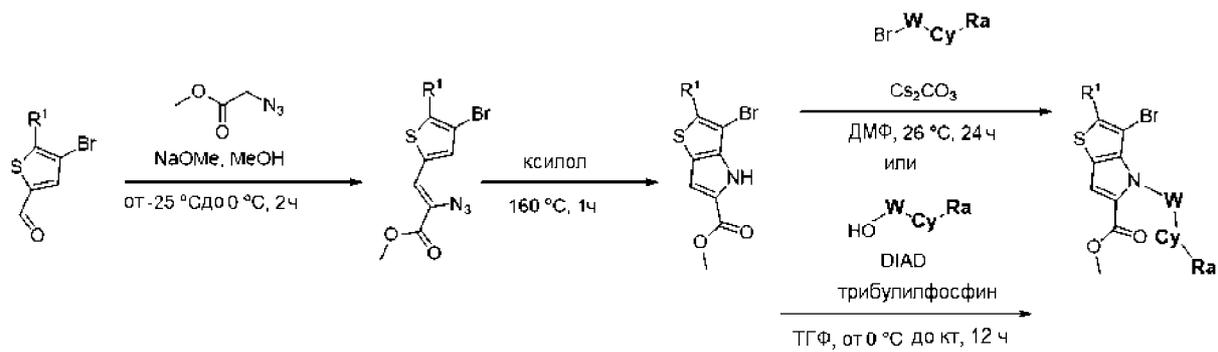
[227]



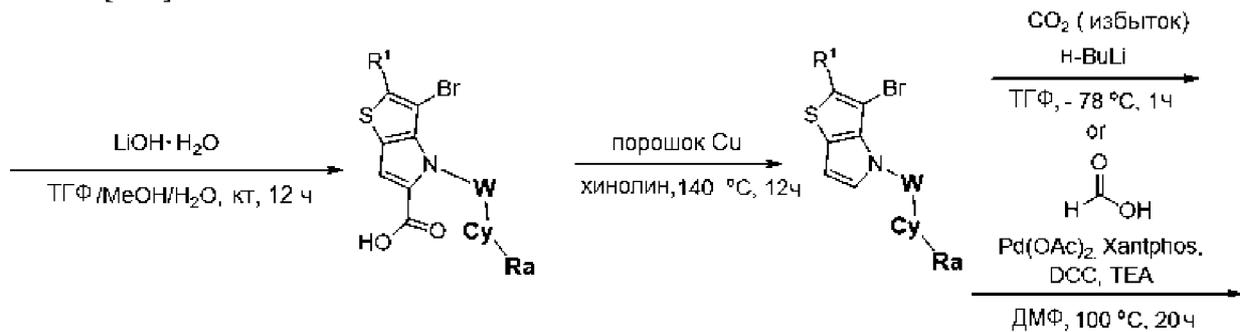
[228] Например, соединение формулы I, имеющее конденсированное кольцо 4Н-тиено[3,2-*b*]пиррола, может быть получено в соответствии с реакционной схемой 6 ниже:

[229] [Реакционная схема 6]

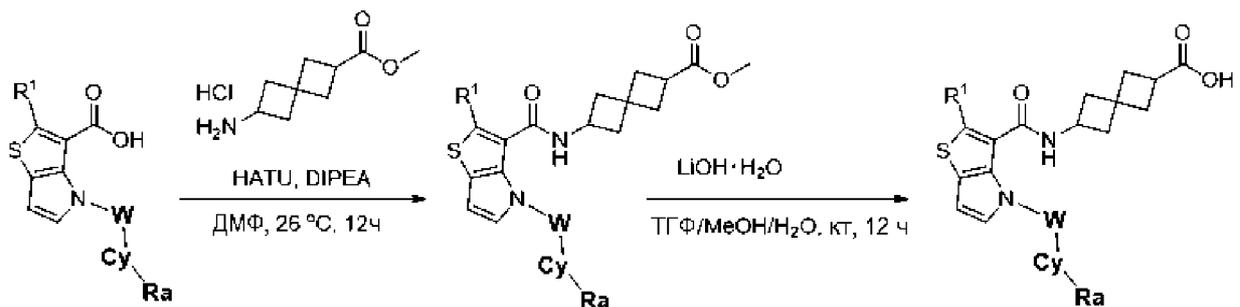
[230]



[231]



[232]



[233] При получении соединений согласно реакционным схемам 1-6, приведенным выше, соединения, в которых различные кольцевые структуры связаны амидной связью, могут быть получены с использованием подходящего амино-циклоалкил-карбоксилатного соединения, такого как метил 3-аминоциклобутан-1-карбоксилат, метил 3-аминобицикло[1,1,1]пентан-1-карбоксилат, метил 4-аминобицикло[1,1,1]октан-1-карбоксилат и тому подобное вместо метил 3-аминобицикло[1,1,1]пентан-1-карбоксилат гидрохлорид.

[234]

[235] **Медицинское применение, фармацевтическая композиция, способ введения**

[236] В другом аспекте предложена фармацевтическая композиция для профилактики или лечения заболевания, связанного со сверхэкспрессией простагландина E<sub>2</sub> и/или сверхэкспрессией рецептора простагландина E<sub>2</sub>, содержащая соединение, представленное формулой I, IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IB-1, IB-2, IB-3, IB-4, IB-5, IB-6, IB-7 или IB-8 указанной выше, его сольват, стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

[237] В настоящем описании термин «предупреждать» или «предупреждение» относится к предупреждению заболевания, например, предупреждению заболевания, состояния или расстройства у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или расстройству, но еще не испытал или наличие патологии или признаков заболевания.

[238] В настоящем описании термин «лечить» или «лечение» относится к ингибированию заболевания, например, ингибированию заболевания, состояния или расстройства у субъекта, который испытывает или проявляет патологию или признаки заболевания, состояния или расстройства, то есть предупреждение дальнейшего развития патологии и/или признаков или улучшение состояния при заболевании, например, улучшение течения заболевания, состояния или расстройства у субъекта, который испытывает или проявляет патологию или признаки заболевания, состояния или расстройства, то есть патологии и/или признаков, например, снижения тяжести заболевания..

[239] «Заболевание, связанное со сверхэкспрессией простагландина  $E_2$  и/или сверхэкспрессией рецептора простагландина  $E_2$ », которое представляет собой заболевание, которое следует предотвращать или лечить с помощью фармацевтической композиции, представляет собой заболевание, тесно связанное с активностью простагландина  $E_2$ , и может относиться к заболеванию, при котором эффективный терапевтический эффект может быть достигнут за счет антагонистического действия на простагландин  $E_2$  или рецептор простагландина  $E_2$ . Заболевание, связанное со сверхэкспрессией простагландина  $E_2$  и/или сверхэкспрессией рецептора простагландина  $E_2$ , может быть заболеванием, вызванным сверхэкспрессией или сверхактивацией простагландина  $E_2$  и/или рецептора простагландина  $E_2$ . Заболевание, связанное со сверхэкспрессией простагландина  $E_2$  и/или сверхэкспрессией рецептора простагландина  $E_2$ , может представлять собой, например, рак, нейродегенеративное заболевание, или воспалительное заболевание или тому подобное. Рак может представлять собой, например, плоскоклеточный рак, базальноклеточный рак, глиобластому, рак костей, рак желудка, рак почки, рак легких, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак яичников, рак эндометрия, рак шейки матки, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, почечно-клеточный рак, рак пищевода, рак поджелудочной железы, рак головного мозга, рак желудочно-кишечного тракта, рак печени, лейкемию, лимфому, меланому, множественную миелому, остеосаркому, колоректальный рак, холангиокарциному, хориокарциному, рак ротовой полости, нейробластому, рак кожи, рак яичка, опухоль стромы, опухоль зародышевых клеток или рак щитовидной железы, но этим не ограничивается. Нейродегенеративное заболевание может представлять собой эпилепсию, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз или черепно-мозговую травму, но этим не ограничивается. Воспалительное заболевание может представлять собой отек, аллергию, астму, конъюнктивит, пародонтит, ринит, средний отит, фаринголарингит, тонзиллит,

пневмонию, язву желудка, гастрит, болезнь Крона, колит, геморрой, подагру, болезнь Бехтерева, ревматизм, волчанку, фибромиалгию, псориатический артрит, остеоартрит, ревматоидный артрит, периартрит плеча, тендинит, теносиновит, миозит, гепатит, цистит, нефрит, синдром Шегрена или рассеянный склероз, но этим не ограничивается.

[240] При лечении рака соединение по настоящему изобретению можно использовать отдельно или в комбинации с другими противоопухолевыми средствами, например, лучевой терапией, анти-CTLA4 антителами (например, ипилимумаб), анти-PD-L1 антителами (например, атезолизумаб, авелумаб), анти-PD-1 антителами (например, ниволумаб, пембролизумаб) или цитотоксическими агентами (например, алкилирующие агенты, такие как цисплатин, дакарбазин и хлорамбуцил; антиметаболиты, такие как метотрексат, флударабин и гемцитабин; агенты против микротрубочек, такие как винбластин и паклитаксел, ингибиторы топоизомеразы, такие как топотекан и доксорубицин) и тому подобное.

[241] Согласно одному варианту осуществления соединение, представленное формулой I, IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IB-1, IB-2, IB-3, IB-4, IB-5, IB-6, IB-7 или IB-8 проявляют эффективную ингибирующую активность в отношении рецептора простагландина E<sub>2</sub>, например, EP<sub>2</sub> и/или EP<sub>4</sub>, и могут оказывать терапевтическое действие, регулируя активность простагландина E<sub>2</sub> посредством антагонистического действия в отношении рецептора простагландина E<sub>2</sub>, как описано выше. Следовательно, соединение, представленное формулой I, IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IB-1, IB-2, IB-3, IB-4, IB-5, IB-6, IB-7 или IB-8, его сольват, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль могут быть использованы для лечения заболевания, связанного со сверхэкспрессией простагландина E<sub>2</sub> и/или сверхэкспрессией рецептора простагландина E<sub>2</sub>.

[242] В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция может содержать обычные фармацевтически приемлемые носители, эксципиенты или добавки. Фармацевтическая композиция может быть составлена в соответствии с обычным способом и может быть приготовлена в виде различных пероральных лекарственных форм, таких как таблетки, пилюли, порошки, капсулы, сиропы, эмульсии, микроэмульсии или парентеральные лекарственные формы, такие как внутримышечные, внутривенные или подкожные лекарственные формы.

[243] Когда фармацевтическую композицию готовят в форме перорального препарата, примеры используемых добавок или носителей могут включать целлюлозу, силикат кальция, кукурузный крахмал, лактозу, сахарозу, декстрозу, фосфат кальция, стеариновую кислоту, стеарат магния, стеарат кальция, желатин, тальк, поверхностно-активное вещество, суспендирующий агент, эмульгатор, разбавитель и тому подобное. Когда фармацевтическую композицию по настоящему изобретению готовят в форме инъекции, добавка или носитель может включать воду, физиологический раствор, водный раствор глюкозы, аналогичный водный раствор сахара, спирт, гликоль, эфир (например, полиэтиленгликоль 400), масло, жирную кислоту, сложный эфир жирной кислоты, глицерид, поверхностно-активное вещество, суспендирующий агент, эмульгатор и тому

подобное.

[244] Дозировка фармацевтической композиции представляет собой количество, эффективное для лечения или профилактики субъекта или пациента, и ее можно вводить перорально или парентерально по желанию. Его можно вводить в виде одной или нескольких разделенных доз в количестве от 0,01 до 1000 мг, более конкретно, от 0,1 до 300 мг на кг массы тела ежедневно в расчете на активный ингредиент при пероральном введении или в количестве от 0,01 до 100 мг, более конкретно, от 0,1 до 50 мг на кг массы тела в день в расчете на активный ингредиент при парентеральном введении. Дозу, которую следует вводить конкретному субъекту или пациенту, следует определять с учетом нескольких взаимосвязанных факторов, таких как масса тела, возраст, пол, состояние здоровья пациента, диета, время введения, способ введения, тяжесть заболевания и тому подобное, и следует понимать, что специалист может соответствующим образом увеличить или уменьшить его. Вышеупомянутая дозировка никоим образом не предназначена для ограничения объема настоящего изобретения. Врач или ветеринар с обычной квалификацией в данной области могут легко определить и прописать необходимое эффективное количество фармацевтической композиции. Например, с точки зрения врача или ветеринара доза соединения по настоящему изобретению, используемая в фармацевтической композиции, может начинаться с более низкого уровня, чем требуется для достижения желаемого терапевтического эффекта, и может постепенно увеличиваться до тех пор, пока не будет достигнут желаемый эффект.

[245] В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция включает в свой объем фармацевтическую композицию, содержащую в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений согласно одному варианту осуществления, отдельно или в комбинации с фармацевтическим носителем. Термин «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» относится к количеству, достаточному для получения благоприятного или желаемого клинического результата, например, к количеству, достаточному для облегчения, улучшения, стабилизации, ремиссии, замедления или задержки прогрессирования заболевания.

[246] Необязательно, соединение согласно одному варианту осуществления можно вводить отдельно, в комбинации с соединением согласно другому варианту осуществления или одновременно, отдельно или последовательно в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими агентами, например, противораковым агентом или другими фармацевтически активными веществами. Противораковый агент включает, например, противораковый агент, агент против ангиогенеза, противовоспалительный агент, иммунодепрессант и тому подобное, и может быть, например, иммунным противораковым агентом, включая известный ингибитор контрольной точки иммунного ответа, такой как CTLA-4, PD-1, PD-L1 и тому подобное.

[247] В другом аспекте предложен способ профилактики или лечения заболевания, связанного со сверхэкспрессией простагландина E<sub>2</sub> и/или сверхэкспрессией рецептора

простагландина E<sub>2</sub>, включающий введение субъекту соединения, представленного формулами I, IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IB-1, IB-2, IB-3, IB-4, IB-5, IB-6, IB-7 или IB-8, его сольвата, стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтическая композиция.

[248] Среди терминов или элементов, упомянутых в описании способа, те же самые, что уже упоминались, являются такими, как описано выше.

[249] Введение может быть пероральным или парентеральным введением. Его можно вводить в виде одной или нескольких разделенных доз в количестве от 0,01 до 1000 мг, более конкретно, от 0,1 до 300 мг на кг массы тела ежедневно в расчете на активный ингредиент при пероральном введении или в количестве от 0,01 до 100 мг, более конкретно, от 0,1 до 50 мг на кг массы тела в день в расчете на активный ингредиент при парентеральном введении. Дозу, которую следует вводить конкретному субъекту или пациенту, следует определять с учетом нескольких взаимосвязанных факторов, таких как масса тела, возраст, пол, состояние здоровья пациента, питание, время введения, способ введения, тяжесть заболевания и тому подобное, и специалист может соответствующим образом ее увеличить или уменьшить.

[250] В настоящем описании термин «субъект» относится к субъекту, нуждающемуся в лечении или профилактике заболевания, и, более конкретно, означает млекопитающее, такое как человек или примат, не являющийся человеком, мышь, собака, кошка, лошадь, и корова.

[251] В другом аспекте предложено медицинское применение соединения, представленного формулой I, IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IB-1, IB-2, IB-3, IB-4, IB-5, IB-6, IB-7 или IB-8, его сольват, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль для предупреждения или лечения заболевания, связанного со сверхэкспрессией простагландина E<sub>2</sub> и/или сверхэкспрессией рецептора простагландина E<sub>2</sub>; или применение соединения, представленного формулой I, IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IB-1, IB-2, IB-3, IB-4, IB-5, IB-6, IB-7 или IB-8, его сольвата, стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли при изготовлении терапевтического агента для лечения заболевания, связанного со сверхэкспрессией простагландина E<sub>2</sub> и/или сверхэкспрессией рецептора простагландина E<sub>2</sub>. Среди терминов или элементов, упомянутых в описании способа или применения, те же самые, что уже упоминались, являются такими, как описано выше.

### **ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[252] Соединение, его сольват, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с одним аспектом обладают эффективной ингибирующей активностью в отношении рецептора простагландина E<sub>2</sub>, например, EP<sub>2</sub> и/или EP<sub>4</sub>.

[253] Таким образом, соединение, его сольват, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с одним аспектом могут быть использованы в качестве активного ингредиента фармацевтической композиции для профилактики или лечения заболевания, связанного со сверхэкспрессией простагландина E<sub>2</sub> и/или сверхэкспрессией рецептора простагландина E<sub>2</sub>, например, рака, нейродегенеративного заболевания или

воспалительного заболевания..

### СПОСОБ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

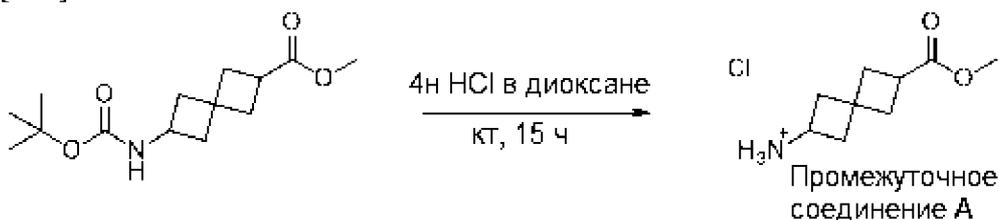
[254] Далее настоящее изобретение подробно описано посредством примеров. Однако следующие примеры являются просто иллюстрацией настоящего изобретения, и содержание настоящего изобретения следующими далее примерами не ограничивается.

[255]

[256] [Препаративный пример]

[257] **Препаративный пример 1: метил 6-аминоспиро[3,3]гептан-2-карбоксилат гидрохлорид**

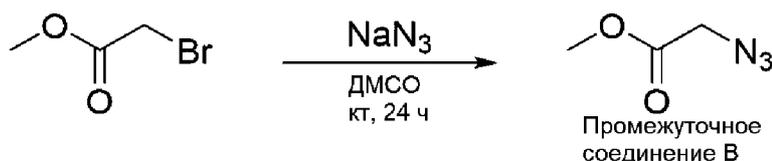
[258]



[259] Метил 6-((трет-бутоксикарбонил)амино)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилат (10 г, 37,1 ммоль) добавляли к раствору 4н HCl в диоксане, перемешивали в течение 15 часов и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт промывали диэтиловым эфиром (100 мл) и сушили с получением промежуточного соединения А (7,32 г, выход 96%) в виде твердого вещества белого цвета. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,09 (шир. с, 2H), 3,58 (с, 3H), 3,03 (п, J=8,4 Гц, 1H), 2,43-2,31 (м, 1H), 2,28-1,95 (м, 6H).

[260] **Препаративный пример 2: метил 2-азидо ацетат**

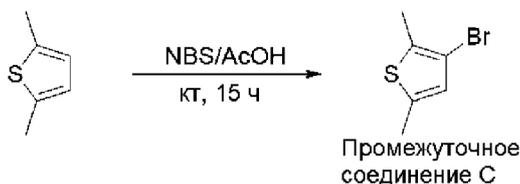
[261]



[262] К раствору метил 2-бромацетата (7,65 г, 50,0 ммоль) в ДМСО (0,5 М) добавляли NaN<sub>3</sub> (4,88 г, 75,0 ммоль) и перемешивали в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали дистиллированной водой. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и затем концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения В (4,09 г, выход 75%) в виде бесцветной жидкости. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 3,91 (с, 2H), 3,83 (с, 3H).

[263] **Препаративный пример 3: 3-бром-2,5-диметилтиофен**

[264]

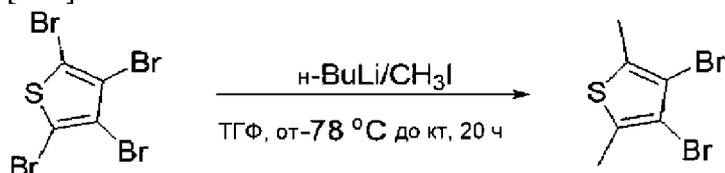


[265] К раствору 2,5-диметилтиофена (11,2 г, 100 ммоль) в уксусной кислоте (0,2 М) добавляли NBS (17,8 г, 100 ммоль) и перемешивали в течение 15 часов. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли диэтиловым эфиром и затем промывали дистиллированной водой, раствором бикарбоната натрия и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии с получением промежуточного соединения С (8,80 г, выход 46%) в виде бесцветной жидкости.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  6,60-6,56 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).

[266] **Препаративный пример 4: метил 4-бром-2,5 диметилтиофен-3-карбоксилат**

[267] Стадия 1: Синтез 3,4-дибром-2,5-диметилтиофена

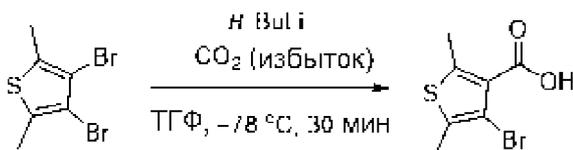
[268]



[269] К раствору тетрабромтиофена (8,0 г, 20,0 ммоль, 1,0 эквив.) в ТГФ (60 мл, 0,3 М), при температуре  $-78^\circ\text{C}$  добавляли  $n\text{-BuLi}$  (2,0 М в циклогексане, 25,0 мл, 50,0 ммоль, 2,5 эквив.) и перемешивали при температуре  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1 часа. Добавляли йодметан (3,8 мл, 60,0 ммоль, 3,0 эквив.) и затем перемешивали в течение 20 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь добавляли в насыщенный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Органический слой сушили над  $\text{MgSO}_4$  и затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии с получением 3,4-дибром-2,5-диметилтиофена (4,9 г, выход 90%).

[270] Стадия 2: Синтез 4-бром-2,5-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты

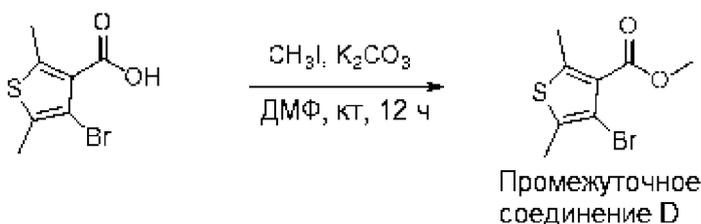
[271]



[272] К раствору 3,4-дибром-2,5-диметилтиофена (4,9 г, 18,1 ммоль, 1,0 эквив.) в ТГФ (60 мл) при температуре  $-78^\circ\text{C}$  добавляли  $n\text{-BuLi}$  (2,0 М в циклогексане, 8,2 мл, 0,9 эквив.) и перемешивали при температуре  $-78^\circ\text{C}$  в течение 30 минут. Добавляли избыток сухого льда и затем перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь добавляли к 1н  $\text{NaOH}$  и экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$ , и водный слой подкисляли 1н раствором  $\text{HCl}$ . Образовавшийся остаток удаляли фильтрацией, промывали дистиллированной водой и затем сушили с получением 4-бром-2,5-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты (3,3 г, выход 77%).

[273] Стадия 3: Синтез метил 4-бром-2,5 диметилтиофен-3-карбоксилат

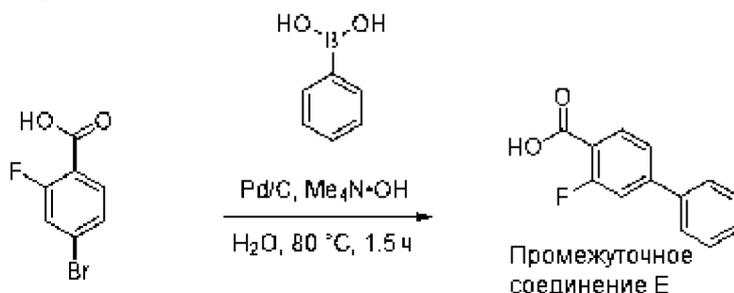
[274]



[275] К раствору 4-бром-2,5-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты (2,64 г, 11,2 ммоль, 1,0 эквив.) и  $K_2CO_3$  (3,1 г, 22,4 ммоль, 2,0 эквив.) в ДМФ (15 мл) добавляли йодметан (1,4 мл, 22,4 ммоль, 2,0 эквив.) и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь добавляли в дистиллированную воду и экстрагировали DCM. Органический слой сушили над  $MgSO_4$  и затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии с получением промежуточного соединения D (2,55 г, выход 91%).

[276] **Препаративный пример 5: 3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота**

[277]

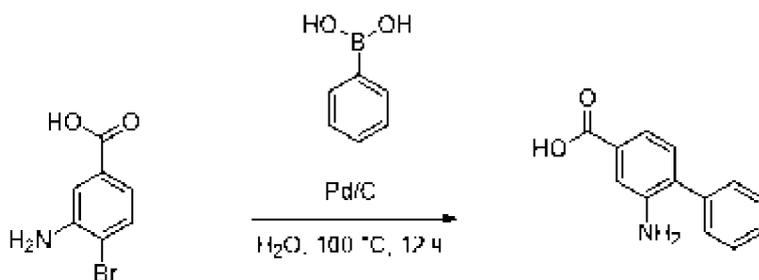


[278] К 1,0 г фенолбороновой кислоты (8,20 ммоль, 1,0 эквив.) и 1,80 г 4-бром-2-фтор-бензойной кислоты (8,20 ммоль, 1,0 эквив.) добавляли 6,47 г 26%-ного водного раствора  $Me_4NOH$  (18,45 ммоль, 2,25 эквив.) и перемешивали при температуре 50°C. При замещении на Ag добавляли 25 мл дистиллированной воды и 25 мг 5% Pd/C (0,025 мас/мас) и перемешивали при температуре 80°C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и Pd/C удаляли фильтрацией через целит. После нейтрализации и кристаллизации путем добавления 2,2 мл 6M водного раствора HCl (13,12 ммоль, 1,6 эквив.) в реакционную смесь, добавляли 10 мл дистиллированной воды и перемешивали в течение 30 минут. Образовавшиеся кристаллы промывали дистиллированной водой и затем сушили при пониженном давлении с получением промежуточного соединения E (1,5 г, выход 85%).  $^1H$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,14 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,65 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,54-7,49 (м, 3H), 7,48-7,41 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI) m/z: 217,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[279] **Препаративный пример 6: 2-амино-[1,1'-бифенил]-4-карбонил хлорид**

[280] Стадия 1: Синтез 2-амино-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты

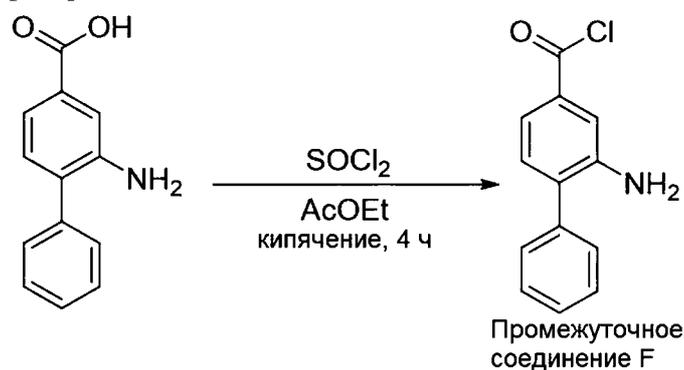
[281]



[282] В герметичную пробирку помещали 3-амино-4-бромбензойную кислоту (5,0 г, 23,2 ммоль), 5% Pd/C (255 мг, 0,45 ммоль),  $K_2CO_3$  (12,8 г, 92,6 ммоль) и фенолбороновую кислоту (3,2 г, 25,5 ммоль). Добавляли дистиллированную воду (46 мл, 0,5 М) и перемешивали при температуре 100°C в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой из целита и затем промывали дистиллированной водой (2×20 мл). Раствор медленно подкисляли 1н раствором лимонной кислоты и осадок фильтровали и затем сушили с получением промежуточного соединения F (3,5 г, выход 71%).  $^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,69 (с, 1H), 7,47 (д,  $J=6,5$  Гц, 4H), 7,41-7,34 (м, 2H), 7,21 (дд,  $J=7,9, 1,6$  Гц, 1H), 7,08 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 5,04 (с, 2H).

[283] Стадия 2: Синтез 2-амино-[1,1'-бифенил]-4-карбонил хлорида

[284]

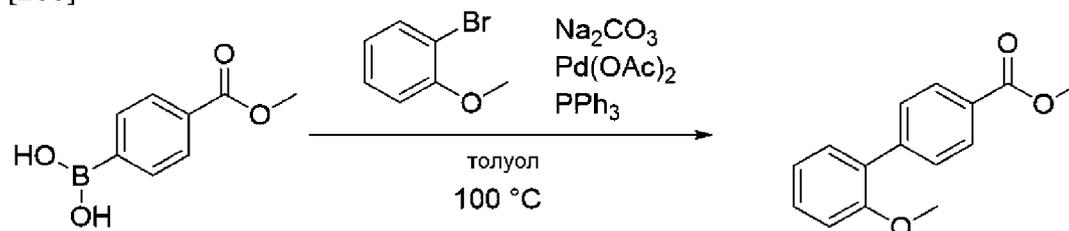


[285] К раствору 2-амино-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (2,5 г, 11,73 ммоль) в этилацетате (39 мл, 0,3 М) при перемешивании добавляли тионилхлорид (3,5 мл, 48,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 4 часов и затем охлаждали до комнатной температуры, и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения F (2,95 г).

[286] **Препаративный пример 7: (2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метанол**

[287] Стадия 1: Синтез метил 2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата

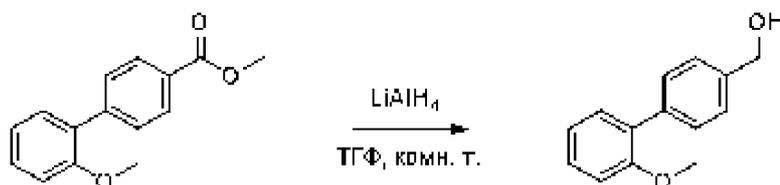
[288]



[289] Раствор 4-(метоксикарбонилфенил)бороновой кислоты (1,08 г, 6 ммоль),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1,91 г, 18 ммоль),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,269 г, 1,2 ммоль) и  $\text{PPh}_3$  (0,63 г, 2,4 ммоль) в перемешиваемом растворе 2-броманизола (0,75 мл, 6 ммоль) в толуоле (0,6 М) перемешивали при температуре  $100^\circ\text{C}$  в течение 6 часов. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл $\times$ 3), и органический слой промывали насыщенным соевым раствором и затем сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии (гексан:этилацетат=97:3-95:5) с получением метил 2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (507 мг, выход 35%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,08 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,61 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,39-7,30 (м, 2H), 7,04 (с, 1H), 6,99 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 3,93 (д,  $J=1,9$  Гц, 3H), 3,81 (с, 3H).

[290] Стадия 2: Синтез (2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метанола

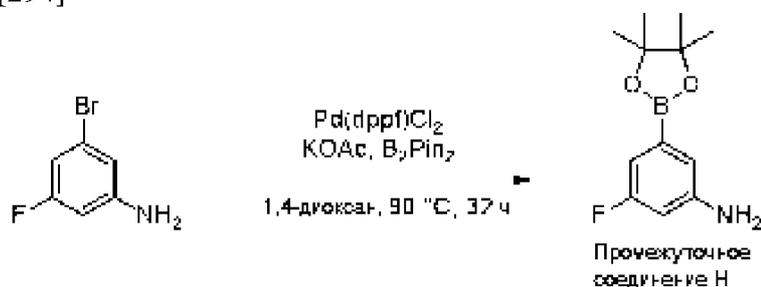
[291]



[292] Метил 2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (507 мг, 2,09 ммоль) растворяли в ТГФ (0,2 М) и добавляли  $\text{LiAlH}_4$  (397 мг, 10,5 ммоль) и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры  $0^\circ\text{C}$  и затем добавляли дистиллированную воду (1,6 мл) и водный раствор  $\text{NaOH}$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии (гексан:этилацетат=7:3) с получением промежуточного соединения G (340 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,55 (д,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,41 (д,  $J=7,9$  Гц, 2H), 7,34 (д,  $J=7,5$  Гц, 2H), 7,05 (с, 1H), 7,01 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 4,70 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,23 (с, 1H).

[293] **Препаративный пример 8: 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин**

[294]



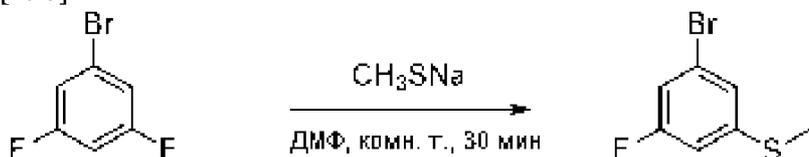
[295] К раствору 3-фтор-5-броманилина (380 мг, 2,0 ммоль) в 1,4-диоксане (20,0 мл) атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли бис(пинаколато)дифторборан (1,1 г, 4,4 ммоль),  $\text{KOAc}$  (1,18 г, 12 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (146,0 мг, 0,2 ммоль) и перемешивали при температуре  $90^\circ\text{C}$  в течение 32 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и промывали  $\text{EtOAc}$ . Органический слой концентрировали при

пониженном давлении с получением промежуточного соединения Н (1,4 г).

[296] **Препаративный пример 9: 2-(3-фтор-5-(метилтио)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан**

[297] Стадия 1: Синтез (3-бром-5-фторфенил)(метил)сульфан

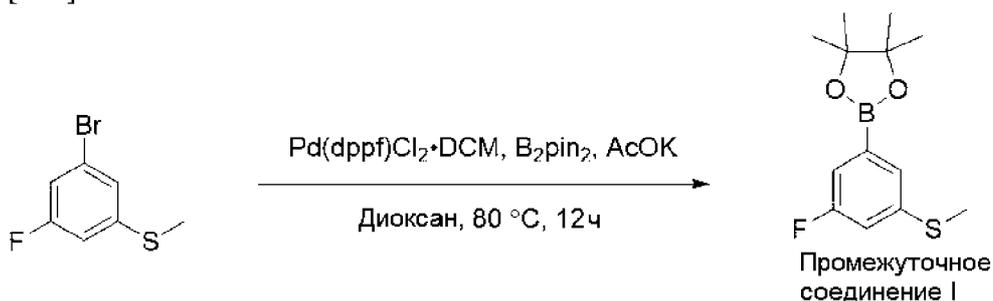
[298]



[299] Раствор 3,5-дифторбромбензола (3 г, 15,54 ммоль) в N, N-диметилформамиде (30 мл) охлаждали до температуре 0°C и добавляли раствор тиометоксида натрия (7,1 мл, 15,54 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли дистиллированной водой, экстрагировали гексаном, затем промывали насыщенным соевым раствором и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением (3-бром-5-фторфенил)(метил)сульфана (2,6 г, выход 75%) в виде прозрачной жидкости.

[300] Стадия 2: Синтез 2-(3-фтор-5-(метилтио)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана

[301]

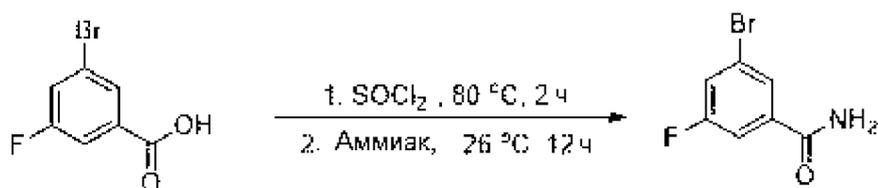


[302] Герметичную пробирку, в которую добавили (3-бром-5-фторфенил)(метил)сульфан (1 г, 4,523 ммоль), ацетат калия (2,2 г, 22,615 ммоль), (пинаколато)диборон (1,7 г, 6,784 ммоль), и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (комплекс с DCM; 369 мг, 0,452 ммоль) продували в атмосфере N<sub>2</sub> и добавляли 1,4-диоксан и затем перемешивали при температуре 80°C в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем этилацетат добавляли и осадок удаляли фильтрацией через целит. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (гексан/этилацетат при концентрации от 0% до 100%) с получением промежуточного соединения I (932 мг, выход 70%) в виде жидкости желтого цвета.

[303] **Препаративный пример 10: 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид**

[304] Стадия 1: Синтез 3-бром-5-фторбензамида

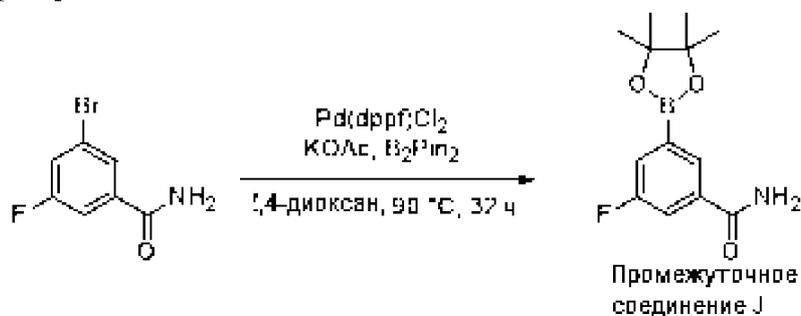
[305]



[306] Раствор 3-бром-5-фторбензойной кислоты (1 г, 4,566 ммоль) в тионилхлориде (4 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 часов. Раствор реакционной смеси концентрировали при пониженном давлении и добавляли 28%-ный водный аммиак (1,5 мл) и затем перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь промывали три раза дистиллированной водой с получением 3-бром-5-фторбензамида (533 мг, выход 54%) в виде твердого вещества белого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,74-7,72 (м, 1H), 7,49-7,45 (м, 1H), 7,44-7,40 (м, 1H), 5,83 (с, 2H).

[307] Стадия 2: Синтез 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида

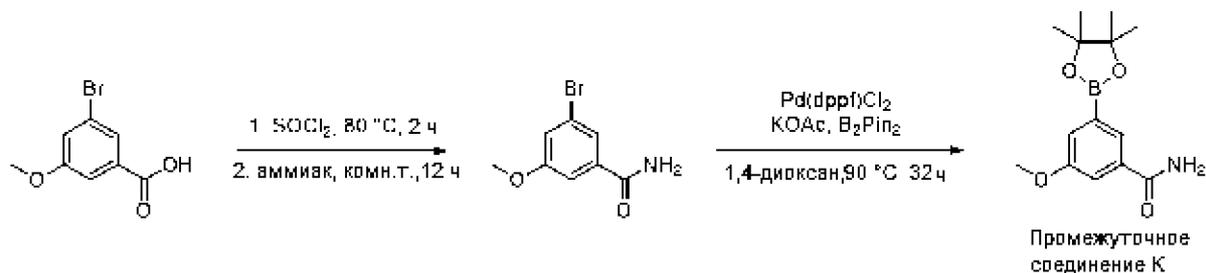
[308]



[309] Промежуточное соединение J получали путем взаимодействия 3-бром-5-фторбензамида таким же образом, как в препаративном примере 8.

[310] **Препаративный пример 11: 3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид**

[311]

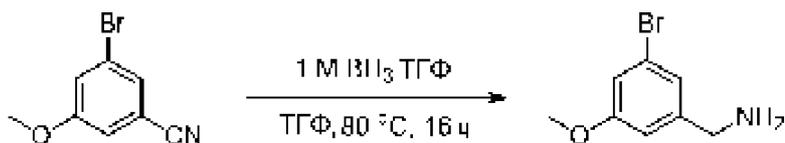


[312] Промежуточное соединение K получали таким же образом, как в препаративном примере 10, за исключением того, что 3-бром-5-метоксибензойную кислоту использовали вместо 3-бром-5-фторбензойной кислоты на стадии 1.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,03 (с, 1H), 7,77 (дд, J=1,6, 0,9 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=2,7, 1,6 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,27 (дд, J=2,7, 0,9 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 1,16 (д, J=2,6 Гц, 12H).

[313] **Препаративный пример 12: трет-бутил (3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)карбамат**

[314] Стадия 1: Синтез (3-бром-5-метоксифенил)метанамина

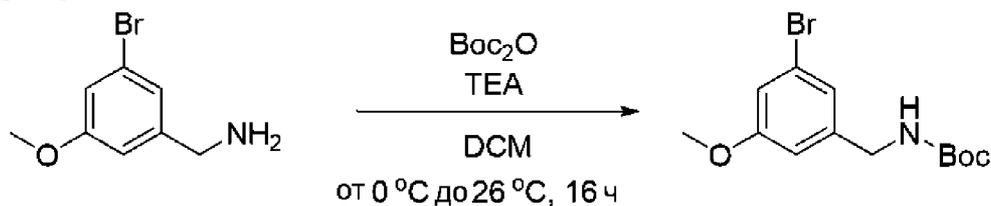
[315]



[316] 3-бром-5-метоксибензонитрил (1 г, 4,716 ммоль) растворяли в ТГФ (9 мл) и затем медленно при температуре 0°C добавляли  $\text{NH}_3$ -ТГФ (1М в ТГФ, 6 мл, 5,895 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 16 часов и затем растворитель концентрировали при пониженном давлении и подкисляли добавлением 1н  $\text{HCl}$ . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и затем добавляли ЕА и дистиллированную воду и водный слой экстрагировали. Водный слой нейтрализовали 2н  $\text{NaOH}$  (рН 10) и затем экстрагировали ЕА и насыщенным соевым раствором. Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением (3-бром-5-метоксифенил)метанамин (741 мг, выход 72%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,08-7,03 (м, 1H), 6,92 (т,  $J=2,0$  Гц, 1H), 6,83-6,79 (м, 1H), 3,81 (с, 2H), 3,78 (с, 3H).

[317] Стадия 2: Синтез трет-бутил (3-бром-5-метоксибензил)карбамата

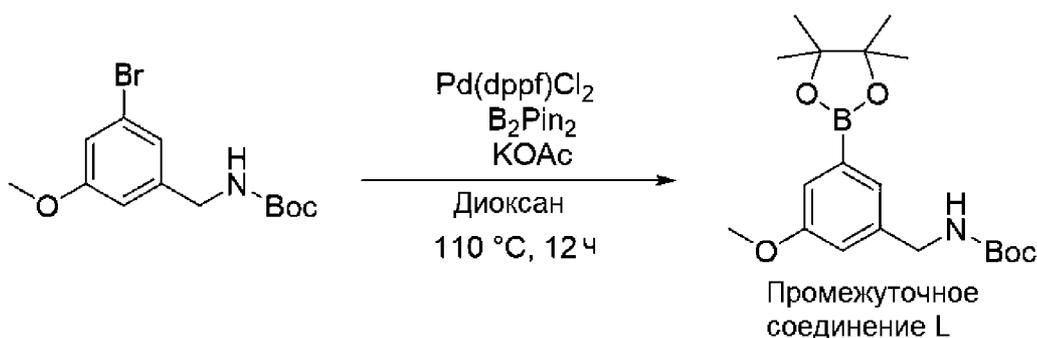
[318]



[319] (3-Бром-5-метоксифенил)метанамин (741 мг, 3,429 ммоль) и  $\text{Boc}_2\text{O}$  (749 мг, 3,429 ммоль) растворяли в DCM. При температуре 0°C добавляли TEA (0,53 мл, 3,772 ммоль) и затем перемешивали в течение 16 часов. DCM частично концентрировали и экстрагировали ЕА и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над  $\text{MgSO}_4$  и затем концентрировали при пониженном давлении, и очищали на колонке с силикагелем (ЕА:гексан=1:3) с получением трет-бутил (3-бром-5-метоксибензил)карбамата (766 мг, выход 70%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,00 (с, 1H), 6,94 (т,  $J=2,1$  Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 4,84 (с, 1H), 4,25 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 1,46 (с, 9H).

[320] Стадия 3: Синтез трет-бутил (3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)карбамата

[321]

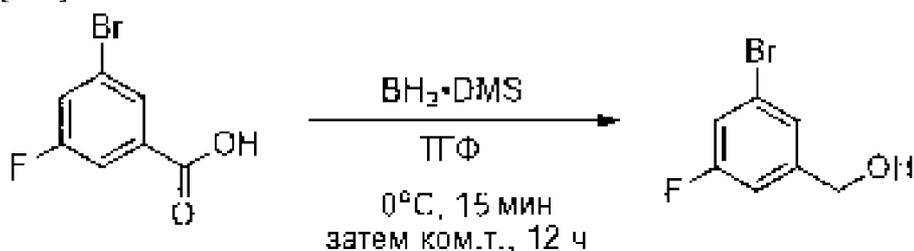


[322] Промежуточное соединение L получали путем взаимодействия трет-бутил (3-бром-5-метоксибензил)карбамата таким же образом, как в препаративном примере 8.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,30 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 1,46 (с, 9H), 1,34 (с, 12H).

[323] **Препаративный пример 13: 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанол**

[324] Стадия 1: Синтез (3-бром-5-фторфенил)метанола

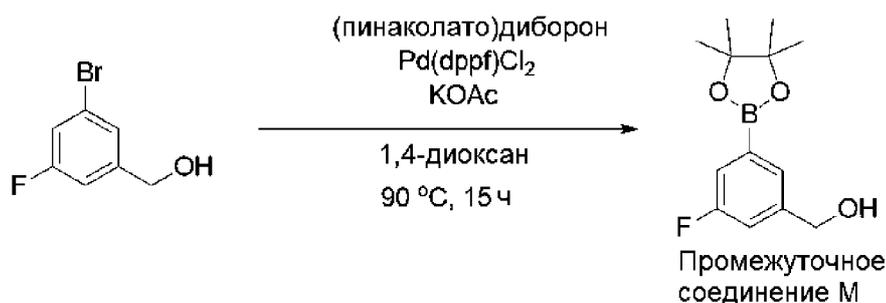
[325]



[326] К ТГФ (15,0 мл) добавляли 3-бром-5-фторбензойную кислоту (657,0 мг, 3,0 ммоль), охлаждали до температуре  $0\text{ }^\circ\text{C}$  и в течение 15 минут добавляли  $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$  (5 М, 1,2 мл, 6,0 ммоль) и затем перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуре  $0\text{ }^\circ\text{C}$  и добавляли избыток метанола. Раствор разбавляли этилацетатом, промывали 1н водным раствором гидроксида натрия и насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии (от 0 до 30%  $\text{EtOAc}$ /гексан) с получением (3-бром-5-фторфенил)метанола (400 мг, выход 65%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,33-7,28 (м, 1H), 7,17 (дт,  $J=8,1, 2,1$  Гц, 1H), 7,04 (ддд,  $J=9,1, 2,4, 1,3$  Гц, 1H), 4,69 (с, 2H).

[327] Стадия 2: Синтез (3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанола

[328]

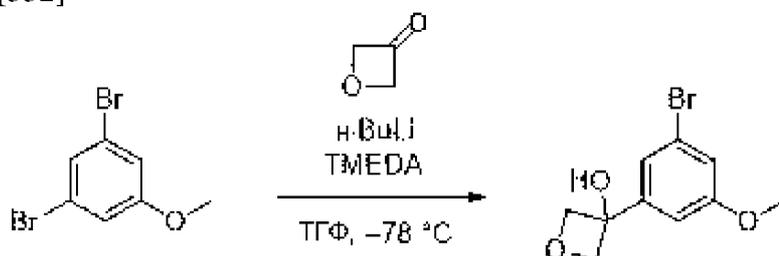


[329] Промежуточное соединение М получали путем взаимодействия (3-бром-5-фторфенил)метанола таким же образом, как в препаративном примере 8.

[330] **Препаративный пример 14: 3-(3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксетан-3-ол**

[331] Стадия 1: Синтез 3-(3-бром-5-метоксифенил)оксетан-3-ола

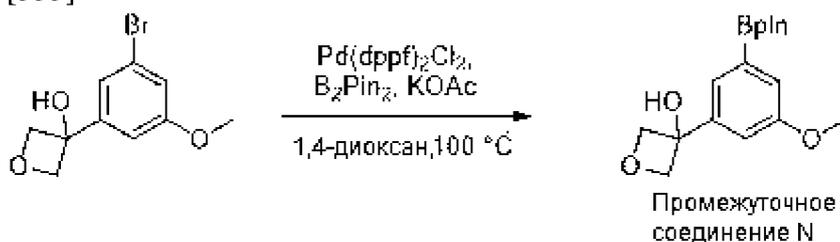
[332]



[333] К раствору 1,3-дибром-5-метоксибензола (1,06 г, 4,0 ммоль) в ТГФ (0,2 М), при температуре -78°C добавляли TMEDA (923 мкл, 6,0 ммоль) и *n*-BuLi (2,5 М в ТГФ, 2,4 мл, 6,0 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли оксетанон (1,02 мл, 4,8 ммоль) и медленно нагревали до комнатной температуры. После 4 часов полученную смесь разбавляли водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (40 мл) и этилацетатом (40 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (40 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии (гексан:этилацетат=1:2) с получением 3-(3-бром-5-метоксифенил)оксетан-3-ола (443,0 мг в виде смеси, около 320,0 мг, выход 31%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34 (с, 1H), 7,07 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,86 (д, J=6,8 Гц, 2H), 4,83 (д, J=7,0 Гц, 2H), 3,80 (с, 4H).

[334] Стадия 2: Синтез 3-(3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксетан-3-ола

[335]



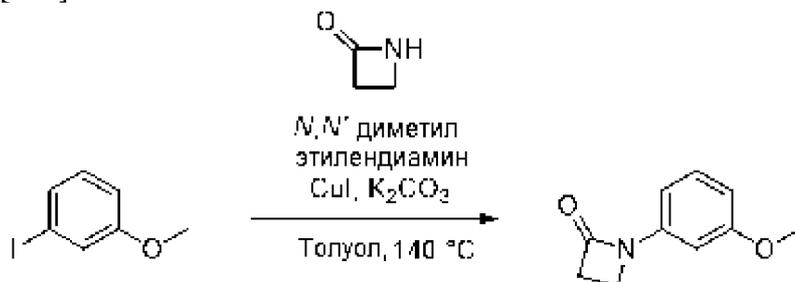
[336] Промежуточное соединение N получали путем взаимодействия 3-(3-бром-5-метоксифенил)оксетан-3-ола таким же образом, как в препаративном примере 8. <sup>1</sup>H ЯМР

(500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,57 (с, 1H), 7,27 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=2,6, 1,8 Гц, 1H), 4,94 (д, J=6,9 Гц, 2H), 4,87 (д, J=6,8 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 1,33 (с, 12H).

[337] **Препаративный пример 15: 1-(3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)азетидин-2-он**

[338] Стадия 1: Синтез 1-(3-метоксифенил)азетидин-2-она

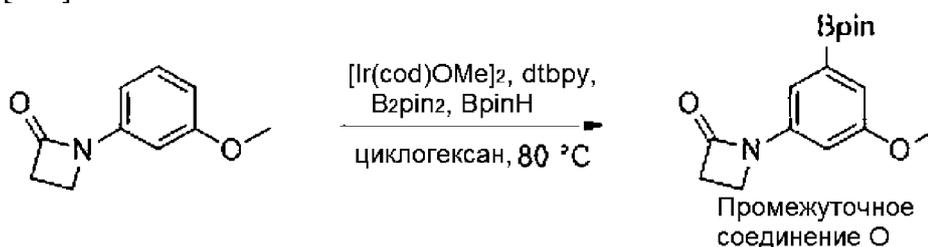
[339]



[340] К раствору 1-йод-3-метоксибензола (936,1 мг, 4,0 ммоль) в толуоле (0,8 М) добавляли азетидинон (340,0 мг, 4,8 ммоль), CuI (38,1 мг, 0,2 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,1 г, 8,0 ммоль) и *N, N'*-диметилэтилендиамин (43 мкл, 0,4 ммоль) и перемешивали при температуре 140°C в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли насыщенным солевым раствором (20 мл) и этилацетатом (20 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии (гексан:этилацетат=2:1) с получением 1-(3-метоксифенил)азетидин-2-она (436,0 мг, выход 61%) в виде бесцветного масла (436,0 мг, 61%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,14 (т, J=8,1 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,78 (дд, J=8,1, 1,9 Гц, 1H), 6,56 (дд, J=8,4, 2,5 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,48 (т, J=4,5 Гц, 2H), 2,98 (д, J=4,5 Гц, 2H).

[341] Стадия 2: 1-(3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)азетидин-2-он

[342]

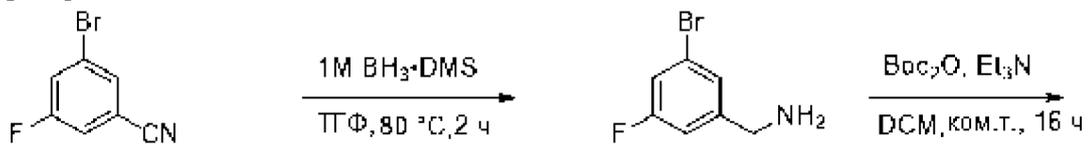


[343] К раствору 1-(3-метоксифенил)азетидин-2-она (436,0 мг, 2,46 ммоль) в циклогексане (0,1 М), [Ir(cod)OMe]<sub>2</sub> (195,7 мг, 0,295 ммоль) добавляли 4,4'-ди-трет-бутил-2'2'-бипиридин (dtbpy) (158,5 мг, 0,590 ммоль), бис(пинаколато)диборон (1,25 г, 4,90 ммоль) и BpinH (42,8 мкл, 0,295 ммоль) и перемешивали при температуре 80°C в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли насыщенным солевым раствором (40 мл) и этилацетатом (40 мл) и затем водный слой экстрагировали этилацетатом (40 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и

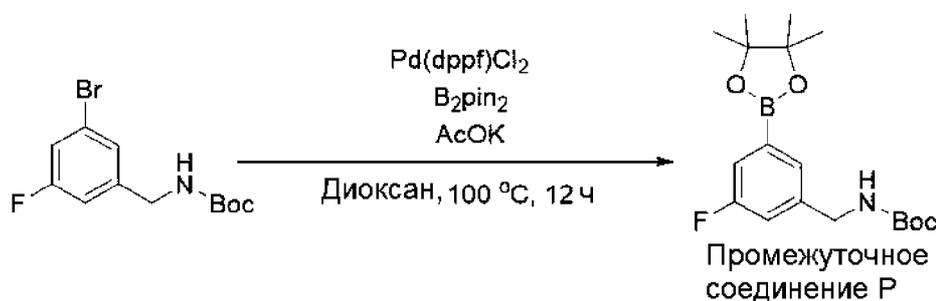
концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии (гексан:этилацетат=1:1) с получением промежуточного соединения О (405,2 мг, выход 54%) в виде твердого вещества желтого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,32 (т,  $J=2,3$  Гц, 1H), 7,05 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 7,04 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,62 (т,  $J=4,5$  Гц, 2H), 3,07 (т,  $J=4,5$  Гц, 2H).

[344] **Препаративный пример 16: трет-бутил (3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)карбамат**

[345]



[346]

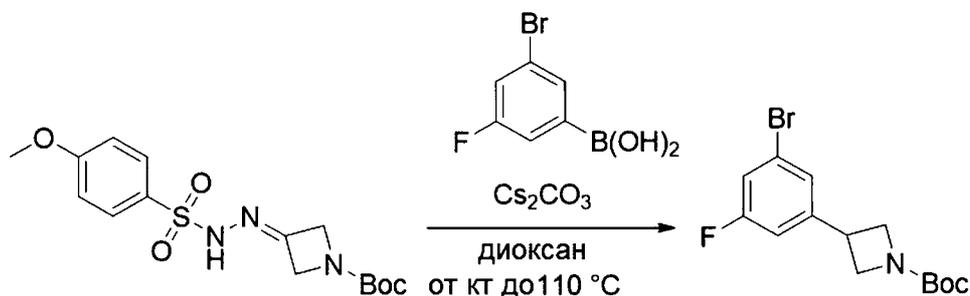


[347] Промежуточное соединение P получали таким же образом, как в препаративном примере 12, за исключением того, что 3-бром-5-фторбензонитрил использовали вместо 3-бром-5-метоксибензонитрила на стадии 1 препаративного примера 12.

[348] **Препаративный пример 17: трет-бутил 3-(3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)азетидин-1-карбоксилат**

[349] Стадия 1: Синтез трет-бутил 3-(3-бром-5-фторфенил)азетидин-1-карбоксилата

[350]

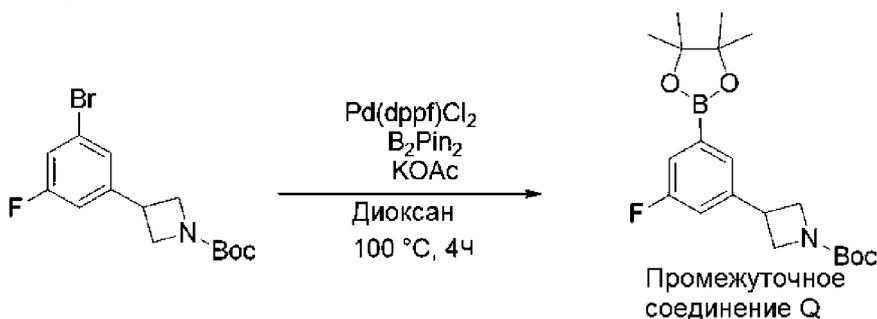


[351] трет-Бутил 3-(2-((4-метоксифенил)сульфонил)гидразинилиден)азетидин-1-карбоксилат (1,0 г, 2,8 ммоль), 3-бром-5-фторфенилбороновую кислоту (1,23 г, 5,6 ммоль) и карбонат цезия (1,83 г, 5,6 ммоль) добавляли к 1,4-диоксану (10,0 мл, 0,3М). Пробирку герметизировали и перемешивали при температуре 110°C в течение 15 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили насыщенным водным

раствором  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл) и затем сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (10-30%  $\text{EtOAc}$ /гексан) с получением трет-бутил 3-(3-бром-5-фторфенил)азетидин-1-карбоксилата (261 мг, 28%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,28 (д,  $J=3,8$  Гц, 1H), 7,16 (дт,  $J=8,1, 2,0$  Гц, 1H), 7,00 (дт,  $J=9,3, 1,8$  Гц, 1H), 4,34 (т,  $J=8,7$  Гц, 2H), 3,93 (дд,  $J=8,7, 5,8$  Гц, 2H), 3,69 (д,  $J=14,4$  Гц, 1H), 1,49 (с, 9H).

[352] Стадия 2: Синтез трет-бутил 3-(3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)азетидин-1-карбоксилата

[353]

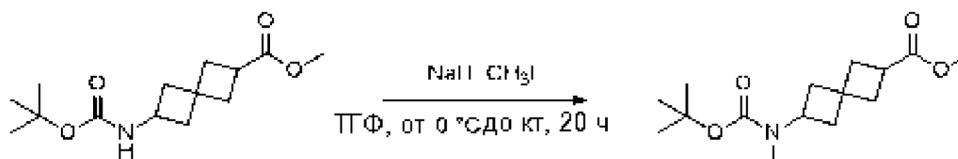


[354] Промежуточное соединение Q получали путем взаимодействия трет-бутил 3-(3-бром-5-фторфенил)азетидин-1-карбоксилата таким же образом, как в препаративном примере 8.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,50 (с, 1H), 7,39 (дд,  $J=8,7, 2,2$  Гц, 1H), 7,14 (дт,  $J=9,8, 2,1$  Гц, 1H), 4,34 (т,  $J=8,7$  Гц, 2H), 4,00 (дд,  $J=8,6, 6,0$  Гц, 2H), 3,77 (ддд,  $J=12,8, 7,8, 5,1$  Гц, 1H), 1,49 (с, 9H), 1,37 (с, 12H).

[355] **Препаративный пример 18: метил 6-(метиламино)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилат гидрохлорид**

[356] Стадия 1: Синтез метил 6-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата

[357]



[358] К перемешиваемому раствору метил 6-((трет-бутоксикарбонил)амино)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (269 мг, 1,0 ммоль) в ТГФ (0,1 М) добавляли 60%  $\text{NaH}$  (60 мг, 1,50 ммоль) и перемешивали при температуре  $0^\circ\text{C}$  в течение 15 минут, в реакционную добавляли смесь йодметана (0,2 мл, 3,0 ммоль) и перемешивали в течение 20 часов. Реакционную смесь гасили холодной дистиллированной водой и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой промывали дистиллированной водой и насыщенным солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и затем концентрировали при пониженном давлении с получением метил 6-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (288 мг, сырой продукт)

в виде жидкости желтого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  4,6-4,14 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,05 (п,  $J=8,5$  Гц, 1H), 2,39-2,25 (м, 1H), 2,2-2,00 (м, 1H), 1,47 (с, 9H).

[359] Стадия 2: Синтез метил 6-(метиламино)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилат гидрохлорида

[360]

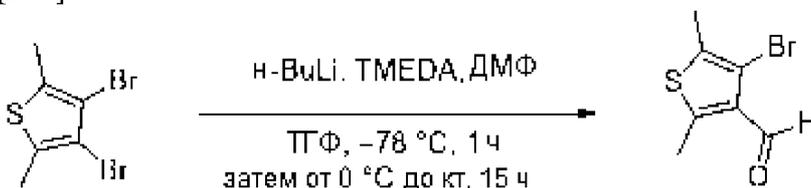


[361] К метил 6-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилату (288 мг, 1,02 ммоль) при температуре 0°C добавляли 4н HCl в диоксане и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением гидрохлоридной соли промежуточного соединения R (244 мг) в виде твердого вещества желтого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  9,07 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,53-3,39 (м, 1H), 3,22-2,78 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,34-2,23 (м, 2H), 2,24-2,01 (м, 6H).

[362] **Препаративный пример 19: 4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоновая кислота**

[363] Стадия 1: Синтез 4-бром-2,5-диметилтиофен-3-карбальдегида

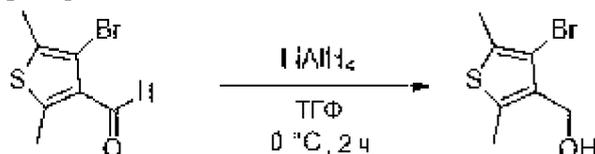
[364]



[365] К раствору 3,4-дибром-2,5-диметилтиофена (6,37 г, 23,6 ммоль) и TMEDA (3,9 мл, 26 ммоль) в ТГФ (0,4 М) при температуре -78°C добавляли *n*-BuLi (2,5 М в ТГФ, 9,4 мл, 23,6 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли ДМФ и затем медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 часов. Реакционную смесь гасили дистиллированной водой (20 мл), подкисляли 1н раствором HCl и затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-бром-2,5-диметилтиофен-3-карбальдегида (3,64 г) в виде твердого вещества не совсем белого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,03 (с, 0H), 2,74 (с, 1H), 2,38 (с, 1H).

[366] Стадия 2: Синтез (4-бром-2,5-диметилтиофен-3-ил)метанола

[367]



[368] К раствору 4-бром-2,5-диметилтиофен-3-карбальдегида (1,10 г, 5,02 ммоль) в ТГФ (0,2 М) при температуре 0°C добавляли LiAlH<sub>4</sub> (191 мг, 5,02 ммоль) и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили EtOAc (1 мл) и ледяной водой (0,3 мл), перемешивали в течение 30 минут, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии (20% EtOAc в гексане) с получением (4-бром-2,5-диметилтиофен-3-ил)метанола (754 мг, выход 68%) в виде бесцветной жидкости. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО); δ 4,33 (с, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,36 (с, 1H), 2,30 (с, 3H).

[369] Стадия 3: Синтез ((4-бром-2,5-диметилтиофен-3-ил)метокси)(трет-бутил)диметилсилана

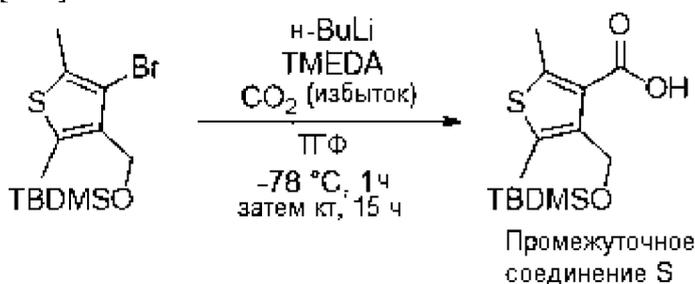
[370]



[371] К раствору (4-бром-2,5-диметилтиофен-3-ил)метанола (950 мг, 4,30 ммоль) в ТГФ (0,2М, 0°C) добавляли трет-бутилдиметилсилил хлорид (777 мг, 5,16 ммоль) и имидазол (439 мг, 6,44 ммоль) и перемешивали в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали дистиллированной водой (2×20 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии (5% EtOAc в гексане) с получением ((4-бром-2,5-диметилтиофен-3-ил)метокси)(трет-бутил)диметилсилана (937 мг, выход 65%) в виде бесцветной жидкости. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 4,60 (с, 1H), 2,45 (с, 2H), 2,35 (с, 2H), 1,57 (с, 1H), 0,94 (с, 4H), 0,12 (с, 3H).

[372] Стадия 4: Синтез 4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты

[373]



[374] К раствору ((4-бром-2,5-диметилтиофен-3-ил)метокси)(трет-бутил)диметилсилана (335 г, 1,0 ммоль) и TMEDA (165 мкл, 1,10 ммоль) в ТГФ (0,2 М) при температуре -78°C добавляли *n*-BuLi (2,5 М в ТГФ, 0,44 мл, 1,10 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили газом CO<sub>2</sub> при температуре -78°C и затем медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение

15 часов. Реакционную смесь гасили дистиллированной водой (20 мл), подкисляли 1н раствором HCl и затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии (20% EtOAc в гексане) с получением промежуточного соединения S (300 мг) в виде твердого вещества белого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 4,74 (с, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 0,94 (с, 9H), 0,18 (с, 6H).

[375] **Препаративный пример 20: метил 3-бром-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксилат**

[376] Стадия 1: Синтез метил (Z)-2-азидо-3-(4-бромтиофен-2-ил)акрилата

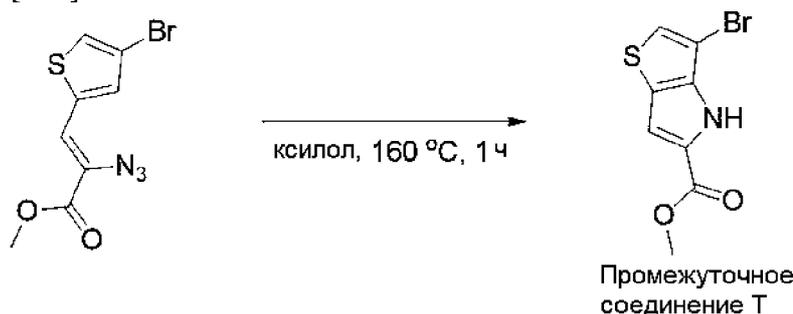
[377]



[378] К раствору 4-бромтиофен-2-карбальдегида (3,82 г, 20,0 ммоль, 1,0 эквив.) и промежуточного соединения B (6,91 г, 60,0 ммоль, 3,0 эквив.) в MeOH (30 мл) при температуре -25С добавляли 4М NaOMe (15 мл, 60,0 ммоль) и перемешивали при температуре 0°С в течение 2 часов. В реакционную смесь добавляли лед, промывали дистиллированной водой и фильтровали, и затем продукт реакции сушили с получением метил (Z)-2-азидо-3-(4-бромтиофен-2-ил)акрилата. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,37 (дд, J=1,4, 0,7 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=1,4, 0,6 Гц, 1H), 7,03 (д, J=0,7 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H).

[379] Стадия 2: Синтез метил 3-бром-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксилата

[380]

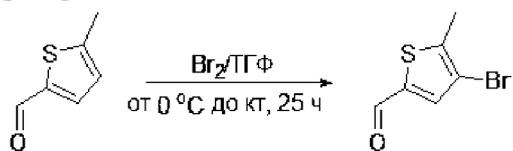


[381] Раствор метил (Z)-2-азидо-3-(4-бромтиофен-2-ил)акрилата (4,79 г, 16,6 ммоль, 1,0 эквив.) в о-ксилоле (60 мл) перемешивали при температуре 160°С в течение 1 часа. Реакционную смесь частично концентрировали, фильтровали и затем промывали гексаном и сушили с получением промежуточного соединения T. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 9,10 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,15 (д, J=1,9 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H).

[382] **Препаративный пример 21: метил 3-бром-2-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксилат**

[383] Стадия 1: Получение 4-бром-5-метилтиофен-2-карбальдегида

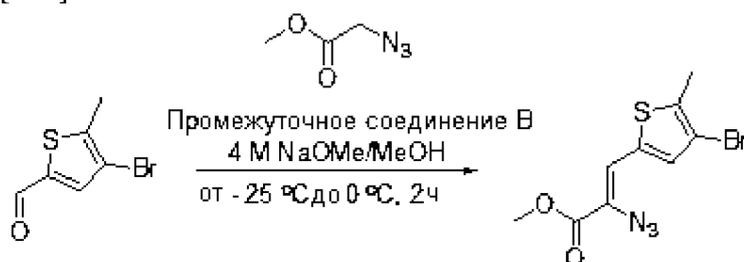
[384]



[385] К раствору 5-метилтиофен-2-карбальдегида (2,78 г, 22,0 ммоль) в ТГФ (0,5 М) при температуре 0°C добавляли бром (1,7 мл, 33 ммоль) и перемешивали в течение 25 часов. В реакционную смесь добавляли 10%-ный водный раствор Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (30 мл) и 10%-ный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (30 мл) и экстрагировали EtOAc (150 мл). Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии с получением 4-бром-5-метилтиофен-2-карбальдегида (862 мг, выход 16%) в виде бесцветного твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 9,80 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 2,51 (с, 3H).

[386] Стадия 2: Получение метил (Z)-2-азидо-3-(4-бром-5-метилтиофен-2-ил)акрилата

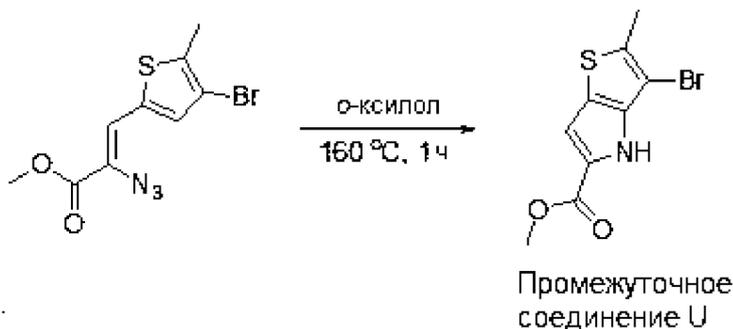
[387]



[388] К раствору 4-бром-5-метилтиофен-2-карбальдегида (850 мг, 4,14 ммоль) в MeOH (1,5M) при температуре -25°C добавляли 4M NaOMe (3 мл, 11,6 ммоль) и промежуточное соединение В (1,43 г, 12,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 2 часов и затем разбавляли EtOAc и промывали насыщенным соевым раствором. Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии с получением метил (Z)-2-азидо-3-(4-бром-5-метилтиофен-2-ил)акрилата (813 мг, выход 65%) в виде твердого вещества желтого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,15 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,45 (с, 3H).

[389] Стадия 3: Получение метил 3-бром-2-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксилата

[390]

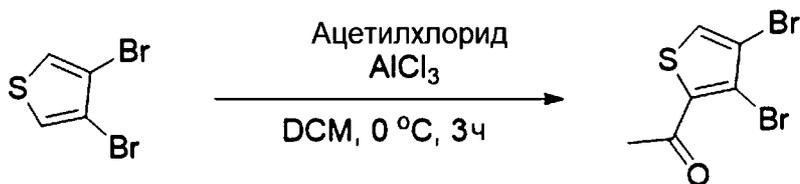


[391] Раствор метил (Z)-2-азидо-3-(4-бром-5-метилтиофен-2-ил)акрилата (795 мг, 2,63 ммоль) в 4 мл ксилола добавляли к *o*-ксилолу (5 мл) в течение 10 минут. После перемешивания в течение 1 часа при кипячении с обратным холодильником реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и частично концентрировали. Твердый продукт фильтровали с получением промежуточного соединения U (554 мг, выход 77%) в виде твердого вещества не совсем белого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,99 (с, 1H), 7,10 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,50 (с, 3H).

[392] **Препаративный пример 22: этил 3-бром-6-метил-4H-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксилат**

[393] Стадия 1: Синтез 1-(3,4-дибромтиофен-2-ил)этан-1-она

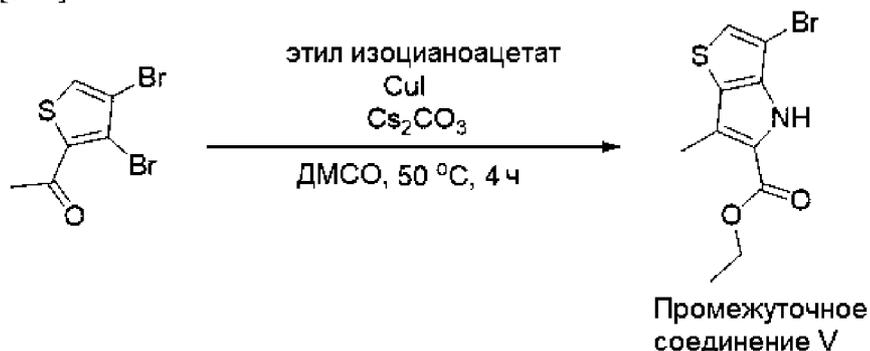
[394]



[395] К раствору  $\text{AlCl}_3$  (1,33 г, 10,0 ммоль, 2,0 эквив.) в DCM (20 мл) при температуре 0°C добавляли 3,4-дибромтиофен (1,2 г, 5,0 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут. Добавляли ацетилхлорид (360 мкл, 5,0 ммоль, 1,0 эквив.) и перемешивали при температуре 0°C в течение 3 часов. Реакционную смесь подкисляли добавлением 6M HCl и экстрагировали DCM. Органический слой сушили над  $\text{MgSO}_4$  и затем концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(3,4-дибромтиофен-2-ил)этан-1-она.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,63 (с, 1H), 2,72 (с, 3H).

[396] Стадия 2: Синтез этил 3-бром-6-метил-4H-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксилата

[397]

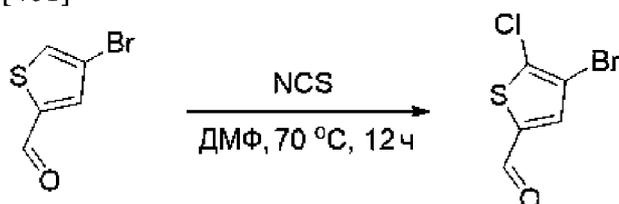


[398] Раствор 1-(3,4-дибромтиофен-2-ил)этан-1-он (1,42 г, 5,0 ммоль), этил изоцианоацетата (600 мкл, 5,5 ммоль, 1,1 эквив.), CuI (95 мг, 0,5 ммоль, 0,1 эквив.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,26 г, 10,0 ммоль, 2,0 эквив.) в ДМСО (5 мл) перемешивали при температуре 50°C в течение 4 часов. В реакционную смесь добавляли дистиллированную воду и экстрагировали DCM. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией с получением промежуточного соединения V (806 мг, выход 56%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 9,01 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 4,40 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,41 (т, J=7,1 Гц, 3H).

[399] **Препаративный пример 23: метил 3-бром-2-хлор-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксилат**

[400] Стадия 1: Синтез 4-бром-5-хлортиофен-2-карбальдегида

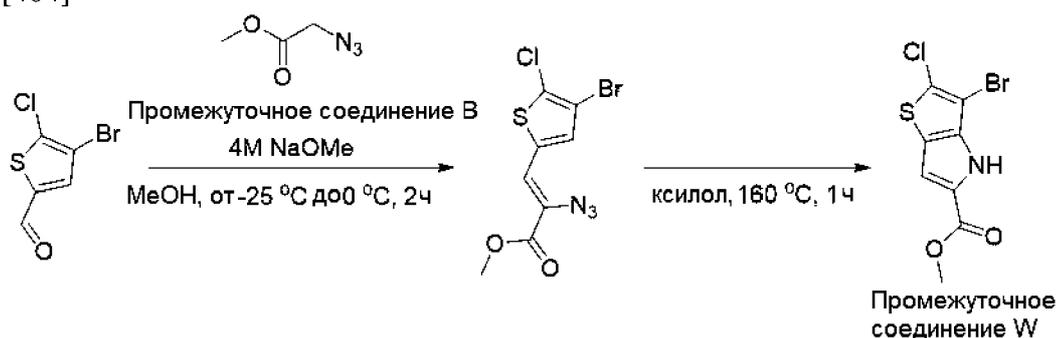
[401]



[402] К раствору 4-бромтиофен-2-карбальдегида (500 мг, 2,62 ммоль, 1,0 эквив.) в ДМФ (5 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (699 мг, 5,24 ммоль) и перемешивали при температуре 70°C в течение 12 часов. В реакционную смесь добавляли дистиллированную воду и твердый продукт фильтровали, затем промывали дистиллированной водой и сушили с получением 4-бром-5-хлортиофен-2-карбальдегида (421 мг, выход 70%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 9,76 (с, 1H), 7,60 (с, 1H).

[403] Стадии 2 и 3: Синтез метил 3-бром-2-хлор-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксилата

[404]

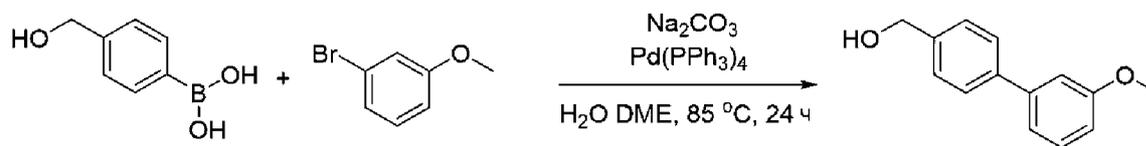


[405] Промежуточное соединение W получали путем взаимодействия 4-бром-5-хлортиофен-2-карбальдегида таким же образом, как в препаративном примере 20. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 9,04 (с, 1H), 7,07 (д, J=1,9 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H).

[406] **Препаративный пример 24: 4'-(бромметил)-3-метокси-1,1'-бифенил**

[407] Стадия 1: Синтез (3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метанола

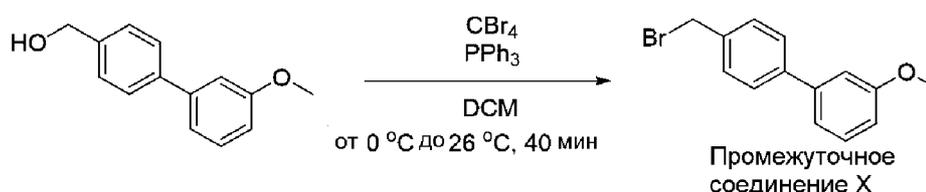
[408]



[409] 3-броманизол (935 мг, 5 ммоль), 4-(гидроксиметил)фенилбороновую кислоту (912 мг, 6 ммоль),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1,3 г, 12,5 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (289 мг, 0,25 ммоль) растворяли в смеси  $\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{DME}$  и перемешивали при температуре  $85^\circ\text{C}$  в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем фильтровали через целит и экстрагировали  $\text{EA}$  и насыщенным солевым раствором и органический слой сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Сырой продукт очищали на колонке с силикагелем ( $\text{EtOAc}$ :гексан=1:2) с получением (3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метанола (1,00 г, выход 93%) в виде масла желтого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,59 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 7,44 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 7,36 (т,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,21-7,16 (м, 1H), 7,12 (т,  $J=2,1$  Гц, 1H), 6,90 (ддд,  $J=8,1, 2,6, 0,9$  Гц, 1H), 4,75 (с, 2H), 3,87 (с, 3H).

[410] Стадия 2: Синтез 4'-(бромметил)-3-метокси-1,1'-бифенила

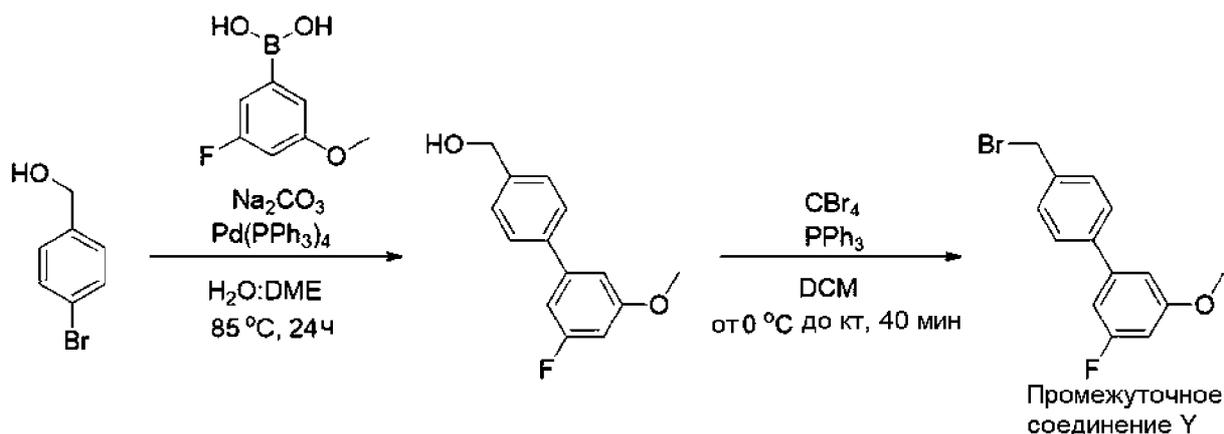
[411]



[412] (3'-Метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метанол (1,00 г, 4,667 ммоль) и  $\text{CBr}_4$  (1,7 г, 5,134 ммоль) растворяли в  $\text{DCM}$  (16 мл) и затем перемешивали при температуре  $0^\circ\text{C}$  в течение 10 минут. Медленно добавляли  $\text{PPh}_3$  (1,35 г, 5,134 ммоль) и перемешивали в течение 40 минут. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и очищали на колонке с силикагелем ( $\text{EtOAc}$ :гексан=1:25) с получением промежуточного соединения X (1,14 г, выход 88%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,57 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 7,47 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 7,37 (т,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,20-7,15 (м, 1H), 7,13-7,11 (м, 1H), 6,94-6,89 (м, 1H), 4,56 (с, 2H), 3,87 (с, 3H).

[413] **Препаративный пример 25: 4'-(бромметил)-3-фтор-5-метокси-1,1'-бифенил**

[414]

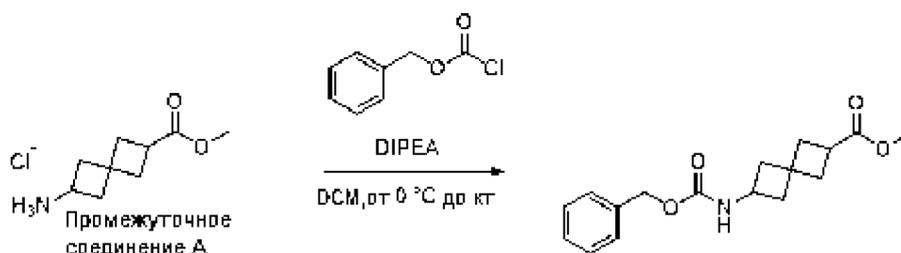


[415] Промежуточное соединение Y получали с использованием (4-бромфенил)метанола и (3-фтор-5-метоксифенил)бороновой кислоты в качестве исходных веществ таким же образом, как в препаративном примере 24.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,59-7,54 (м, 2H), 7,51-7,46 (м, 2H), 6,90 (дд,  $J=9,2, 2,2$  Гц, 2H), 6,64 (дт,  $J=10,5, 2,3$  Гц, 1H), 4,57 (с, 2H), 3,88 (с, 3H).

[416] **Препаративный пример 26: метил (2R,4R,6R)-6-аминоспиро[3,3]гептан-2-карбоксилат гидрохлорид**

[417] Стадия 1: Синтез метил 6-(((бензилокси)карбонил)амино)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата

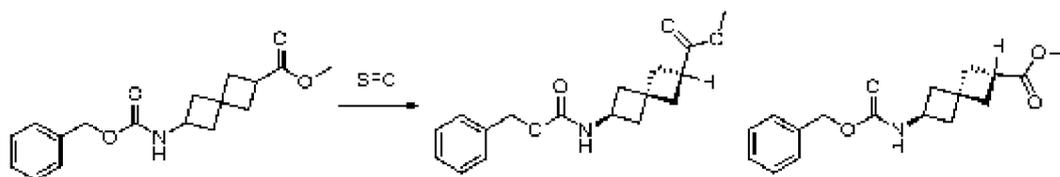
[418]



[419] Промежуточное соединение А (3 г, 14,58 ммоль) и бензил хлорформат (3,1 мл, 21,87 ммоль) растворяли в DCM (0,5 М), и при температуре 0°C медленно добавляли DIPEA (7,62 мл, 43,75 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. Реакционную смесь экстрагировали водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и DCM и затем органический слой сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали на колонке с силикагелем (EtOAc:гексан=1:1) с получением метил 6-(((бензилокси)карбонил)амино)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (4,4 г, выход 99%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,40-7,28 (м, 5H), 5,06 (с, 2H), 4,84 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 4,11-3,97 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,01 (п,  $J=8,5$  Гц, 1H), 2,50 (дт,  $J=12,0, 6,6$  Гц, 1H), 2,43-2,21 (м, 4H), 2,12 (ддд,  $J=11,7, 8,7, 2,8$  Гц, 1H), 1,84 (ддд,  $J=15,9, 11,3, 8,7$  Гц, 2H).

[420] Стадия 2: Очистка метил 6-(((бензилокси)карбонил)амино)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата

[421]



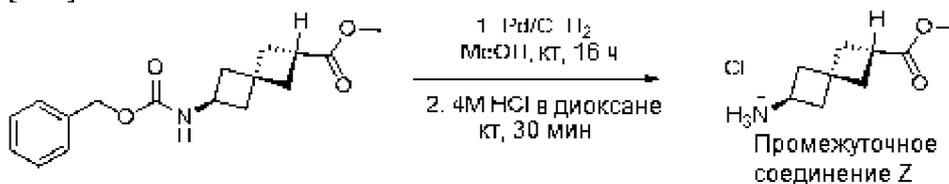
[422] Метил 6-(((бензилокси)карбонил)амино)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилат (4,34 г) очищали методом сверхкритической флюидной хроматографии (SFC) в следующих условиях для выделения соединений метил (2S, 4S, 6S)-6-(((бензилокси)карбонил)амино)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (2,99 г) и метил (2R, 4R, 6R)-6-(((бензилокси)карбонил)амино)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (0,88 г) в виде масла желтого цвета, соответственно.

[423] Колонка: подвижная фаза Daicel ChiralPak IG (250 мм×4,6 мм, 1 мкм)

[424] Подвижная фаза: [гексан/EtOH]; 80/20 (об./об.), 9,4 минут (2S, 4S, 6S), 10,7 минут (2R, 4R, 6R)

[425] Стадия 3: Синтез метил (2R,4R,6R)-6-аминоспиро[3,3]гептан-2-карбоксилат гидрохлорида

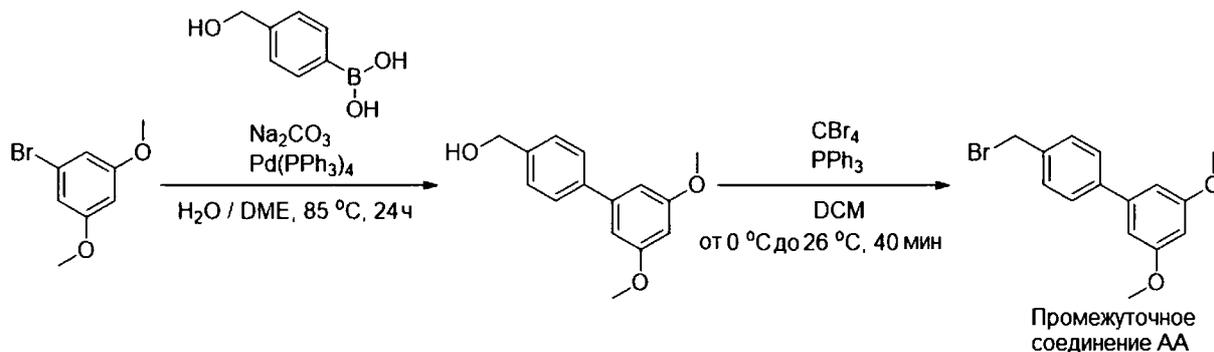
[426]



[427] Метил (2R,4R,6R)-6-(((бензилокси)карбонил)амино)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилат (312 мг, 1,03 ммоль) растворяли в MeOH (10,3 мл, 0,1 М) и добавляли Pd/C 10% (110 мг, 0,1 эквив.). Реакционную смесь продували в атмосфере H<sub>2</sub> и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. 1,4-диоксан (10,3 мл, 0,1 М) и 4н HCl раствор (0,8 мл, 3,09 ммоль) добавляли в концентрированную реакционную смесь и перемешивали в течение еще 30 минут. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения Z (180 мг).

[428] **Препаративный пример 27: 4'-(бромметил)-3,5-диметокси-1,1'-бифенил**

[429]



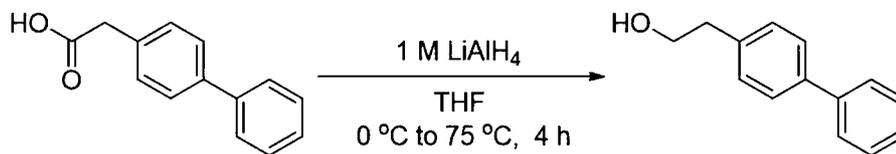
[430] Промежуточное соединение AA получали с использованием 1-бром-3,5-диметоксибензола и ((4-гидрокси)метилфенил)бороновой кислоты в качестве исходных

веществ таким же образом, как в препаративном примере 24.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,55 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 7,45 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 6,71 (д,  $J=2,2$  Гц, 2H), 6,48 (т,  $J=2,2$  Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 3,85 (с, 6H).

[431] **Препаративный пример 28: 4-(2-бромэтил)-1,1'-бифенил**

[432] Стадия 1: Синтез 2-([1,1'-бифенил]-4-ил)этан-1-ол

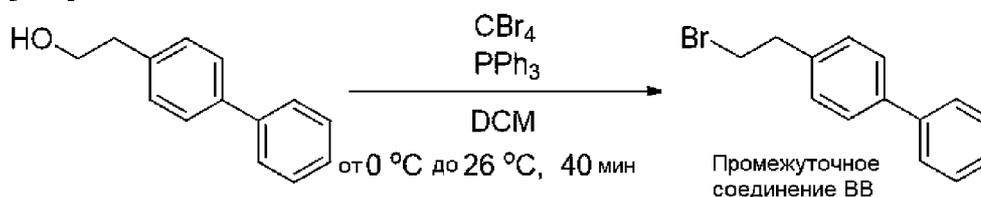
[433]



[434] К раствору 2-([1,1'-бифенил]-4-ил)уксусной кислоты (559 мг, 3 ммоль) в ТГФ (7 мл) при температуре 0°C добавляли  $\text{LiAlH}_4$  (1М в ТГФ, 9,0 мл, 3,0 эквив.) и перемешивали при температуре 75С в течение 4 часов и затем осторожно добавляли 1н NaOH для гашения. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат выливали в дистиллированную воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над  $\text{MgSO}_4$  и затем концентрировали при пониженном давлении с получением 2-([1,1'-бифенил]-4-ил)этан-1-ола (522 мг, выход 87%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,62-7,52 (м, 2H), 7,49-7,40 (м, 1H), 7,39-7,29 (м, 2H), 3,91 (т,  $J=6,5$  Гц, 1H), 2,92 (т,  $J=6,5$  Гц, 1H).

[435] Стадия 2: Синтез 4-(2-бромэтил)-1,1'-бифенила

[436]

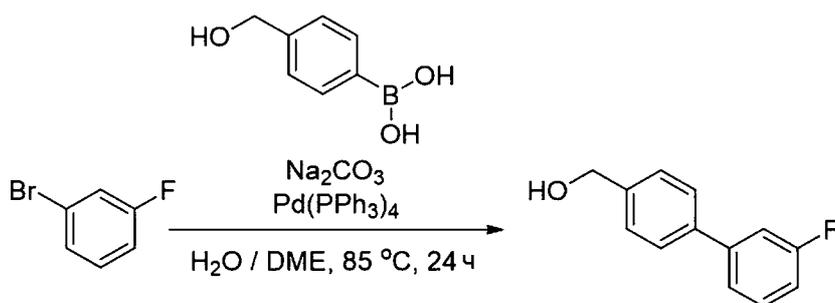


[437] К раствору 2-([1,1'-бифенил]-4-ил)этан-1-ола (522 мг, 2,8 ммоль, 1,0 эквив.) в DCM (12 мл), при температуре 0°C добавляли  $\text{CBr}_4$  (1,02 г, 3,1 ммоль, 1,1 эквив.) и перемешивали в течение 15 минут и затем добавляли  $\text{PPh}_3$  (813 мг, 3,1 ммоль, 1,1 эквив.) и перемешивали в течение 40 минут. Выпавший в осадок твердый продукт фильтровали с получением промежуточного соединения BB (639 мг, выход 87%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,61-7,53 (м, 4H), 7,48-7,40 (м, 2H), 7,38-7,29 (м, 3H), 3,91 (т,  $J=6,5$  Гц, 2H), 2,92 (т,  $J=6,5$  Гц, 2H).

[438] **Препаративный пример 29: 4'-(бромметил)-3-фтор-1,1'-бифенил**

[439] Стадия 1: Синтез (3'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метанола

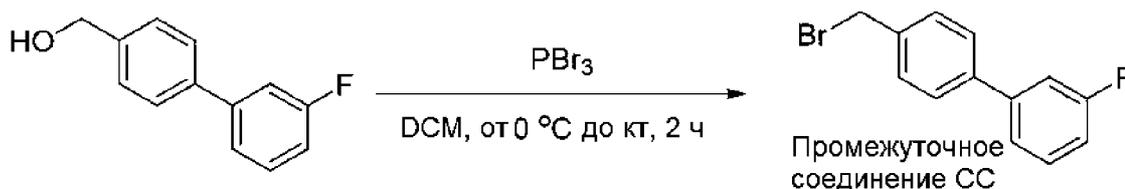
[440]



[441] (4-(Гидроксиметил)фенил)бороновую кислоту (1,04 г, 6,857 ммоль), 1-бром-3-фторбензол (1 г, 5,714 ммоль),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1,51 г, 14,285 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (330 мг, 0,286 ммоль) растворяли в DME и  $\text{H}_2\text{O}$  (2:1), затем нагревали до температуры  $85^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 24 часов. Реакционную смесь экстрагировали ЕА и дистиллированной водой и сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением (3'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метанола (1,26 г) в виде твердого вещества белого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,63-7,56 (м, 2H), 7,50-7,34 (м, 4H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,09-6,99 (м, 1H), 4,76 (с, 2H).

[442] Стадия 2: Синтез 4'-(бромметил)-3-фтор-1,1'-бифенила

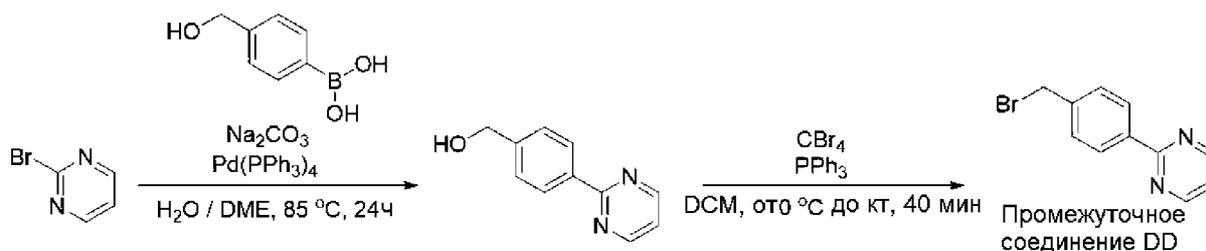
[443]



[444] (3'-Фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метанол (304 мг, 1,641 ммоль) растворяли в DCM и при температуре  $0^\circ\text{C}$  добавляли  $\text{PBr}_3$  (0,59 мл, 6,231 ммоль) и перемешивали в течение 2 часов, и затем добавляли дополнительное количество  $\text{PBr}_3$  (100 мкл) и перемешивали. После 4 часов добавляли при температуре  $0^\circ\text{C}$  1 мл MeOH и органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения CC (1,7 г) в виде твердого вещества белого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,59-7,53 (м, 2H), 7,51-7,45 (м, 2H), 7,43-7,26 (м, 3H), 7,08-7,02 (м, 1H), 4,55 (с, 2H).

[445] **Препаративный пример 30: 2-(4-(бромметил)фенил)пиримидин**

[446]



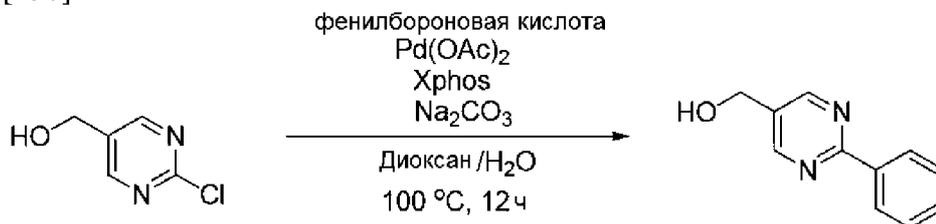
[447] Промежуточное соединение DD получали таким же образом, как в препаративном примере 24, за исключением того, что 2-бромпиридин использовали вместо 3-броманизол на стадии 1 препаративного примера 24.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,

хлороформ-d)  $\delta$  8,81 (д,  $J=4,9$  Гц, 2H), 8,43 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,52 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,20 (т,  $J=4,8$  Гц, 1H), 4,56 (с, 2H).

[448] **Препаративный пример 31: 5-(бромметил)-2-фенилпиримидин**

[449] Стадия 1: Синтез (2-фенилпиримидин-5-ил)метанола

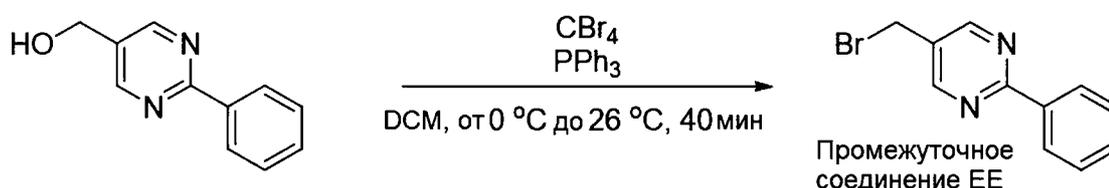
[450]



[451] (2-Хлорпиримидин-5-ил)метанол (1,156 г, 8 ммоль), фенилбороновую кислоту (1,463 г, 12 ммоль),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (179 мг, 0,8 ммоль), Xphos (381 мг, 0,8 ммоль) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2,199 г, 20 ммоль) растворяли в диоксане/ $\text{H}_2\text{O}$  (4:1, 26 мл), затем продували в атмосфере Ag и затем перемешивали при температуре 100°C в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит и затем экстрагировали EA и насыщенным солевым раствором. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и очищали на колонке с силикагелем (EtOAc:гексан=1:1) с получением (2-фенилпиримидин-5-ил)метанола (661 мг, выход 44%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,82 (с, 2H), 8,22-8,52 (м, 2H), 7,58-7,47 (м, 3H), 4,78 (с, 2H).

[452] Стадия 2: Синтез 5-(бромметил)-2-фенилпиримидина

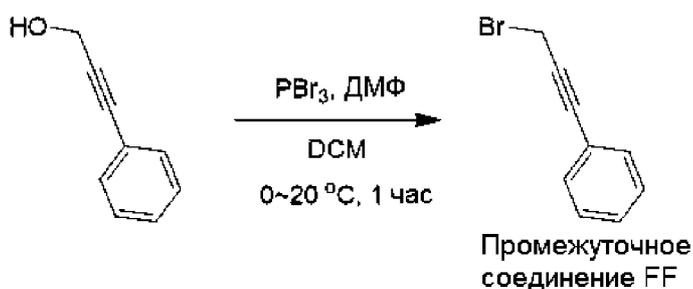
[453]



[454] (2-Фенилпиримидин-5-ил)метанол (661 мг, 3,549 ммоль) растворяли в DCM (11 мл) и затем в течение 10 минут при температуре 0°C добавляли  $\text{CBr}_4$  (1,412 г, 4,258 ммоль) и  $\text{PPh}_3$  (1,116 г, 4,258 ммоль) и перемешивали в течение 40 минут. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали на колонке с силикагелем (EA:гексан=1:9) с получением промежуточного соединения EE (762 мг, выход 86%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,82 (с, 2H), 8,43-8,46 (м, 2H), 7,49-7,51 (м, 3H), 4,48 (с, 2H).

[455] **Препаративный пример 32: (3-бромпроп-1-ин-1-ил)бензол**

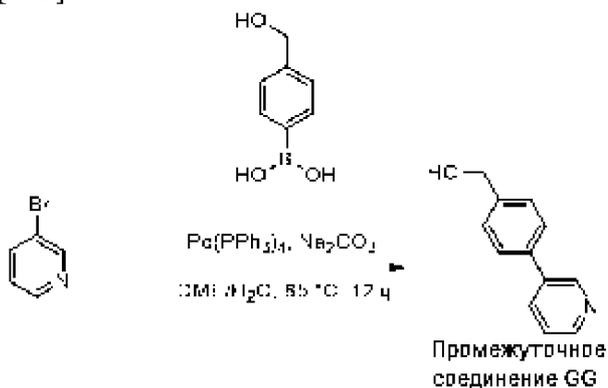
[456]



[457] К раствору (3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)бензола (10,0 г, 75,6 ммоль, 9,43 мл, 1,00 эквив.) и ДМФ (276 мг, 3,78 ммоль, 0,05 эквив.) в DCM (100 мл) при температуре 0°C добавляли PBr<sub>3</sub> (24,5 г, 90,8 ммоль, 1,20 эквив.) и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до температуры 0°C, затем гасили добавлением дистиллированной воды (50 мл) и экстрагировали DCM (2×50 мл). Органический слой промывали водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (1×100 мл) и насыщенным солевым раствором (1×100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали на хроматографической колонке с силикагелем (эфир/этилацетат=50/1-20/1) с получением промежуточного соединения FF (13,8 г, 70,7 ммоль, выход 93,5%) в виде бесцветного масла.

[458] **Препаративный пример 33: (4-(пиридин-3-ил)фенил)метанол**

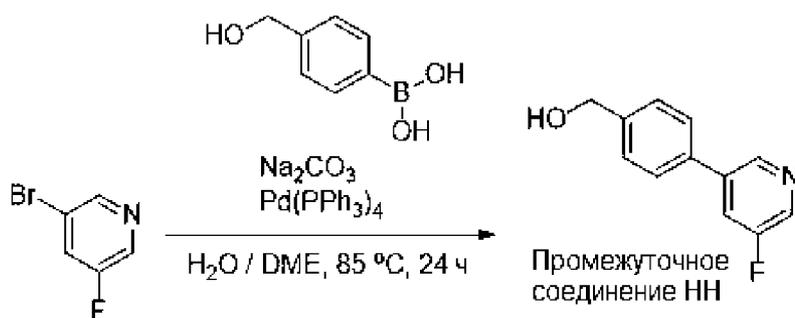
[459]



[460] (4-(Гидроксиметил)фенил)бороновую кислоту (1,154 г, 7,595 ммоль), 3-бромпиридин (1 г, 6,329 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,68 г, 15,823 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (366 мг, 0,316 ммоль) растворяли в DME/H<sub>2</sub>O (2:1) и затем перемешивали при температуре 85°C в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем экстрагировали EA и дистиллированной водой. Сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением промежуточного соединения GG (1,34 г) в виде твердого вещества желтого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,82-8,81 (м, 1H), 8,61-8,59 (м, 1H), 8,00 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,61-7,55 (м, 2H), 7,53-7,45 (м, 3H), 4,78 (с, 2H).

[461] **Препаративный пример 34: (4-(5-фторпиридин-3-ил)фенил)метанол**

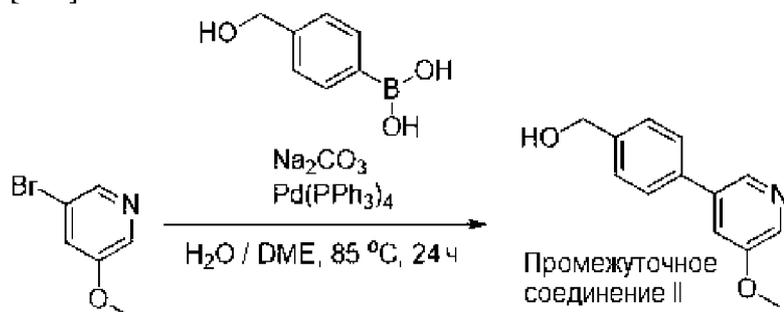
[462]



[463] Промежуточное соединение НН получали с использованием соответствующих исходных продуктов таким же образом, как в препаративном примере 33.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,63-8,61 (м, 1H), 8,45-8,44 (м, 1H), 7,65-7,45 (м, 5H), 4,78 (с, 2H).

[464] **Препаративный пример 35: (4-(5-метоксипиридин-3-ил)фенил)метанол**

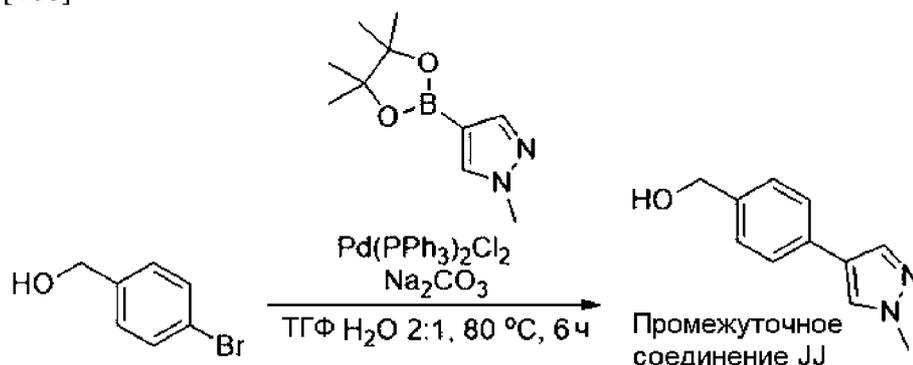
[465]



[466] Промежуточное соединение II получали с использованием соответствующих исходных продуктов таким же образом, как в препаративном примере 33.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,49-8,48 (м, 1H), 8,30-8,29 (м, 1H), 7,67-7,65 (м, 1H), 7,60-7,50 (м, 4H), 4,79 (с, 2H), 3,99 (с, 3H).

[467] **Препаративный пример 36: (4-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)фенил)метанол**

[468]



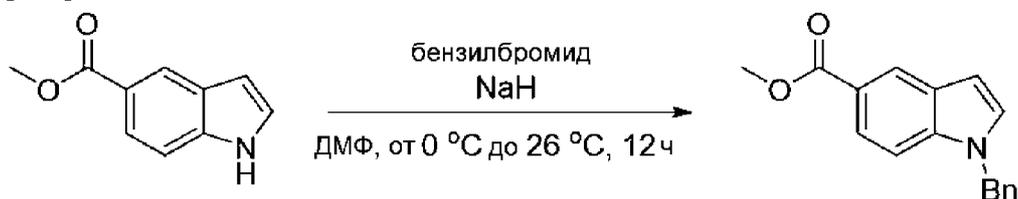
[469] (4-Бромфенил)метанол (1,49 г, 8 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (2,5 г, 12 ммоль),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (561 мг, 0,8 ммоль) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2,199 г, 20 ммоль) растворяли в ТГФ/ $\text{H}_2\text{O}$  (2:1, 16 мл), продували в атмосфере Ar и затем перемешивали при температуре  $80\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 6 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, затем экстрагировали ЕА и насыщенным соевым раствором и сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Очищали на колонке с силикагелем (ЕА:гексан=1:3) с получением

промежуточного соединения JJ (948 мг, выход 63%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,76 (д,  $J=0,8$  Гц, 1H), 7,62 (д,  $J=0,8$  Гц, 1H), 7,43-7,50 (м, 2H), 7,31-7,41 (м, 2H), 4,69 (с, 2H), 3,95 (с, 3H).

[470] **Препаративный пример 37: (1-бензил-1H-индол-5-ил)метанол**

[471] Стадия 1: Синтез метил 1-бензил-1H-индол-5-карбоксилата

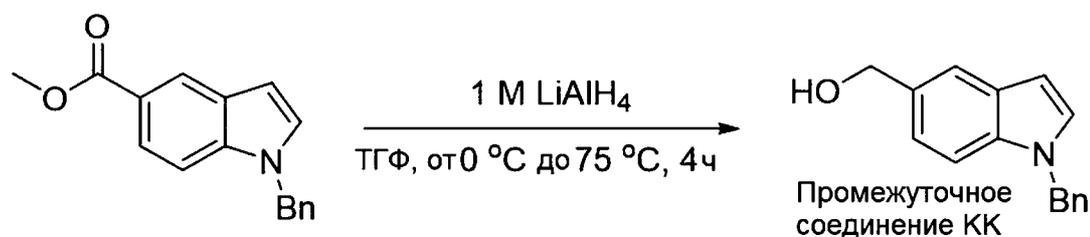
[472]



[473] К раствору метил 1H-индол-5-карбоксилата (2,80 г, 16 ммоль) и бензилбромида (2,1 мл, 17,6 ммоль) в ДМФ (30 мл) при температуре 0°C добавляли по частям NaH (460 мг, 19,2 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь экстрагировали ЕА и насыщенным соевым раствором и органический слой сушили над  $\text{MgSO}_4$  и затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали на колонке с силикагелем (ЕА:гексан=1:9) с получением метил 1-бензил-1H-индол-5-карбоксилата (5,083 г, выход 78%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,42 (дд,  $J=0,7, 1,7$  Гц, 1H), 7,88 (дд,  $J=1,7, 8,7$  Гц, 1H), 7,25-7,35 (м, 4H), 7,19 (д,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,06-7,14 (м, 2H), 6,65 (дд,  $J=0,9, 3,3$  Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 3,93 (с, 3H).

[474] Стадия 2: Синтез (1-бензил-1H-индол-5-ил)метанола

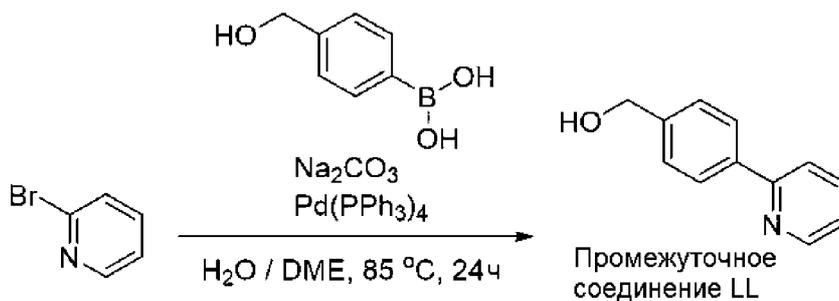
[475]



[476] Метил 1-бензил-1H-индол-5-карбоксилат (2,0 г, 7,538 ммоль) растворяли в ТГФ (25 мл) и при температуре 0°C добавляли  $\text{LiAlH}_4$  (1M в ТГФ, 22,6 мл, 22,615 ммоль) и перемешивали при температуре 75°C в течение 4 часов. Органический слой фильтровали через целит, концентрировали при пониженном давлении и очищали на колонке с силикагелем (ЕА:гексан=1:2) с получением промежуточного соединения КК (1,734 г, выход 97%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,62 (м, 1H), 7,22-7,31 (м, 4H), 7,18 (дд,  $J=1,7, 8,5$  Гц, 1H), 7,04-7,11 (м, 2H), 6,53 (дд,  $J=0,8, 3,1$  Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,74 (с, 2H).

[477] **Препаративный пример 38: (4-(пиридин-2-ил)фенил)метанол**

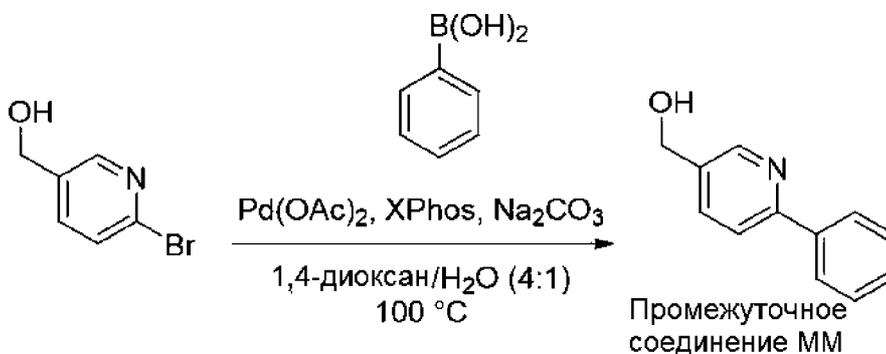
[478]



[479] Промежуточное соединение LL получали с использованием соответствующих исходных продуктов таким же образом, как в препаративном примере 33.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,73 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 8,01 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 7,88-7,73 (м, 2H), 7,49 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 7,32-7,30 (м, 1H), 4,77 (с, 2H).

[480] **Препаративный пример 39: (6-фенилпиридин-3-ил)метанол**

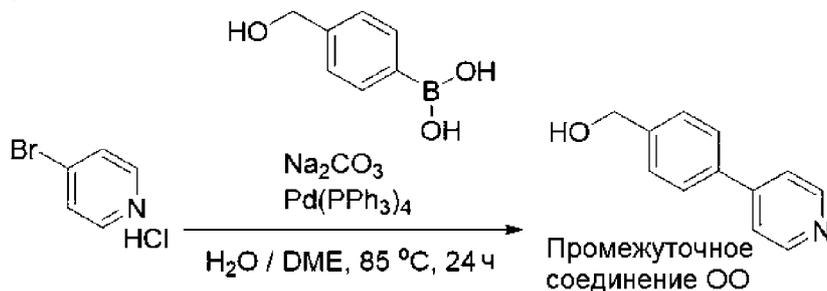
[481]



[482] К раствору (6-бромпиридин-3-ил)метанола (940,1 мг, 5,0 ммоль) в смеси 1,4-диоксан/ $\text{H}_2\text{O}$  (0,25 М) добавляли фенолбороновую кислоту (914,5 мг, 7,5 ммоль),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (56,1 мг, 0,25 ммоль), Xphos (238,4 мг, 0,5 ммоль) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1,59 г, 15,0 ммоль) и перемешивали при температуре  $100\text{ }^\circ\text{C}$ . После 18 часов реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли насыщенным солевым раствором (50 мл) и этилацетатом (50 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии (гексан:этилацетат=3:7) с получением промежуточного соединения MM (618,6 мг, выход 67%) в виде твердого вещества белого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,66-8,62 (м, 1H), 7,99-7,93 (м, 2H), 7,77 (дд,  $J=8,1, 2,2$  Гц, 1H), 7,71 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,46 (т,  $J=7,5$  Гц, 2H), 7,43-7,36 (м, 1H), 4,75 (с, 2H).

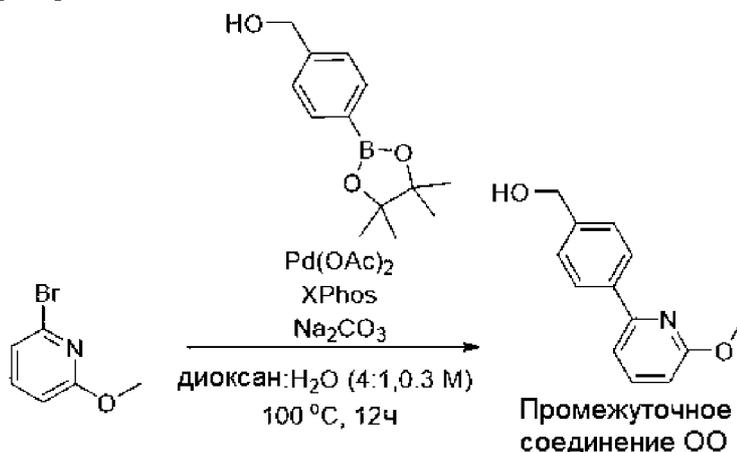
[483] **Препаративный пример 40: (4-пиридин-4-ил)фенил)метанол**

[484]



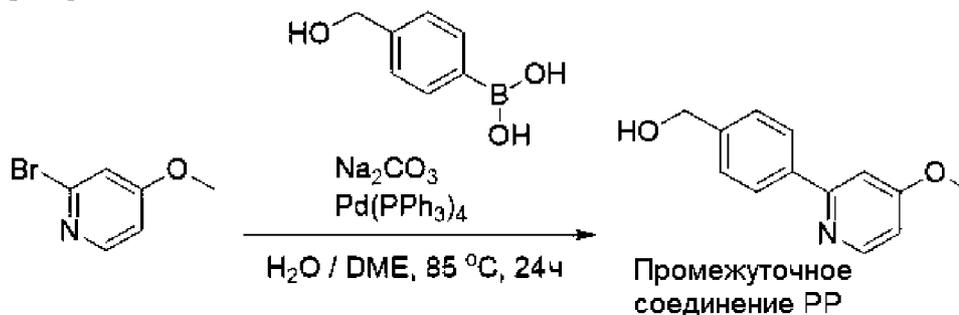
[485] Промежуточное соединение NN получали с использованием соответствующих исходных продуктов таким же образом, как в препаративном примере 33.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,71-8,62 (м, 2H), 7,66 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 7,60-7,55 (м, 2H), 7,51 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 4,79 (с, 2H).

[486] **Препаративный пример 41: (4-(6-метоксипиридин-2-ил)фенил)метанол**  
[487]



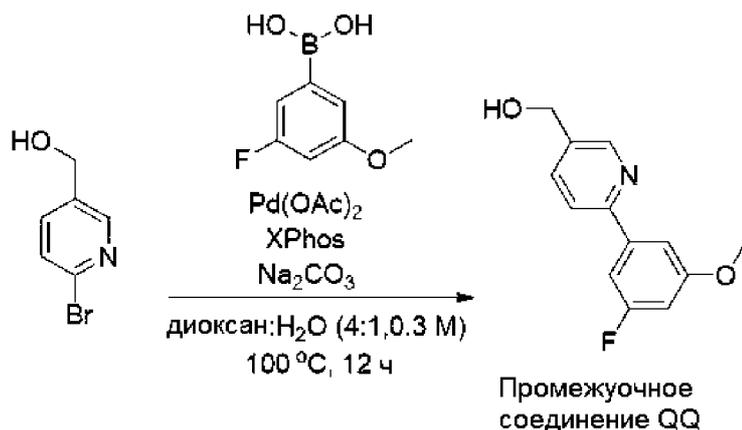
[488] Промежуточное соединение OO получали с использованием соответствующих исходных продуктов таким же образом, как в препаративном примере 39.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,07 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 7,69-7,62 (м, 1H), 7,48 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,37 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 6,72 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,06 (с, 3H).

[489] **Препаративный пример 42: (4-(4-метоксипиридин-2-ил)фенил)метанол**  
[490]



[491] Промежуточное соединение PP получали с использованием соответствующих исходных продуктов таким же образом, как в препаративном примере 33.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,63 (д,  $J=6,3$  Гц, 1H), 8,02 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 7,52 (д,  $J=8,2$  Гц, 3H), 7,30 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 6,97 (дд,  $J=6,3, 2,5$  Гц, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,03 (с, 3H).

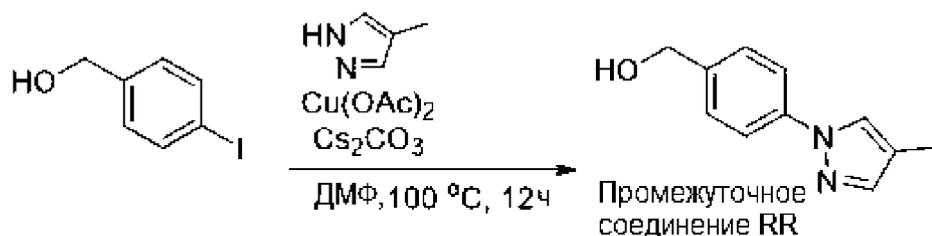
[492] **Препаративный пример 43: (6-(3-фтор-5-метоксифенил)пиридин-3-ил)метанол**  
[493]



[494] Промежуточное соединение QQ получали с использованием соответствующих исходных продуктов таким же образом, как в препаративном примере 39.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,63-8,60 (м, 1H), 8,00 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,82 (дд,  $J=8,1, 2,0$  Гц, 1H), 7,53-7,45 (м, 2H), 6,94-6,86 (м, 1H), 5,39 (с, 1H), 4,58 (д,  $J=5,6$  Гц, 2H), 3,86 (с, 3H).

[495] **Препаративный пример 44: (4-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)фенил)метанол**

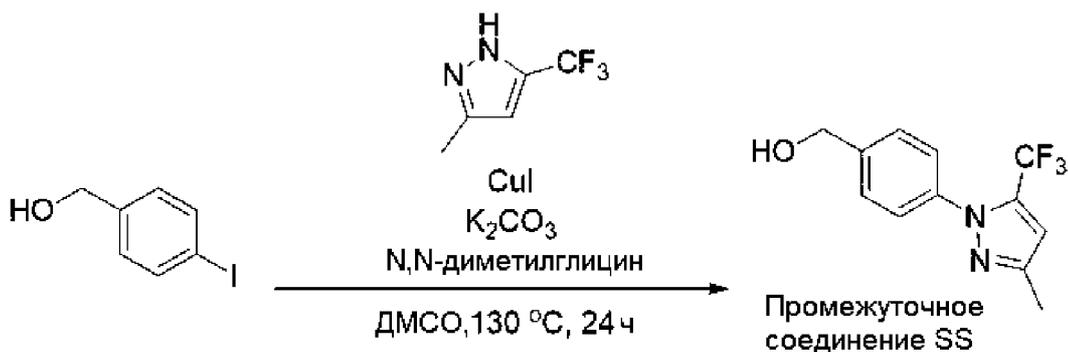
[496]



[497] (4-Йодфенил)метанол (234 мг, 1 ммоль), 4-метил-1H-пиразол (121 мкл, 1,5 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (651 мг, 2 ммоль) и  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (18 мг, 0,1 ммоль) растворяли в ДМФ (5 мл) и затем смесь продували в атмосфере Ar и затем перемешивали при температуре 100°C в течение 12 часов. Реакционную смесь экстрагировали EA и насыщенным соевым раствором, и затем органический слой сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Смесь очищали хроматографией на силикагеле (EA:гексан=1:3) с получением промежуточного соединения RR (191 мг, смесь). ЖХ/МС (ESI)  $m/z$ : 189,1 [M+H].

[498] **Препаративный пример 45: (4-(3-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)метанол**

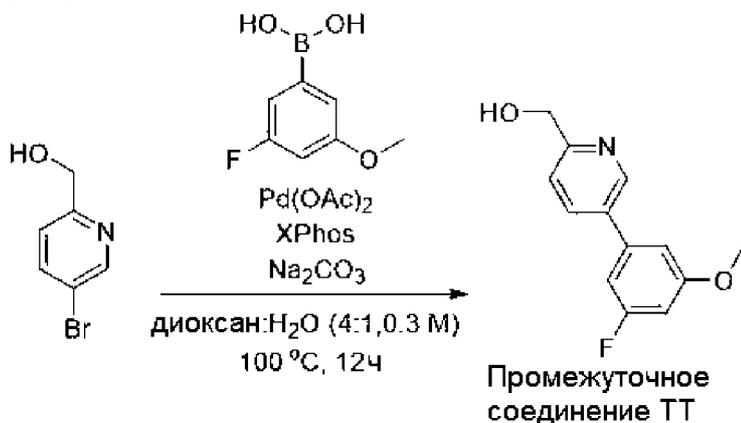
[499]



[500] 3-Метил-5-(трифторметил)-1Н-пиразол (353 мг, 2,35 ммоль), (4-йодфенил)метанол (500 мг, 2,136 ммоль),  $K_2CO_3$  (590 мг, 4,272 ммоль), CuI (41 мг, 0,214 ммоль) и N, N-диметилглицин (44 мг, 0,427 ммоль) растворяли в ДМСО, нагревали до температуры 130°C и перемешивали в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали ЕА и дистиллированной водой и затем сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией с получением промежуточного соединения SS (562 мг, выход 99%) в виде прозрачной жидкости.  $^1H$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,54-7,40 (м, 4H), 6,46 (с, 1H), 4,78 (д,  $J=5,9$  Гц, 2H), 2,35 (д,  $J=0,7$  Гц, 3H), 1,87 (т,  $J=5,9$  Гц, 1H).

[501] **Препаративный пример 46: (5-(3-фтор-5-метоксифенил)пиридин-2-ил)метанол**

[502]



[503] Промежуточное соединение TT получали с использованием соответствующих исходных продуктов таким же образом, как в препаративном примере 39.  $^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,83 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 8,13 (дд,  $J=8,2, 2,4$  Гц, 1H), 7,55 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,22-7,12 (м, 2H), 6,88 (дт,  $J=11,0, 2,2$  Гц, 1H), 5,49 (т,  $J=5,9$  Гц, 1H), 4,62 (д,  $J=5,9$  Гц, 2H), 3,85 (с, 3H).

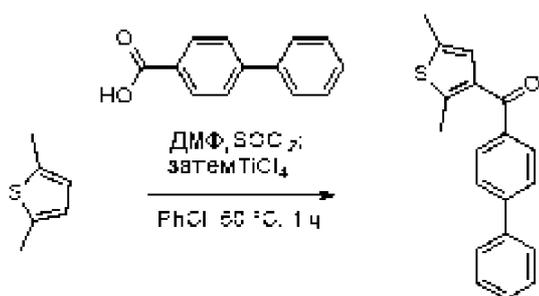
[504]

[505] [Пример]

[506] **Пример 1: 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота**

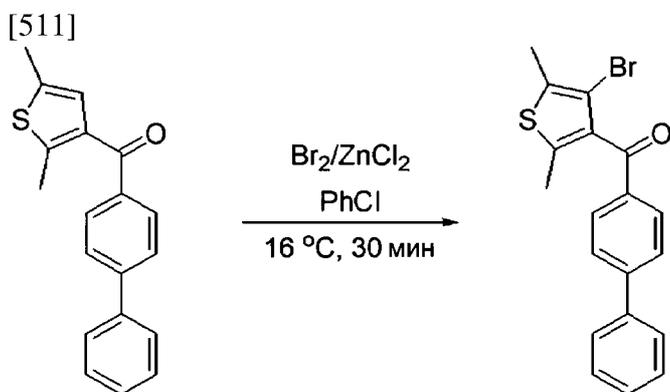
[507] Стадия 1: Синтез [1,1'-бифенил]-4-ил(2,5-диметилтиофен-3-ил)метанона

[508]



[509] К раствору [1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (7,8 г, 39,3 ммоль) и ДМФ (около 0,1 мл) в PhCl (45 мл, 0,8 М) при температуре 0°C добавляли SOCl<sub>2</sub> (4,9 г, 41,0 ммоль) и затем реакционную смесь нагревали до температуры 50°C и перемешивали в течение 1 часа. Через 1 час смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли диметилтиофен (4,1 мл, 35,7 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до температуре 0°C и добавляли 1М раствор TiCl<sub>4</sub> (35,7 мл, 35,7 ммоль). Через 1 час реакционную смесь подкисляли добавлением 1н раствора HCl и экстрагировали гептаном. Объединенные экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии с получением [1,1'-бифенил]-4-ил(2,5-диметилтиофен-3-ил)метанона (3,31 г, выход 32%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,90 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,71 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,67 (д, J=7,1 Гц, 2H), 7,51 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,43 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,46 (с, 3H). ЖХ/МС (ESI) m/z: 293,7 [M+H]<sup>+</sup>.

[510] Стадия 2: Синтез [1,1'-бифенил]-4-ил(4-бром-2,5-диметилтиофен-3-ил)метанона

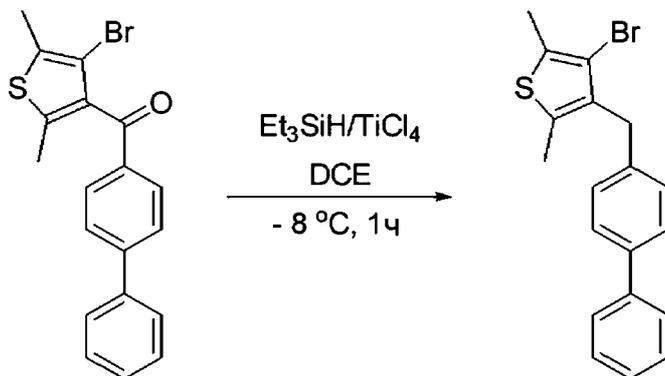


[512] К раствору [1,1'-бифенил]-4-ил(2,5-диметилтиофен-3-ил)метанона (3,29 г, 11,25 моль) и PhCl (14,1 мл, 0,8 М) добавляли ZnCl<sub>2</sub> (46,0 мг, 0,34 ммоль) и затем реакционную смесь охлаждали до температуры 16°C. В течение 30 минут при температуре 16°C добавляли Br<sub>2</sub> (1,8 г, 22,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре комнатная температура в течение 30 минут и реакционную смесь подкисляли добавлением 1н раствора HCl. Продукт экстрагировали гептаном и затем объединенные экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии с получением [1,1'-бифенил]-4-ил(4-бром-2,5-диметилтиофен-3-ил)метанон (2,61 г, выход 63%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,94 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,72 (д, J=7,7 Гц, 2H), 7,67 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,50 (т, J=7,3 Гц, 2H), 7,44 (т,

$J=7,3$  Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,38 (с, 3H). ЖХ/МС (ESI)  $m/z$ : 373,3  $[M+H]^+$ .

[513] Стадия 3: Синтез 3-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-бром-2,5-диметилтиофена

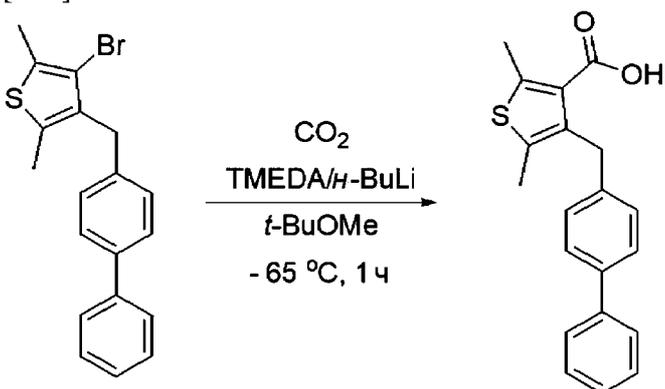
[514]



[515] К раствору [1,1'-бифенил]-4-ил(4-бром-2,5-диметилтиофен-3-ил)метанона (2,61 г, 7,03 ммоль) и DCE (14,1 мл, 0,5 М) добавляли  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (2,1 г, 17,6 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до температуры  $-8^\circ\text{C}$  и медленно добавляли 1М раствор  $\text{TiCl}_4$  (7,1 мл, 7,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем реакционную смесь подкисляли добавлением 1н раствора  $\text{HCl}$ . Продукт экстрагировали гептаном, затем сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии с получением 3-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-бром-2,5-диметилтиофена (1,45 г, выход 58%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,59 (д,  $J=7,6$  Гц, 2H), 7,52 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,45 (д,  $J=7,6$  Гц, 2H), 7,35 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 7,24 (д,  $J=7,9$  Гц, 2H), 4,00 (с, 2H), 2,40 (д,  $J=4,4$  Гц, 6H).

[516] Стадия 4: Синтез 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты

[517]

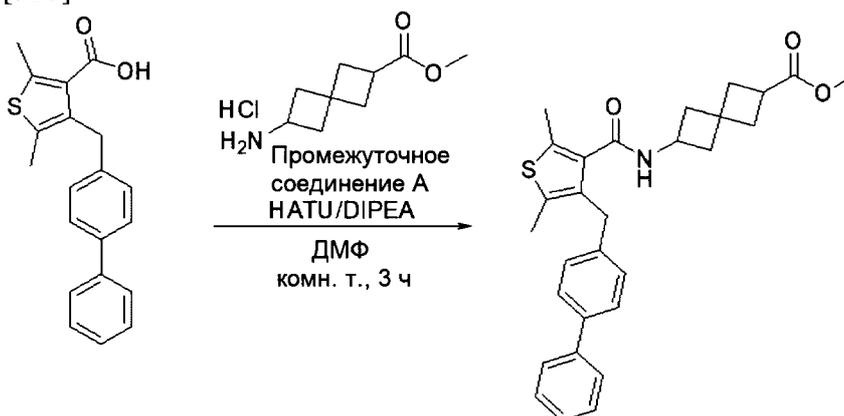


[518] К раствору 3-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-бром-2,5-диметилтиофена (1,0 г, 2,80 ммоль) при температуре  $-65^\circ\text{C}$  постепенно добавляли  $\text{TMEDA}$  (0,46 мл, 3,08 ммоль) и метил *трет*-бутиловый эфир (14 мл, 0,2 М),  $n\text{-BuLi}$  (1,5 мл, 2,64 ммоль) и затем перемешивали. Смесь перемешивали в течение 30 минут и затем при температуре  $-65^\circ\text{C}$  добавляли избыток сухого льда и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли добавлением 1н раствора  $\text{HCl}$  и затем экстрагировали  $\text{EtOAc}$  и

дистиллированной водой. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем фильтровали, концентрировали и очищали с получением 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты (0,46 г, выход 51%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,64 (с, 1H), 7,61 (д,  $J=7,6$  Гц, 2H), 7,55-7,52 (м, 2H), 7,44 (т,  $J=7,2$  Гц, 2H), 7,36-7,32 (м, 1H), 7,16-7,12 (м, 2H), 4,17 (с, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,31 (с, 3H).

[519] Стадия 5: Синтез метил 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата

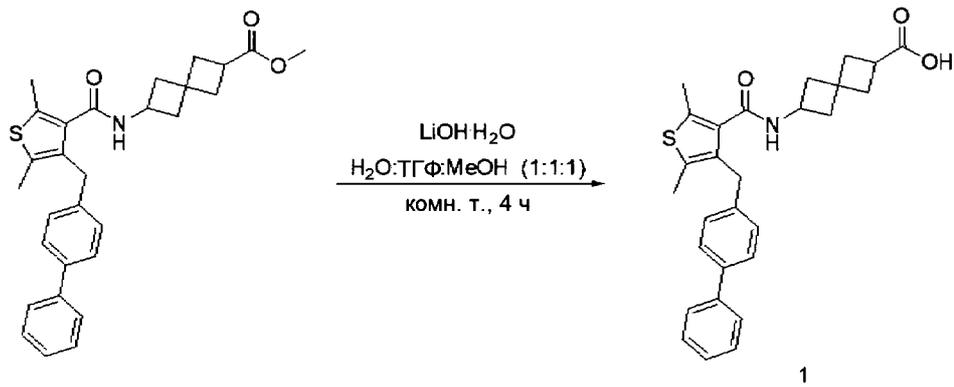
[520]



[521] К раствору 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты (0,1 г, 0,31 ммоль) в ДМФ (1,1 мл, 0,3 М) добавляли промежуточное соединение А (70 мг, 0,34 ммоль), HATU (0,13 г, 0,34 ммоль) и DIPEA (0,16 мл, 0,93 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь подщелачивали добавлением 1N раствора NaOH и затем экстрагировали  $\text{EtOAc}$  и дистиллированной водой. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем фильтровали, концентрировали и очищали путем колоночной хроматографии с получением метил 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (110 мг, выход 75%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,57 (д,  $J=7,6$  Гц, 2H), 7,52 (д,  $J=7,3$  Гц, 2H), 7,46 (т,  $J=7,3$  Гц, 2H), 7,36 (т,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,19 (д,  $J=7,6$  Гц, 2H), 5,39 (д,  $J=7,1$  Гц, 1H), 4,28 (м, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 2,97 (п,  $J=8,9, 8,4$  Гц, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,30 (дд,  $J=14,1, 7,1$  Гц, 4H), 2,21-2,14 (м, 1H), 1,99 (д,  $J=19,5$  Гц, 1H), 1,53 (дт,  $J=19,1, 10,0$  Гц, 2H). ЖХ/МС (ESI)  $m/z$ : 475,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[522] Стадия 6: Синтез 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты

[523]



[524] К раствору метил 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (110 мг, 0,23 ммоль) в смеси  $\text{H}_2\text{O}:\text{TGF}:\text{MeOH}(1:1:1)$  добавляли  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (29 мг, 0,69 ммоль) и перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь подкисляли добавлением 1н раствора  $\text{HCl}$  и затем экстрагировали  $\text{EtOAc}$  и дистиллированной водой. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем фильтровали и концентрировали с получением соединения по примеру 1 (86 мг, выход 81%) без очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,03 (с, 1H), 8,29 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,61 (д,  $J=7,7$  Гц, 2H), 7,51 (д,  $J=7,6$  Гц, 2H), 7,45 (т,  $J=7,4$  Гц, 2H), 7,34 (т,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,19 (д,  $J=7,7$  Гц, 2H), 4,16 (г,  $J=8,3$  Гц, 1H), 3,90 (с, 2H), 2,91 (п,  $J=8,3$  Гц, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,29-2,13 (м, 4H), 2,11-2,06 (м, 1H), 2,02 (с, 1H), 1,87 (с, 1H), 1,85 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H). ЖХ/МС (ESI)  $m/z$ : 460,01  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

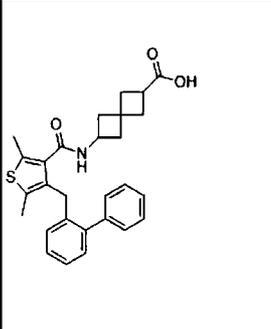
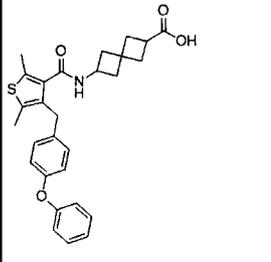
[525]

[526] Соединения по примерам 2-5 получали так же, как в примере 1, за исключением отличий в способах приготовления, описанных далее.

[527] [Таблица 1]

[528]

Пр. №	Химическая структура	Название	Отличие в способе получения
2		6-(2,5-диметил-4-(4-метилбензил)-тиофен-3-карбоксамидо)-спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	4-метилбензойную кислоту использовали вместо [1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты на стадии 1
3		6-(4-([1,1'-бифенил]-3-илметил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)-спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота использовали вместо [1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты на стадии 1

4		6-(4-([1,1'-бифенил]-2-илметил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота использовали вместо [1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты на стадии 1
5		6-(2,5-диметил-4-(4-феноксипензил)-тиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	4-феноксипензойную кислоту использовали вместо [1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты на стадии 1

[529] [Таблица 2]

[530]

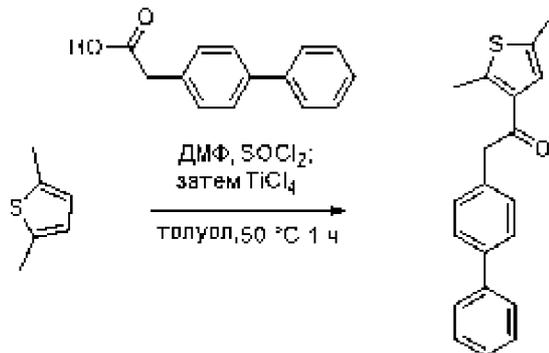
Пр. №	ЖХ/МС (ESI) m/z: [M+H] <sup>+</sup>	ЯМР
2	398,5	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 12,01 (с, 1H), 8,25 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,02 (д, J=7,7 Гц, 2H), 6,97 (д, J=7,7 Гц, 2H), 4,15 (д, J=7,9 Гц, 1H), 3,80 (с, 2H), 2,96-2,88 (м, 1H), 2,35 (дд, J=11,1, 6,3 Гц, 1H), 2,29 (д, J=7,1 Гц, 6H), 2,25 (с, 1H), 2,23 (с, 3H), 2,18 (т, J=9,5 Гц, 2H), 2,12-2,00 (м, 2H), 1,93-1,87 (м, 1H), 1,86-1,80 (м, 1H)
3	460,2	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,57 (д, J=7,1 Гц, 2H), 7,46 (т, J=7,7 Гц, 3H), 7,37 (кв, J=7,4 Гц, 3H), 7,09 (д, J=7,1 Гц, 1H), 5,36 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,23 (г, J=7,8 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 2,97 (п, J=8,5 Гц, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,37-2,30 (м, 1H), 2,24 (дт, J=17,2, 6,8 Гц, 3H), 2,17-2,11 (м, 1H), 1,99-1,93 (м, 1H), 1,51-1,43 (м, 2H).
4	460,6	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,46 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,39 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,37-7,33 (м, 2H), 7,30 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,29-7,25 (м, 2H), 6,95 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,34 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,20 (г, J=7,9 Гц, 1H), 3,86 (с, 2H), 3,03 (п, J=8,4 Гц, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,41 (дд, J=7,0, 4,8 Гц, 1H), 2,34-2,26 (м, 3H), 2,23 (дд, J=11,7, 8,3 Гц, 1H), 2,14 (с, 3H), 2,11-2,05 (м, 1H), 1,45 (ддд, J=20,5, 11,3, 8,6 Гц, 2H).
5	476,4	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,36-7,32 (м, 2H), 7,09 (дд, J=23,6, 8,0 Гц, 3H), 6,99 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,94 (д, J=8,6 Гц, 2H), 5,42 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,30 (г, J=8,0 Гц, 1H), 3,93 (с, 2H), 3,05 (п, J=8,5 Гц, 1H), 2,52-2,46 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,36 (д, J=4,3 Гц, 6H), 2,27

		(дд, J=11,7, 8,2 Гц, 1H), 2,12 (ддд, J=11,6, 8,7, 2,3 Гц, 1H), 1,66-1,56 (м, 2H).
--	--	---

[531] **Пример 6: 6-(4-(2-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты**

[532] Стадия 1: Синтез 2-([1,1'-бифенил]-4-ил)-1-(2,5-диметилтиофен-3-ил)этан-1-она

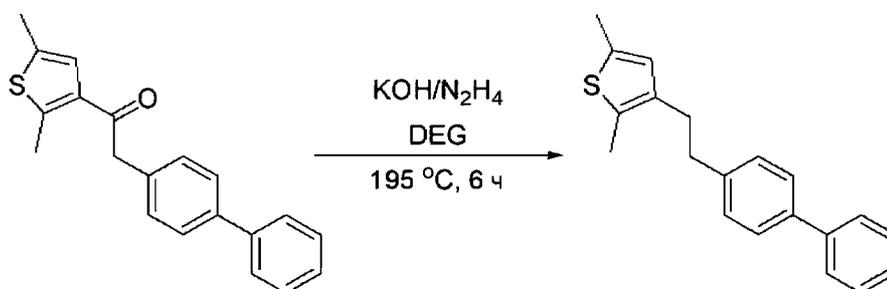
[533]



[534] К раствору 2-([1,1'-бифенил]-4-ил)уксусной кислоты (10,4 г, 49,1 ммоль) и ДМФ (около 1 мл) в толуоле (56 мл, 0,8 М) при температуре 0°C добавляли по каплям SOCl<sub>2</sub> (6,1 г, 51,3 ммоль) и затем реакционную смесь нагревали до температуры 50°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли диметилтиофен (5,1 мл, 44,6 ммоль) и затем охлаждали до температуре 0°C, и добавляли 1М раствор TiCl<sub>4</sub> (45 мл, 44,6 ммоль). Реакционную смесь подкисляли добавлением 1н раствора HCl и экстрагировали гептаном и объединенные экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии с получением 2-([1,1'-бифенил]-4-ил)-1-(2,5-диметилтиофен-3-ил)этан-1-она (8,8 г, выход 64%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,60 (т, J=8,6 Гц, 4H), 7,46 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,36 (дд, J=15,0, 7,5 Гц, 3H), 7,14 (с, 1H), 4,17 (с, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,46 (с, 3H).

[535] Стадия 2: Синтез 3-(2-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-2,5-диметилтиофена

[536]

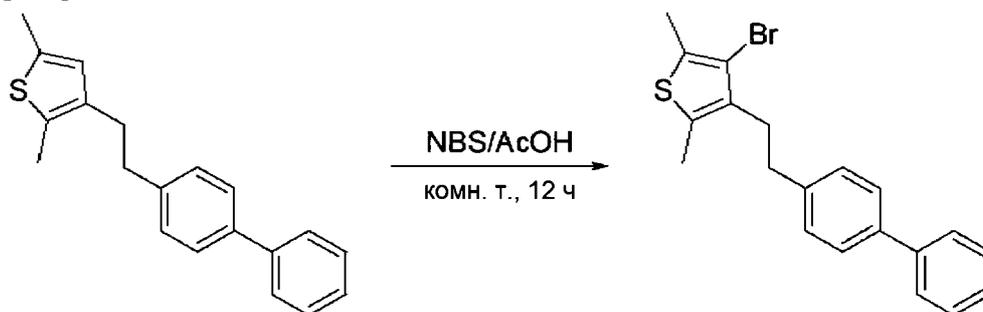


[537] К раствору 2-([1,1'-бифенил]-4-ил)-1-(2,5-диметилтиофен-3-ил)этан-1-она (4,0 г, 13,1 ммоль) в диэтиленгликоле (17,7 мл, 0,7 М) добавляли 80%-ный гидразин гидрат (2,0 мл) и KOH (2,5 г, 44,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником при температуре 195°C в течение 6 часов и затем раствор

охлаждали до комнатной температуры, добавляли 18 мл дистиллированной воды и затем медленно выливали в 11 мл бн водного раствора HCl, чтобы вызвать образование осадка, тем самым получая 3-(2-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-2,5-диметилтиофен (1,97 г, выход 52%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,63 (д,  $J=7,1$  Гц, 2H), 7,55 (д,  $J=6,5$  Гц, 2H), 7,47 (т,  $J=7,7$  Гц, 2H), 7,37 (т,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,27 (д,  $J=8,1$  Гц, 2H), 6,55 (с, 1H), 2,91-2,87 (м, 2H), 2,82-2,77 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,22 (с, 3H).

[538] Стадия 3: Синтез 3-(2-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4-бром-2,5-диметилтиофена

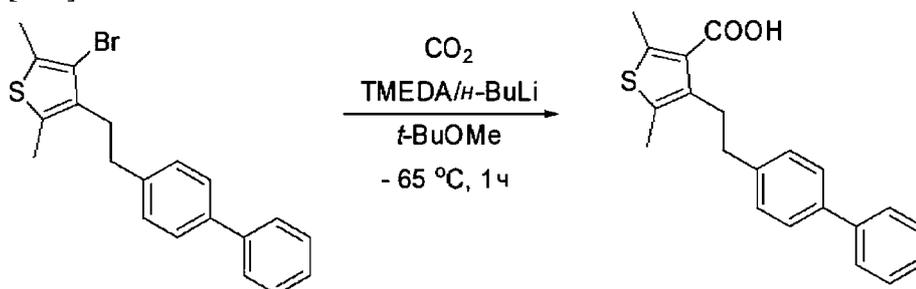
[539]



[540] К раствору 3-(2-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-2,5-диметилтиофена (0,21 г, 0,72 ммоль) в AcOH (4 мл) добавляли N-бромсукцинимид (0,13 г, 0,72 ммоль). После перемешивания в течение 12 часов раствор добавляли к избытку ледяной воды и экстрагировали DCM. Раствор DCM промывали водным раствором карбоната натрия и дистиллированной водой. Органический слой сушили над  $\text{MgSO}_4$ , затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся раствор очищали путем колоночной хроматографии с получением 3-(2-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4-бром-2,5-диметилтиофена (159 мг, выход 60%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,62 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,55 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 7,47 (т,  $J=7,7$  Гц, 2H), 7,36 (т,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,27 (д,  $J=8,1$  Гц, 2H), 2,85 (п,  $J=3,4$  Гц, 4H), 2,40 (с, 3H), 2,15 (с, 3H).

[541] Стадия 4: Синтез 4-(2-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты

[542]

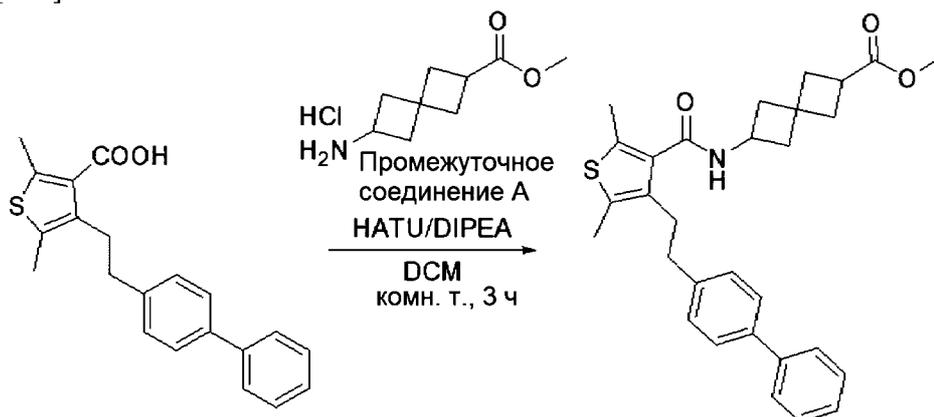


[543] К раствору 3-(2-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4-бром-2,5-диметилтиофена (159 мг, 0,43 ммоль), ТГФ (2,2 мл, 0,2 М) и TMEDA (70 мкл, 0,47 ммоль), постепенно при температуре  $-65^\circ\text{C}$  добавляли *n*-BuLi (2,5 М в ТГФ, 0,22 мл, 0,56 ммоль) и перемешивали. Через 30 минут при температуре  $-65^\circ\text{C}$  в избытке добавляли сухой лед и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли

добавлением 1 М раствора HCl и затем экстрагировали EtOAc и дистиллированной водой. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем фильтровали и концентрировали с получением 4-(2-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты (72 мг, выход 51%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 12,69 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,59 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,46 (т, J=7,7 Гц, 2H), 7,35 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,2 Гц, 2H), 2,96 (дд, J=9,4, 6,5 Гц, 2H), 2,75-2,70 (м, 2H), 2,56 (с, 3H), 2,15 (с, 3H).

[544] Стадия 5: Синтез метил 6-(4-(2-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2- карбоксилата

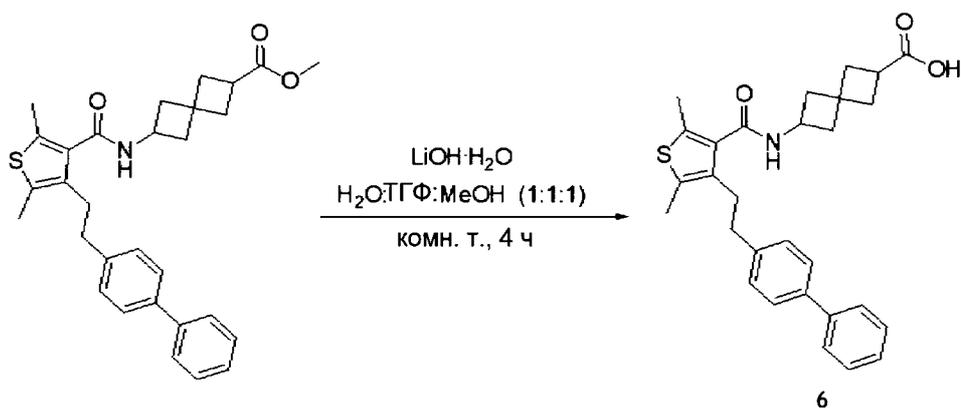
[545]



[546] К раствору 4-(2-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты (72 мг, 0,21 ммоль) добавляли промежуточное соединение А (47 мг, 0,23 ммоль) и HATU (87 мг, 0,23 ммоль) в DCM (1,1 мл, 0,2 М), DIPEA (0,11 мл, 0,63 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь частично концентрировали и органический слой экстрагировали 1н NaOH и этилацетатом и водный слой экстрагировали три раза этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и затем очищали путем колоночной хроматографии с получением метил 6-(4-(2-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2- карбоксилата (70 мг, выход 70%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,61 (д, J=7,1 Гц, 2H), 7,53 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,46 (т, J=7,7 Гц, 2H), 7,36 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,2 Гц, 2H), 5,55 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,45 (г, J=7,8 Гц, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,05 (п, J=8,5 Гц, 1H), 2,86 (дд, J=6,4, 4,0 Гц, 2H), 2,82 (дд, J=9,8, 6,5 Гц, 2H), 2,61 (дт, J=11,8, 5,5 Гц, 1H), 2,48 (дд, J=11,8, 7,1 Гц, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,37 (д, J=8,4 Гц, 2H), 2,32-2,27 (м, 1H), 2,19 (с, 3H), 2,16-2,10 (м, 1H), 1,92-1,82 (м, 2H); ЖХ/МС (ESI) m/z: 488,3 [M+H]<sup>+</sup>.

[547] Стадия 6: Синтез 6-(4-(2-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты

[548]

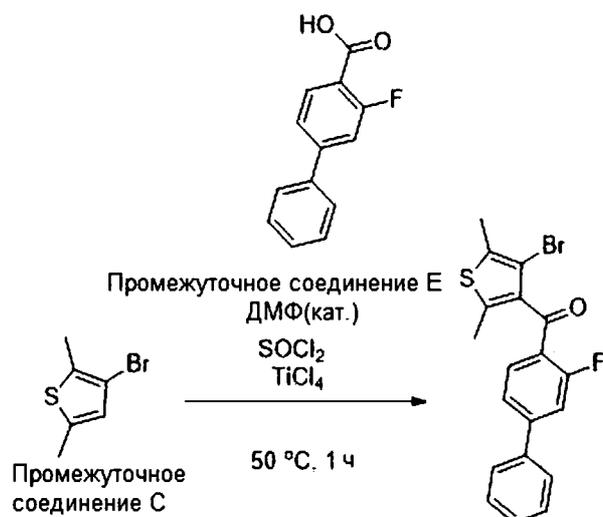


[549] К раствору метил 6-(4-(2-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (70 мг, 0,14 ммоль) в смеси  $\text{H}_2\text{O}:\text{ТГФ}:\text{MeOH} (1:1:1)$  добавляли  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (18 мг, 0,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, затем подкисляли добавлением 1н раствора  $\text{HCl}$  и экстрагировали  $\text{DCM}$ . Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением без очистки соединения по примеру 6 (46 мг, 69%-ный выход).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,48 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,61 (д,  $J=7,2$  Гц, 2H), 7,52 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 7,43 (т,  $J=7,7$  Гц, 2H), 7,32 (т,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,21 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 4,36 (дт,  $J=13,2, 6,8$  Гц, 1H), 3,04 (р,  $J=8,5$  Гц, 1H), 2,88-2,82 (м, 2H), 2,80-2,75 (м, 2H), 2,61-2,55 (м, 1H), 2,45-2,42 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,41-2,34 (м, 2H), 2,29-2,24 (м, 1H), 2,22-2,16 (м, 1H), 2,11 (с, 3H), 2,10-2,01 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI)  $m/z$ : 474,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[550] **Пример 7: 6-(4-((3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота**

[551] Стадия 1: Синтез (4-бром-2,5-диметилтиофен-3-ил)(3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метанона

[552]

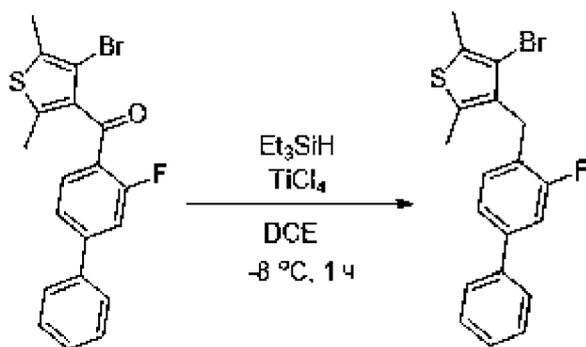


[553] К раствору промежуточного соединения Е (0,50 г, 2,31 ммоль) и ДМФ (около 1 мл) в толуоле (2,6 мл, 0,8 М) при температуре  $0^\circ\text{C}$  добавляли  $\text{SOCl}_2$  (0,18 мл, 2,4 ммоль).

Реакционную смесь нагревали до температуры 50°C и перемешивали в течение 1 часа и затем добавляли промежуточное соединение С (0,40 г, 2,1 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до температуре 0°C и добавляли TiCl<sub>4</sub> (0,23 мл, 2,1 ммоль). Добавляли 1н водный раствор HCl (10 мл) и перемешивали в течение 5 минут, и затем органический слой экстрагировали и водный слой промывали два раза гептаном. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением (4-бром-2,5-диметилтиофен-3-ил)(3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метанона (200 мг, выход 25%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,78 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,65 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,53-7,49 (м, 3H), 7,46 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,36 (д, J=11,9 Гц, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,39 (с, 3H).

[554] Стадия 2: Синтез 3-бром-4-((3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофена

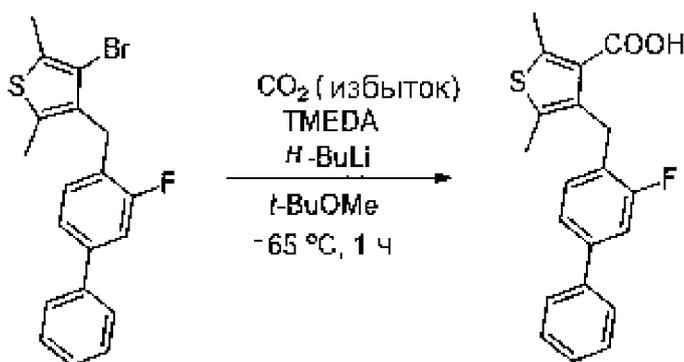
[555]



[556] К раствору (4-бром-2,5-диметилтиофен-3-ил)(3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метанона (150 мг, 0,39 ммоль) в DCE (0,9 мл, 0,5 М) добавляли Et<sub>3</sub>SiH (0,18 мл, 1,17 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до температуры -8°C, медленно добавляли TiCl<sub>4</sub> (43 мкл, 0,39 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Добавляли 1н водный раствор HCl (10 мл) и перемешивали в течение 5 минут и затем органический слой экстрагировали и водный слой промывали два раза гептаном. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 3-бром-4-((3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофена (74 мг, выход 53%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,57 (д, J=7,1 Гц, 2H), 7,45 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,37 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,30 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,26 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,00 (т, J=8,0 Гц, 1H), 4,00 (с, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,38 (с, 3H).

[557] Стадия 3: Синтез 4-((3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты

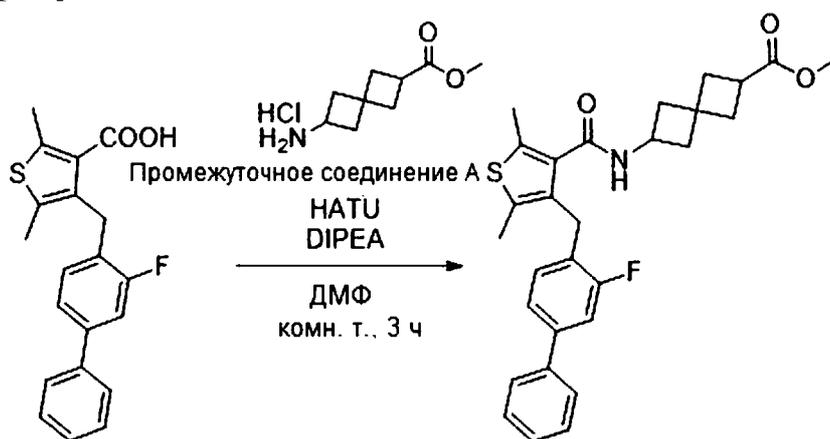
[558]



[559] К раствору 3-бром-4-((3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофена (74 мг, 0,20 ммоль) и тетраметилендиамина (33 мкл, 0,22 ммоль) в ТГФ (1,0 мл, 0,2 М) при температуре  $-65^\circ\text{C}$  медленно добавляли  $n\text{-BuLi}$  (2,5 М в ТГФ, 0,09 мл, 0,22 ммоль) и затем перемешивали в течение 45 минут, и добавляли избыток сухого льда при температуре  $-65^\circ\text{C}$ . Добавляли 1н водный раствор  $\text{HCl}$  (2,0 мл) и перемешивали в течение 15 минут и затем органический слой экстрагировали и водный слой промывали два раза  $\text{EA}$ . Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением 4-((3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты (30 мг, выход 45%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,55 (д,  $J=7,1$  Гц, 2H), 7,44 (т,  $J=7,6$  Гц, 2H), 7,36 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 7,27 (д,  $J=9,5$  Гц, 1H), 7,22 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 6,91 (т,  $J=8,0$  Гц, 1H), 4,24 (с, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,33 (с, 3H).

[560] Стадия 4: Синтез метил 6-(4-((3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата

[561]

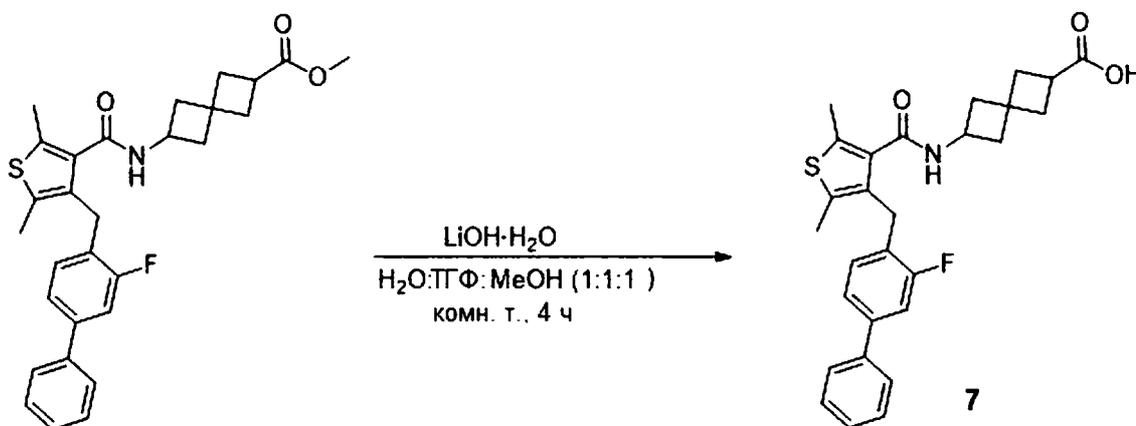


[562] К раствору 4-((3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты (30 мг, 0,09 ммоль), промежуточного соединения А (21 мг, 0,1 ммоль) и HATU (38 мг, 0,1 ммоль) в ДМФ (0,3 мл, 0,3 М) при комнатной температуре добавляли DIPEA (0,05 мл, 0,27 ммоль) и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли 1н водным раствором  $\text{NaOH}$  и этилацетатом и водный слой экстрагировали три раза этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , концентрировали и очищали на

хроматографической колонке с силикагелем (н-гексан и этилацетат) с получением метил 6-(4-((3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (12 мг, выход 30%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,57-7,53 (м, 2H), 7,46 (т,  $J=7,6$  Гц, 2H), 7,38 (т,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,08 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H), 5,49 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 4,34 (т,  $J=8,0$  Гц, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,67 (с, 3H), 2,99 (п,  $J=8,5$  Гц, 1H), 2,53-2,47 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,39-2,36 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,33-2,29 (м, 2H), 2,21 (дд,  $J=11,6, 8,4$  Гц, 1H), 2,06-2,00 (м, 1H), 1,69-1,65 (м, 1H), 1,61 (дд,  $J=11,6, 8,7$  Гц, 1H). ЖХ/МС (ESI)  $m/z$ : 492,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[563] Стадия 5: Синтез 6-(4-((3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты

[564]

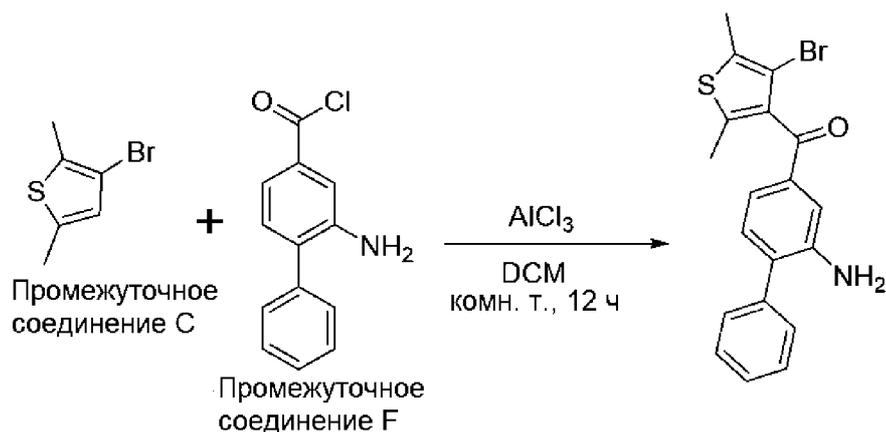


[565] К раствору метил 6-(4-((3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (12 мг, 0,02 ммоль) в смеси  $\text{H}_2\text{O}$ /ТГФ/MeOH (0,3 М, 0,1 мл) добавляли  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (3,0 мг, 0,06 ммоль) и перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь подкисляли добавлением 1н водного раствора  $\text{HCl}$  и экстрагировали EA ( $3\times 5$  мл). Органический слой сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, концентрировали и затем очищали на хроматографической колонке с силикагелем (н-гексан и этилацетат) с получением соединения по примеру 7 (6,0 мг, выход 55%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,55 (д,  $J=7,2$  Гц, 2H), 7,46 (т,  $J=7,6$  Гц, 2H), 7,38 (т,  $J=7,3$  Гц, 1H), 7,27 (д,  $J=9,7$  Гц, 2H), 7,08 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H), 5,48 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 4,34 (т,  $J=8,0$  Гц, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,03 (п,  $J=8,4$  Гц, 1H), 2,50 (дт,  $J=11,9, 6,3$  Гц, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,41-2,36 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,34 (с, 1H), 2,23 (дд,  $J=11,7, 8,2$  Гц, 1H), 2,08 (ддд,  $J=11,6, 8,6, 2,2$  Гц, 1H), 1,64 (ддд,  $J=20,8, 11,4, 8,5$  Гц, 2H). ЖХ/МС (ESI)  $m/z$ : 478,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[566] Пример 8: 6-(4-((2-амино-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро [3,3]гептан-2-карбоновая кислота

[567] Стадия 1: Синтез (2-амино-[1,1'-бифенил]-4-ил)(4-бром-2,5-диметилтиофен-3-ил)метанона

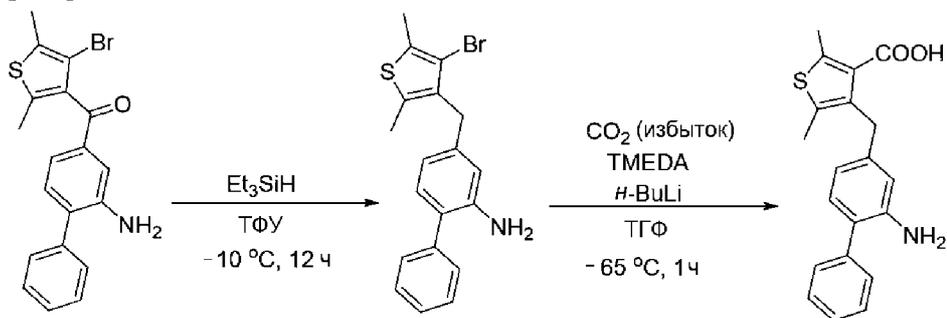
[568]



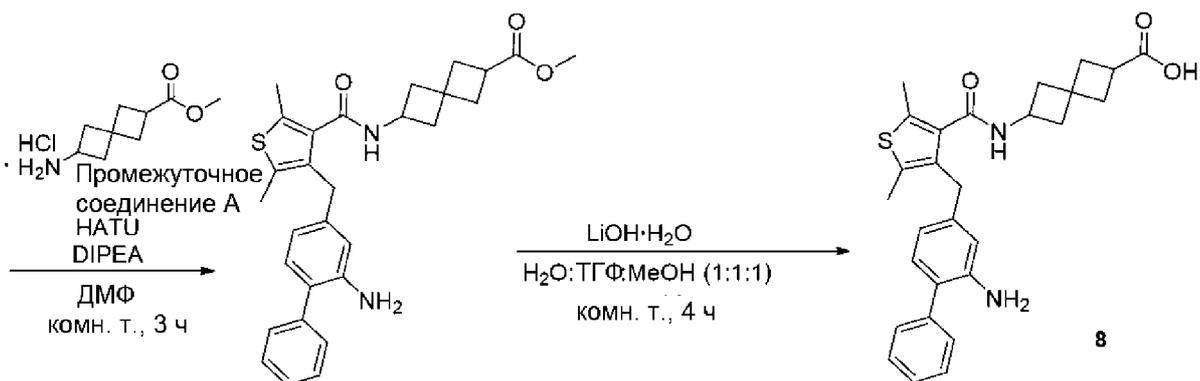
[569] К смеси  $\text{AlCl}_3$  (1,74 г, 13,1 ммоль) и DCM (42,2 мл, 0,3 М) добавляли промежуточное соединение C (2,5 г, 13,1 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут и затем в реакционную смесь добавляли промежуточное соединение F (2,95 г, 12,7 ммоль) и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь выливали на лед, подкисляли 1н водным раствором лимонной кислоты и затем экстрагировали два раза DCM. Органический слой промывали дистиллированной водой и насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , концентрировали при пониженном давлении и затем очищали путем колоночной хроматографии с получением (2-амино-[1,1'-бифенил]-4-ил)(4-бром-2,5-диметилтиофен-3-ил)метанона (960 мг, выход 20%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,50 (д,  $J=4,4$  Гц, 4H), 7,44-7,40 (м, 1H), 7,31 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 7,26-7,22 (м, 2H), 4,02 (с, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,37 (с, 3H).

[570] Стадии 2-5: Синтез 6-(4-((2-амино-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты

[571]



[572]

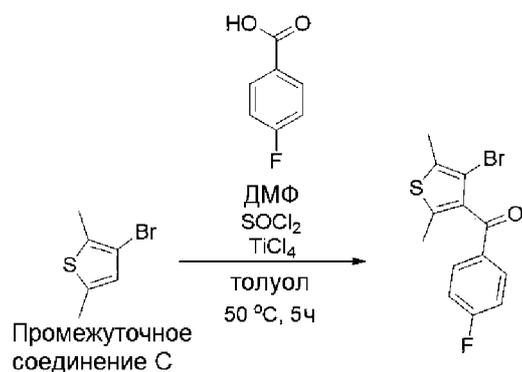


[573] Соединения по примеру 8 получали взаимодействием (2-амино-[1,1'-бифенил]-4-ил)(4-бром-2,5-диметилтиофен-3-ил)метанона, полученного на стадии 1 выше, таким же образом, как на стадиях 2-5 примера 7.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,50-7,33 (м, 5H), 7,08 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 6,63 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 5,67 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 4,27 (кв,  $J=8,0$  Гц, 1H), 3,91 (с, 2H), 3,08-2,94 (м, 1H), 2,46 (с, 4H), 2,37 (с, 3H), 2,31 (д,  $J=8,1$  Гц, 3H), 2,26-2,17 (м, 1H), 2,11-2,01 (м, 1H), 1,65-1,50 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI)  $m/z$ : 475,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[574] **Пример 9: 6-(2,5-диметил-4-(4-морфолинобензил)тиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота**

[575] Стадия 1: Синтез (4-бром-2,5-диметилтиофен-3-ил)(4-фторфенил)метанона

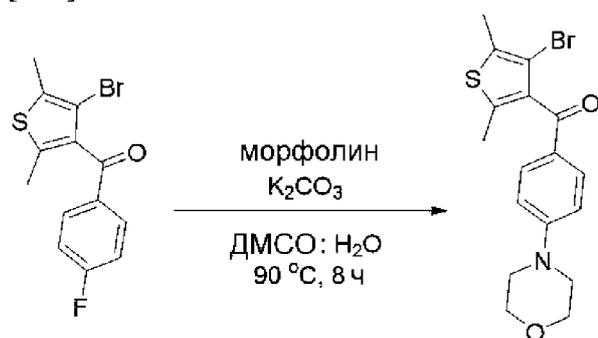
[576]



[577] К раствору 4-фторбензойной кислоты (3,0 г, 21,3 ммоль) и ДМФ (около 1 мл) в толуоле (24 мл, 0,8 М) при температуре 0°C добавляли  $\text{SOCl}_2$  (1,8 мл, 24,6 ммоль) и затем перемешивали при температуре 50°C в течение 5 часов. При температуре 50°C добавляли 3-бром-2,5-диметилтиофен (3,7 г, 19,4 ммоль) и затем добавляли раствор  $\text{TiCl}_4$  (2,1 мл, 19,4 ммоль). Добавляли 1н водный раствор  $\text{HCl}$  (30 мл) и перемешивали в течение 5 минут и затем органический слой экстрагировали и водный слой промывали два раза гептаном. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением (4-бром-2,5-диметилтиофен-3-ил)(4-фторфенил)метанона (1,45 г, выход 24%).

[578] Стадия 2: Синтез (4-бром-2,5-диметилтиофен-3-ил)(4-морфолинофенил)метанона

[579]

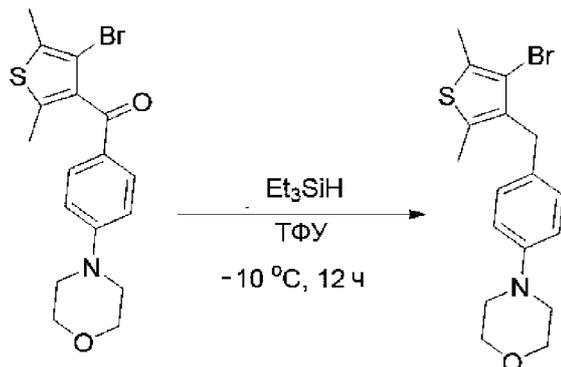


[580] К раствору (4-бром-2,5-диметилтиофен-3-ил)(4-фторфенил)метанона (1,45 г,

4,62 ммоль) и морфолина (1,2 мл, 13,9 ммоль) в смеси ДМСО:Н<sub>2</sub>O (8 мл, 0,6 М) добавляли К<sub>2</sub>СО<sub>3</sub> (0,95 г, 6,5 ммоль), затем нагревали до температуры 90°C и перемешивали в течение 8 часов. Реакционную смесь разбавляли дистиллированной водой и экстрагировали два раза DCM. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением (4-бром-2,5-диметилтиофен-3-ил)(4-морфолинофенил)метанона (1,21 г, выход 69%).

[581] Стадия 3: Синтез 4-(4-((4-бром-2,5-диметилтиофен-3-ил)метил)фенил)морфолина

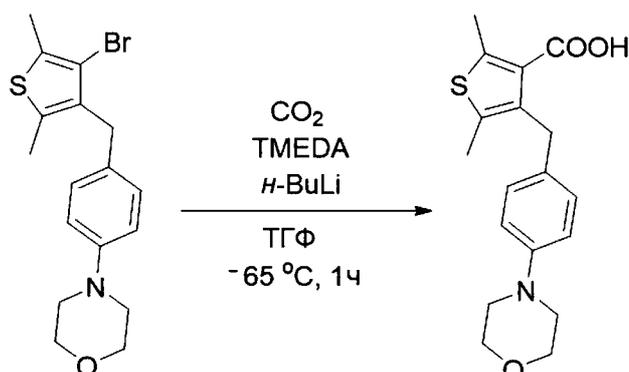
[582]



[583] К раствору (4-бром-2,5-диметилтиофен-3-ил)(4-морфолинофенил)метанона (1,21 г, 3,2 ммоль) в ТФУ (8 мл, 0,4 М) при температуре -10°C добавляли Et<sub>3</sub>SiH (1,80 мл, 11,2 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь выливали в 10 мл ледяной воды, экстрагировали этилацетатом (3×20 мл), затем промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл), дистиллированной водой (10 мл) и насыщенным солевым раствором (20 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Концентрировали при пониженном давлении и затем сырой продукт очищали на хроматографической колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением 4-(4-((4-бром-2,5-диметилтиофен-3-ил)метил)фенил)морфолина (0,62 г, выход 53%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,08 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,86 (д, J=8,3 Гц, 2H), 3,91-3,84 (м, 6H), 3,17-3,11 (м, 4H), 2,38-2,34 (м, 6H).

[584] Стадия 4: Синтез 2,5-диметил-4-(4-морфолинобензил)тиофен-3-карбоновой кислоты

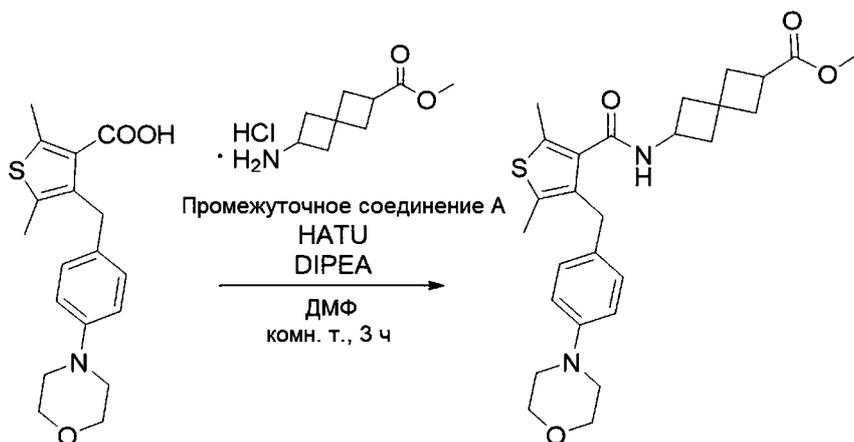
[585]



[586] К раствору 4-(4-((4-бром-2,5-диметилтиофен-3-ил)метил)фенил)морфолина (0,62 г, 1,69 ммоль), TMEDA (48 мкл, 1,86 ммоль) и ТГФ (8,5 мл, 0,2 М) медленно добавляли при температуре  $-65^{\circ}\text{C}$  *n*-BuLi (2,5 М в ТГФ, 0,73 мл, 1,86 ммоль) и затем перемешивали в течение 45 минут. В реакционную смесь при температуре  $-65^{\circ}\text{C}$  добавляли избыток сухого льда и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли 1н водный раствор лимонной кислоты (2,0 мл) и перемешивали в течение 15 минут, органический слой экстрагировали и водный слой промывали два раза ЕА. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , затем фильтровали и концентрировали с получением 2,5-диметил-4-(4-морфолинобензил)тиофен-3-карбоновой кислоты.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,03 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 6,82 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 4,14 (д,  $J=2,7$  Гц, 2H), 3,88-3,83 (м, 4H), 3,13-3,09 (м, 4H), 2,66 (с, 3H), 2,32 (с, 3H).

[587] Стадия 5: Синтез метил 6-(2,5-диметил-4-(4-морфолинобензил)тиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата

[588]

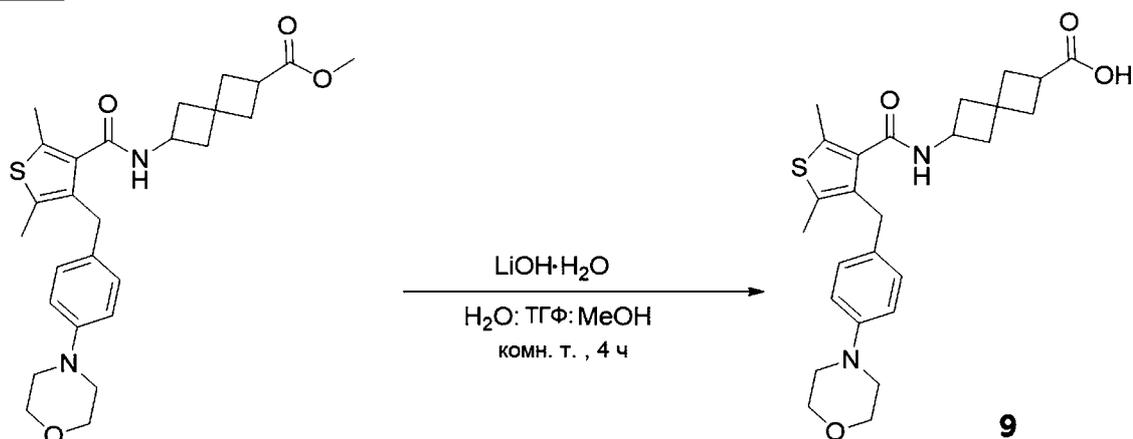


[589] К раствору 2,5-диметил-4-(4-морфолинобензил)тиофен-3-карбоновой кислоты (220 мг, 0,66 ммоль), промежуточного соединения А (148 мг, 0,72 ммоль) и HATU (273 мг, 0,72 ммоль) в ДМФ (2,2 мл, 0,3 М) добавляли DIPEA (0,4 мл, 1,98 ммоль) и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли 1н водным раствором NaOH и этилацетатом и водный слой экстрагировали три раза этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , концентрировали и затем очищали на хроматографической колонке с силикагелем, используя *n*-гексан и этилацетат, с получением метил 6-(2,5-диметил-4-(4-морфолинобензил)тиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2- карбоксилата (157 мг, выход 49%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,01 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 6,85 (д,  $J=8,7$  Гц, 2H), 5,41 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 4,27 (г,  $J=7,9$  Гц, 1H), 3,88 (т,  $J=4,8$  Гц, 6H), 3,68 (с, 3H), 3,14-3,10 (м, 4H), 3,00 (п,  $J=8,5$  Гц, 1H), 2,45 (с, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,31 (ддд,  $J=12,4, 8,6, 4,9$  Гц, 3H), 2,21 (дд,  $J=11,6, 8,4$  Гц, 1H), 2,03 (ддд,  $J=11,6, 8,6, 2,7$  Гц, 1H), 1,57 (дд,  $J=11,1, 8,5$  Гц, 1H), 1,50 (дд,  $J=11,6, 8,6$  Гц, 1H).

[590] Стадия 6: Синтез 6-(2,5-диметил-4-(4-морфолинобензил)тиофен-3-

карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты

[591]

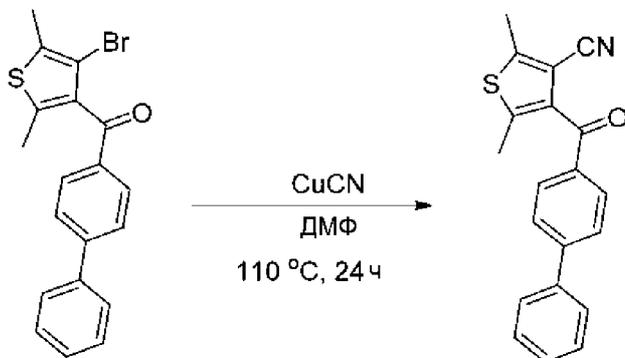


[592] К раствору метил 6-(2,5-диметил-4-(4-морфолинобензил)тиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2- карбоксилата (157 мг, 0,32 ммоль) в смеси  $\text{H}_2\text{O}/\text{ТГФ}/\text{MeOH}$  (0,3 М, 1,1 мл) добавляли  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (40 мг, 0,96 ммоль) и перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь подкисляли добавлением 1н водного раствора лимонной кислоты и экстрагировали ЕА (3×5 мл). Органический слой сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, концентрировали и затем очищали на хроматографической колонке с силикагелем (н-гексан и этилацетат) с получением соединения по примеру 9 (12 мг, выход 8%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,01 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 6,86 (д,  $J=8,7$  Гц, 2H), 5,42 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 4,26 (г,  $J=7,9$  Гц, 1H), 3,88 (т,  $J=4,8$  Гц, 6H), 3,15-3,10 (м, 4H), 3,02 (п,  $J=8,3$  Гц, 1H), 2,45 (с, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,31 (дд,  $J=11,3, 8,8$  Гц, 3H), 2,21 (дд,  $J=11,7, 8,0$  Гц, 1H), 2,11-2,05 (м, 1H), 1,57 (дд,  $J=11,2, 8,3$  Гц, 1H), 1,48 (дд,  $J=11,6, 8,4$  Гц, 1H). ЖХ/МС (ESI)  $m/z$ : 469,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[593] **Пример 10: 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-карбонил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота**

[594] Стадия 1: Синтез 4-([1,1'-бифенил]-4-карбонил)-2,5-диметилтиофен-3-кабонитрила

[595]

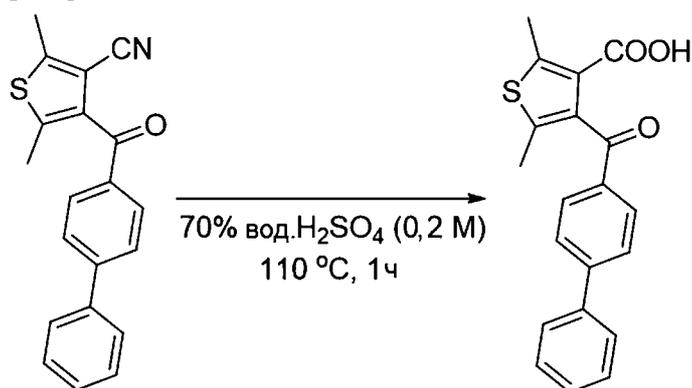


[596] К раствору [1,1'-бифенил]-4-ил(4-бром-2,5-диметилтиофен-3-ил)метанона (1,30 г, 3,5 ммоль), полученного на стадии 2 примера 1, в ДМФ (58 мл, 0,06 М) добавляли  $\text{CuCN}$  (0,63 г, 7,0 ммоль) и перемешивали при температуре  $110^\circ\text{C}$  в течение 24 часов.

Реакционную смесь концентрировали и разбавляли 1н водным раствором HCl и этилацетатом и затем водный слой экстрагировали три раза этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрировали и затем очищали на хроматографической колонке с силикагелем (н-гексан и этилацетат) с получением 4-([1,1'-бифенил]-4-карбонил)-2,5-диметилтиофен-3-карбонитрила (610 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,91 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,75 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,67 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,51 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,44 (т, J=7,3 Гц, 1H), 2,67 (с, 3H), 2,43 (с, 3H).

[597] Стадия 2: Синтез 4-([1,1'-бифенил]-4-карбонил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты

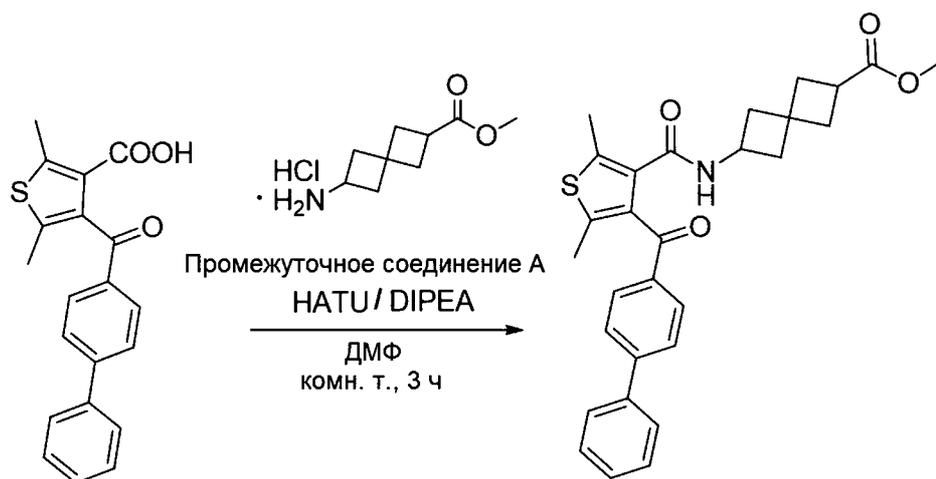
[598]



[599] 4-([1,1'-Бифенил]-4-карбонил)-2,5-диметилтиофен-3-карбонитрил (340 мг, 1,07 ммоль) добавляли в 70%-ный водный раствор H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5,3 мл, 0,2 М) и затем перемешивали при кипячении с обратным холодильником при температуре 110°C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали три раза DCM и органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрировали и затем очищали на хроматографической колонке с силикагелем (DCM и MeOH) с получением 4-([1,1'-бифенил]-4-карбонил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты (42 мг, выход 12%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,85 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,66-7,61 (м, 4H), 7,48 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,42 (т, J=7,3 Гц, 1H), 2,68 (с, 3H), 2,27 (с, 3H).

[600] Стадия 3: Синтез метил 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-карбонил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата

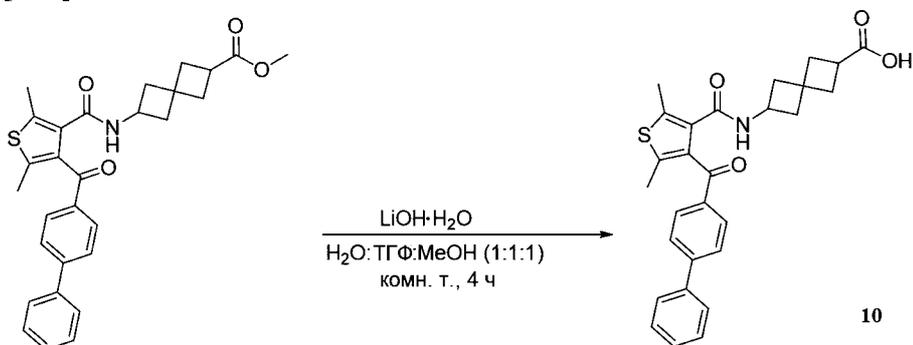
[601]



[602] К раствору 4-([1,1'-бифенил]-4-карбонил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты (12 мг, 0,036 ммоль), промежуточного соединения А (17 мг, 0,08 ммоль) и HATU (31 мг, 0,08 ммоль) в ДМФ (0,3 мл, 0,3 М) добавляли DIPEA (0,04 мл, 0,22 ммоль) и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли 1н водным раствором NaOH и этилацетатом и водный слой экстрагировали три раза этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрировали и затем очищали на хроматографической колонке с силикагелем (н-гексан и этилацетат) с получением метил 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-карбонил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (33 мг, выход 55%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,89 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,69 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,65 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,50 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,43 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,97 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,09 (дд, J=16,0, 7,6 Гц, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,96 (п, J=8,5 Гц, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,34 (с, 4H), 2,26-2,17 (м, 4H), 2,09-2,03 (м, 1H), 1,66-1,63 (м, 1H), 1,60 (д, J=9,0 Гц, 1H). ЖХ/МС (ESI) m/z: 488,4 [M+H]<sup>+</sup>

[603] Стадия 4: Синтез 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-карбонил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты

[604]

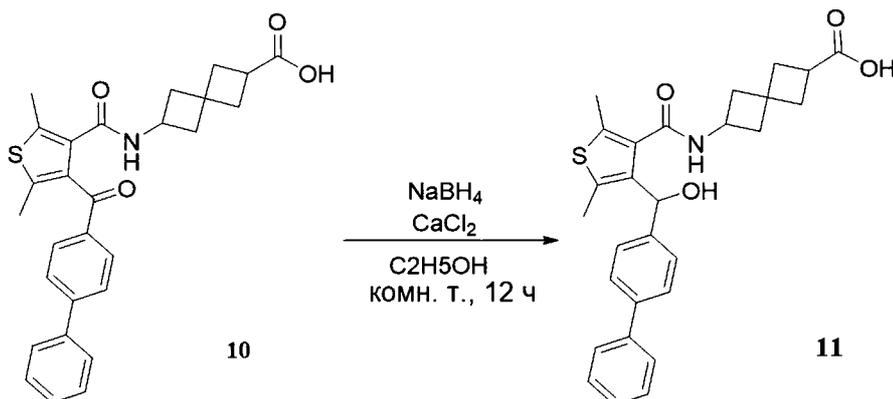


[605] К раствору метил 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-карбонил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (33 мг, 0,07 ммоль) в смеси H<sub>2</sub>O/ТГФ/MeOH (0,3 М, 0,2 мл), добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (9 мг, 0,21 ммоль) и перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь подкисляли добавлением 1н водного раствора HCl и экстрагировали EA (3×20 мл). Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали,

концентрировали и затем очищали на хроматографической колонке с силикагелем (н-гексан и этилацетат) с получением соединения по примеру 10 (20 мг, выход 63%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,89 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 7,69 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 7,64 (д,  $J=7,3$  Гц, 2H), 7,50 (т,  $J=7,5$  Гц, 2H), 7,43 (т,  $J=7,3$  Гц, 1H), 6,03 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 4,10 (г,  $J=8,1$  Гц, 1H), 2,99 (п,  $J=8,5$  Гц, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,34 (с, 4H), 2,23 (дт,  $J=23,0, 9,6$  Гц, 4H), 2,10 (т,  $J=10,3$  Гц, 1H), 1,66-1,59 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI)  $m/z$ : 474,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[606] **Пример 11: 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-ил(гидрокси)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота**

[607]

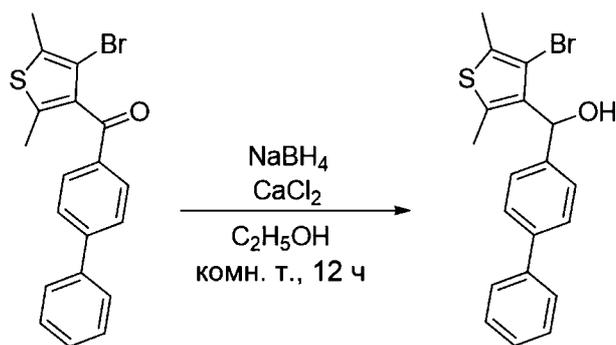


[608] К смеси соединения по примеру 10 (10 мг, 0,02 ммоль) и этанола (0,4 мл, 0,05 М) добавляли  $\text{NaBH}_4$  (1,5 мг, 0,04 ммоль) и  $\text{CaCl}_2$  (2,0 мг, 0,02 ммоль) и перемешивали в течение 12 часов. Добавляли дистиллированную воду и этилацетат и затем водный слой экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органический слой сушили над  $\text{MgSO}_4$ , концентрировали и затем очищали на хроматографической колонке с силикагелем (DCM и MeOH) с получением соединения по примеру 11 (4,0 мг, выход 40%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,42 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,61 (т,  $J=7,0$  Гц, 2H), 7,55 (дд,  $J=8,3, 6,4$  Гц, 2H), 7,44 (т,  $J=7,5$  Гц, 2H), 7,36-7,31 (м, 3H), 5,94 (д,  $J=3,9$  Гц, 1H), 4,00-3,89 (м, 1H), 2,90 (дкв,  $J=32,3, 8,5$  Гц, 1H), 2,49 (д,  $J=1,9$  Гц, 3H), 2,42 (д,  $J=2,1$  Гц, 3H), 2,37-2,15 (м, 4H), 2,14-1,94 (м, 3H), 1,74 (дт,  $J=20,8, 10,7$  Гц, 1H), 1,57-1,51 (м, 1H). ЖХ/МС (ESI)  $m/z$ : 474,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[609] **Пример 12: 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-ил(метокси)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота**

[610] Стадия 1: Синтез [1,1'-бифенил]-4-ил(4-бром-2,5-диметилтиофен-3-ил)метанола

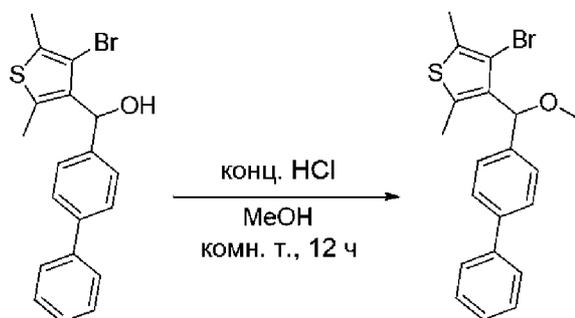
[611]



[612] К смеси [1,1'-бифенил]-4-ил(4-бром-2,5-диметилтиофен-3-ил)метанона (2,0 г, 5,39 ммоль), полученного на стадии 2 примера, 1 и этанола (108 мл, 0,05 М) добавляли  $\text{NaBH}_4$  (0,41 г, 10,8 ммоль) и  $\text{CaCl}_2$  (0,60 г, 5,39 ммоль) и перемешивали в течение 12 часов. Добавляли дистиллированную воду и этилацетат и затем водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органический слой сушили над  $\text{MgSO}_4$ , концентрировали и затем очищали на хроматографической колонке с силикагелем (DCM и MeOH) с получением [1,1'-бифенил]-4-ил(4-бром-2,5-диметилтиофен-3-ил)метанола (1,3 г, выход 62%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,65-7,57 (м, 4H), 7,46 (дд,  $J=7,9, 3,8$  Гц, 4H), 7,37 (т,  $J=7,3$  Гц, 1H), 6,13 (дд,  $J=10,9, 3,2$  Гц, 1H), 2,42-2,35 (м, 6H).

[613] Стадия 2: Синтез 3-([1,1'-бифенил]-4-ил(метокси)метил)-4-бром-2,5-диметилтиофена

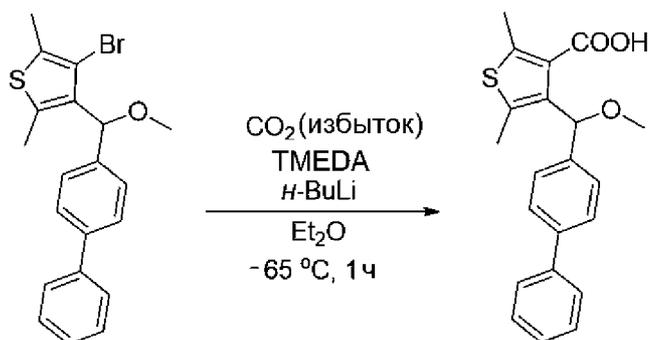
[614]



[615] К раствору [1,1'-бифенил]-4-ил(4-бром-2,5-диметилтиофен-3-ил)метанола (900 мг, 2,41 ммоль) в метаноле (80 мл, 0,03 М) добавляли HCl (35% в  $\text{H}_2\text{O}$ , 19 мл, 214 ммоль) и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали, подщелачивали водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали EA. Органический слой сушили над  $\text{MgSO}_4$ , концентрировали и затем очищали на хроматографической колонке с силикагелем (0-5% MeOH в DCM) с получением 3-([1,1'-бифенил]-4-ил(метокси)метил)-4-бром-2,5-диметилтиофена (680 мг, выход 50%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,63-7,54 (м, 4H), 7,49-7,41 (м, 4H), 7,35 (т,  $J=7,3$  Гц, 1H), 5,68 (с, 1H), 3,45 (с, 3H), 2,41-2,35 (м, 6H).

[616] Стадия 3: Синтез 4-([1,1'-бифенил]-4-ил(метокси)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты

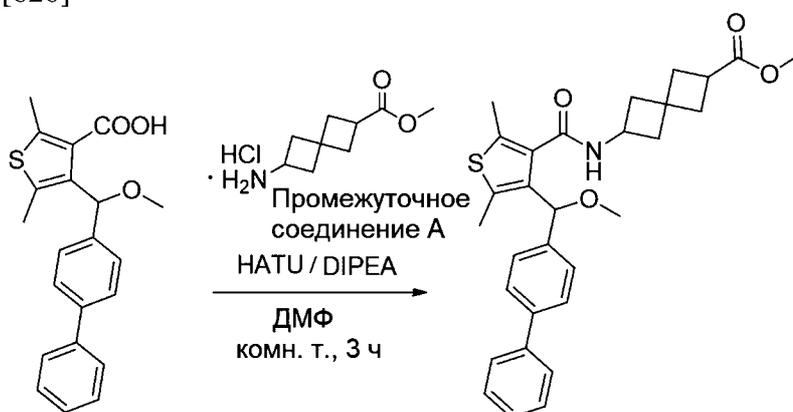
[617]



[618] К раствору 3-([1,1'-бифенил]-4-ил(метокси)метил)-4-бром-2,5-диметилтиофена (517 мг, 1,33 ммоль), TMEDA (0,22 мл, 1,46 ммоль) и Et<sub>2</sub>O (6,7 мл, 0,2 М), при температуре -65°C медленно добавляли *n*-BuLi (2,5 М в ТГФ, 0,70 мл, 1,73 ммоль) и перемешивали в течение 45 минут и затем добавляли избыток сухого льда. Добавляли 1н водный раствор HCl (10 мл) и перемешивали в течение 15 минут и затем органический слой экстрагировали и водный слой промывали два раза EA. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, затем фильтровали и концентрировали с получением 4-([1,1'-бифенил]-4-ил(метокси)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты (151 мг, выход 32%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,88 (с, 1H), 7,67-7,58 (м, 4H), 7,45 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,1 Гц, 3H), 6,11 (с, 1H), 3,31 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 2,23 (с, 3H).

[619] Стадия 4: Синтез метил 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-ил(метокси)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата

[620]

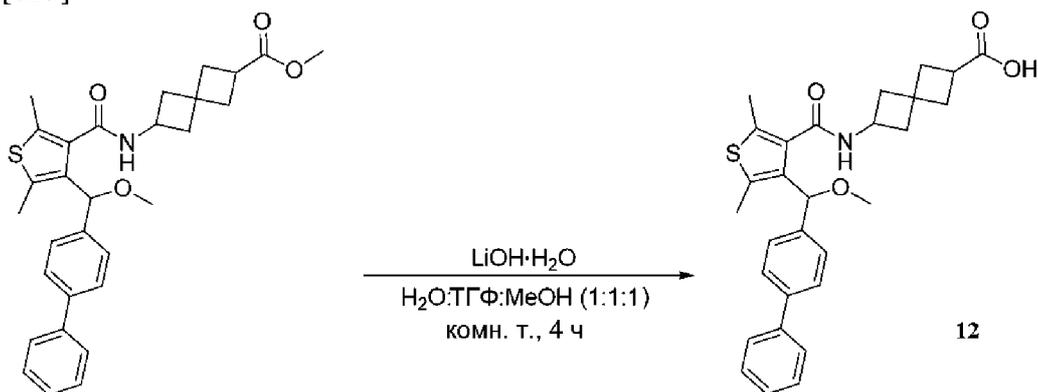


[621] К раствору 4-([1,1'-бифенил]-4-ил(метокси)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты (151 мг, 0,43 ммоль), промежуточного соединения А (96 мг, 0,47 ммоль) и HATU (179 мг, 0,47 ммоль) в ДМФ (1,4 мл, 0,3 М) добавляли DIPEA (0,22 мл, 1,3 ммоль) и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли 1н водным раствором NaOH и этилацетатом и водный слой экстрагировали три раза этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрировали и затем очищали на хроматографической колонке с силикагелем (н-гексан и этилацетат) с получением метил 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-ил(метокси)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата

(138 мг, выход 64%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,55 (дт,  $J=9,7, 7,2$  Гц, 4H), 7,45 (т,  $J=7,6$  Гц, 2H), 7,35 (тд,  $J=7,6, 3,6$  Гц, 3H), 5,63 (с, 1H), 3,97 (г,  $J=8,3$  Гц, 1H), 3,65 (д,  $J=4,9$  Гц, 3H), 3,52 (д,  $J=0,9$  Гц, 3H), 2,95 (дт,  $J=15,0, 8,6$  Гц, 1H), 2,58 (д,  $J=2,6$  Гц, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,44-2,35 (м, 1H), 2,29-2,11 (м, 4H), 2,08-1,91 (м, 1H), 1,78-1,65 (м, 1H), 1,23-1,10 (м, 1H).

[622] Стадия 5: Синтез 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-ил(метокси)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3] гептан-2-карбоновой кислоты

[623]

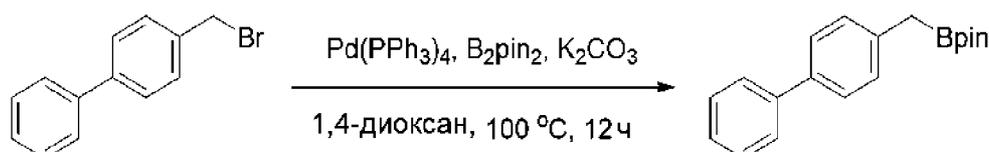


[624] К раствору метил 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-ил(метокси)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3] гептан-2-карбоксилата (138 мг, 0,27 ммоль) в смеси  $\text{H}_2\text{O}/\text{ТГФ}/\text{MeOH}$  (0,3 М, 0,9 мл) добавляли  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (34 мг, 0,81 ммоль) и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь подкисляли добавлением 1н водного раствора  $\text{HCl}$  и экстрагировали  $\text{EA}$  (20 мл $\times$ 3). Органический слой сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали на хроматографической колонке с силикагелем ( $n$ -гексан и этилацетат) с получением 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-ил(метокси)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3] гептан-2-карбоновой кислоты (121 мг, выход 90%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,02 (с, 1H), 8,41 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 7,62 (дд,  $J=13,7, 7,8$  Гц, 4H), 7,41 (тт,  $J=15,5, 7,2$  Гц, 5H), 5,51 (с, 1H), 4,17 (г,  $J=8,0$  Гц, 1H), 3,30 (с, 3H), 2,92 (п,  $J=8,5$  Гц, 1H), 2,45-2,30 (м, 4H), 2,28-2,14 (м, 6H), 2,12-2,03 (м, 2H), 1,91 (тт,  $J=19,4, 8,9$  Гц, 2H). ЖХ/МС (ESI)  $m/z$ : 488,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[625] Пример 13: 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)тиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота

[626] Стадия 1: Синтез 2-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана

[627]

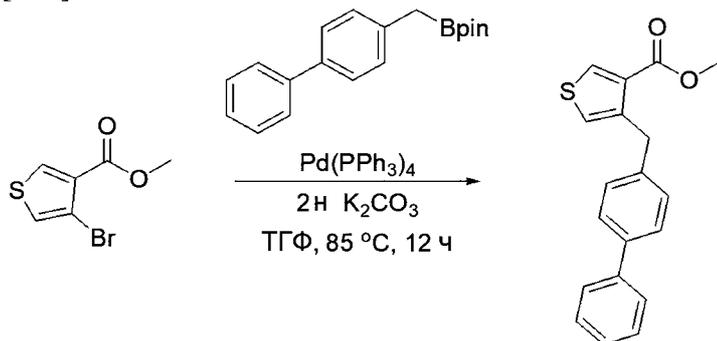


[628] Раствор 4-бромметил-бифенила (600 мг, 2,44 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,0 г, 7,28 ммоль), (пинаcolato)диборона (740 мг, 2,92 ммоль) и  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (140 мг, 0,12 ммоль) в 1,4-

диоксане (12 мл) перемешивали при температуре 100°C в течение 12 часов. Добавляли этилацетат (20 мл), осадок удаляли фильтрацией через целит и затем органический слой концентрировали при пониженном давлении и сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (от 0 до 100% гексан/ЕtОAc) с получением 2-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (61 мг, выход 86%) в виде твердого вещества белого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,60-7,54 (м, 2H), 7,49-7,45 (м, 2H), 7,44-7,37 (м, 2H), 7,33-7,29 (м, 1H), 7,27-7,24 (м, 2H), 2,34 (с, 2H), 1,25 (с, 12H).

[629] Стадия 2: Синтез метил 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)тиофен-3-карбоксилата

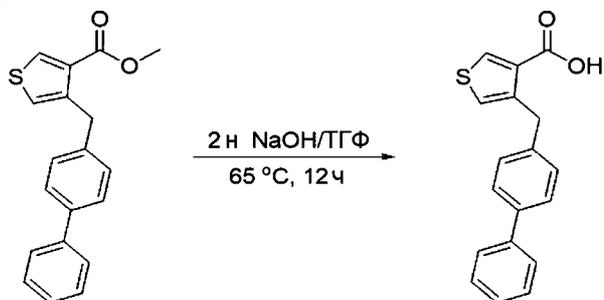
[630]



[631] В атмосфере N<sub>2</sub> в колбу помещали раствор метил 3-бромбензо[b]тиофен-2-карбоксилата (300 мг, 1,32 ммоль), 2-(бифенил-4-илметил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (192 мг, 0,528 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (60 мг) в ТГФ (18 мл) и 2н водный раствор K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и перемешивали при температуре 85°C в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем экстрагировали дистиллированной водой и ЕtОAc. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, затем сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и далее концентрировали при пониженном давлении и очищали на хроматографической колонке с силикагелем с получением метил 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)тиофен-3-карбоксилата (306 мг, выход 75%) в виде масла бледно-желтого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,07 (с, 1H), 8,12 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,99-7,94 (м, 1H), 7,78-7,73 (м, 1H), 7,67-7,62 (м, 1H), 7,61-7,53 (м, 1H), 7,52-7,46 (м, 2H), 7,45-7,41 (м, 1H), 7,41-7,36 (м, 1H), 7,32 (д, J=3,7 Гц, 1H), 3,91-3,87 (м, 5H).

[632] Стадия 3: Синтез 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)тиофен-3-карбоновой кислоты

[633]

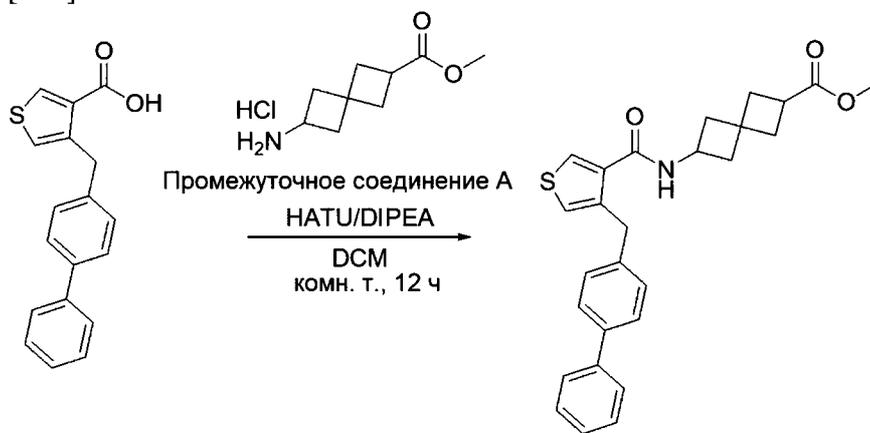


[634] К раствору метил 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)тиофен-3-карбоксилата (121 мг, 0,39 ммоль) в ТГФ (0,18 мл), добавляли 2н водный раствор NaOH (0,2 мл) и

перемешивали при температуре 65°C в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем добавляли 2н водный раствор HCl до установления pH 2, перемешивали в течение 2 часов, и затем экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, затем сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, далее концентрировали при пониженном давлении и очищали путем колоночной хроматографии с получением 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)тиофен-3-карбоновой кислоты (51 мг, выход 42%) в виде твердого вещества белого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,28 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,59-7,57 (м, 2H), 7,54 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,47-7,44 (м, 2H), 7,33 (с, 1H), 7,32-7,28 (м, 2H), 6,83 (дд, J=2,8, 1,7 Гц, 1H), 4,31 (с, 2H).

[635] Стадия 4: Синтез метил 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)тиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата

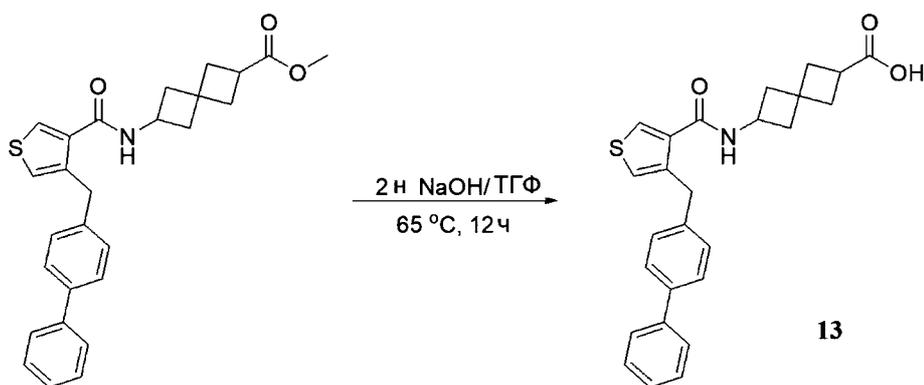
[636]



[637] К раствору метил 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)тиофен-3-карбоновой кислоты (30 мг, 0,1 ммоль) в DCM (1 мл), промежуточного соединения А (20 мг, 0,12 ммоль) и HATU (36 мг, 0,12 ммоль) добавляли DIPEA (0,03 мл, 0,4 ммоль) и перемешивали в течение 12 часов. В реакционную смесь добавляли EtOAc и насыщенный солевой раствор и органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали на хроматографической колонке с силикагелем с получением метил 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)тиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (26 мг, выход 59%) в виде твердого вещества белого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,63 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,61-7,51 (м, 4H), 7,45 (ддд, J=7,6, 6,8, 1,3 Гц, 2H), 7,38-7,32 (м, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 6,97 (дт, J=3,2, 0,9 Гц, 1H), 5,82 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,39-4,27 (м, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,02 (п, J=8,4 Гц, 1H), 2,54 (тт, J=7,5, 5,2 Гц, 1H), 2,46-2,38 (м, 1H).

[638] Стадия 5: Синтез 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)тиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты

[639]

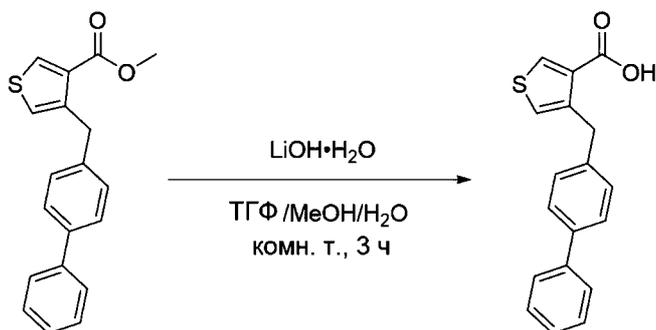


[640] К раствору метил 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)тиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (20 мг, 0,04 ммоль) в ТГФ добавляли 2н водный раствор NaOH и перемешивали при температуре 65°C в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем добавляли 2н водный раствор HCl до установления pH 2, перемешивали в течение 2 часов и затем экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, затем сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, далее концентрировали при пониженном давлении и очищали путем колоночной хроматографии с получением соединения по примеру 13 (3,2 мг, выход 19%) в виде твердого вещества белого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,61 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,58-7,55 (м, 2H), 7,54-7,50 (м, 2H), 7,45-7,40 (м, 2H), 7,36-7,31 (м, 1H), 7,27 (с, 2H), 6,95 (дт, J=3,3, 0,9 Гц, 1H), 5,80 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,33 (г, J=8,0 Гц, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,04 (п, J=8,5 Гц, 1H), 2,55-2,49 (м, 1H), 2,44-2,38 (м, 1H), 2,35 (дд, J=8,5, 2,6 Гц, 2H), 2,26 (дд, J=11,8, 8,2 Гц, 1H), 2,12-2,08 (м, 1H), 1,78-1,71 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI) m/z: 432,3 [M+H]<sup>+</sup>.

[641] **Пример 14: 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2-метилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота**

[642] Стадия 1: Синтез 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)тиофен-3-карбоновой кислоты

[643]

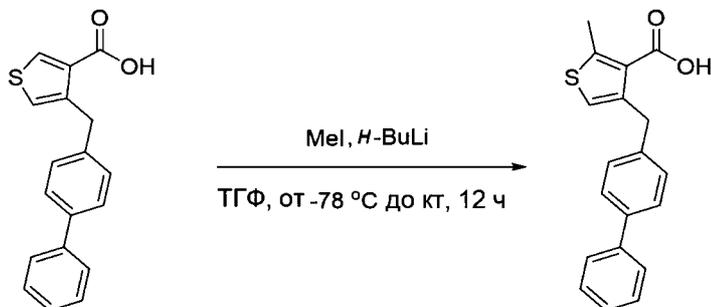


[644] К раствору метил 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)тиофен-3-карбоксилата (120 мг, 0,4 ммоль), полученного на стадии 2 примера 13, в смеси ТГФ/MeOH/H<sub>2</sub>O (2/1/2 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (51 мг, 1,20 ммоль, 3,0 эквив.) и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь частично концентрировали и подкисляли 1н HCl и затем водный слой экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали на хроматографической колонке с

силикагелем (15% EtOAc/гексан) с получением 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)тиофен-3-карбоновой кислоты (101 мг, выход 86%) в виде твердого вещества белого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  10,02 (с, 1H), 8,23 (д,  $J=3,1$ , 1,2 Гц, 1H), 7,60-7,52 (м, 6H), 7,44-7,40 (м, 1H), 7,35-7,28 (м, 2H), 6,82 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 4,31 (с, 2H).

[645] Стадия 2: Синтез 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2-метилтиофен-3-карбоновой кислоты

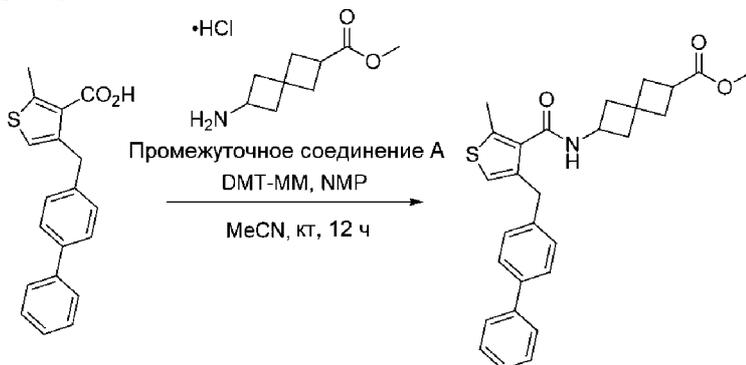
[646]



[647] К раствору метил 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)тиофен-3-карбоновой кислоты (70 мг, 0,12 ммоль) в ТГФ (1 мл), охлажденной до температуры  $-78^\circ\text{C}$ , добавляли  $n\text{-BuLi}$  (2,5 М в ТГФ, 125 мкл, 0,27 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. При температуре  $-78^\circ\text{C}$  медленно добавляли йодметан (18 мкл, 0,31 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили дистиллированной водой (15 мл) и EtOAc и затем очищали на хроматографической колонке с силикагелем с получением 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2-метилтиофен-3-карбоновой кислоты (32 мг, выход 45%) в виде твердого вещества белого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,60-7,51 (м, 3H), 7,48-7,38 (м, 3H), 7,35-7,26 (м, 2H), 7,00 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 6,50 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 4,24 (с, 2H), 2,77 (с, 3H).

[648] Стадия 3: Синтез метил 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2-метилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата

[649]

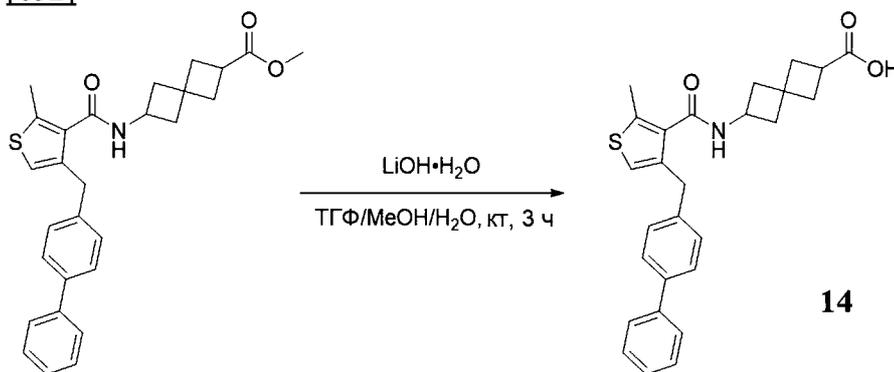


[650] К раствору 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2-метилтиофен-3-карбоновой кислоты (30 мг, 0,096 ммоль) в MeCN (0,6 мл) добавляли 4-(4,6-диметокси-[1,3,5]триазин-2-ил)-4-метил-морфолин-4-ий хлорид (DMT-MM) (27 мг, 0,105 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли промежуточное соединение А (15 мг, 0,105 ммоль) и N-метилпирролидон (25,8 мкл) и перемешивали в течение 12 часов, затем

реакцию гасили дистиллированной водой и EtOAc. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии (гексан:EA (35%)) с получением метил 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2-метилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (18 мг, выход 40%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,57-7,54 (м, 2H), 7,52-7,49 (м, 2H), 7,43 (дд,  $J=8,5, 6,9$  Гц, 2H), 7,36-7,32 (м, 1H), 7,25-7,21 (м, 2H), 6,74 (с, 1H), 5,46 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 4,35-4,27 (м, 1H), 4,02 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,96 (кв,  $J=8,5$  Гц, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,48-2,44 (м, 1H), 2,37-2,33 (м, 1H), 2,29 (дд,  $J=8,5, 4,0$  Гц, 2H), 2,20 (дд,  $J=11,7, 8,4$  Гц, 1H), 2,02 (ддд,  $J=11,6, 8,6, 2,7$  Гц, 1H), 1,66-1,61 (м, 2H).

[651] Стадия 4: Синтез 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2-метилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты

[652]

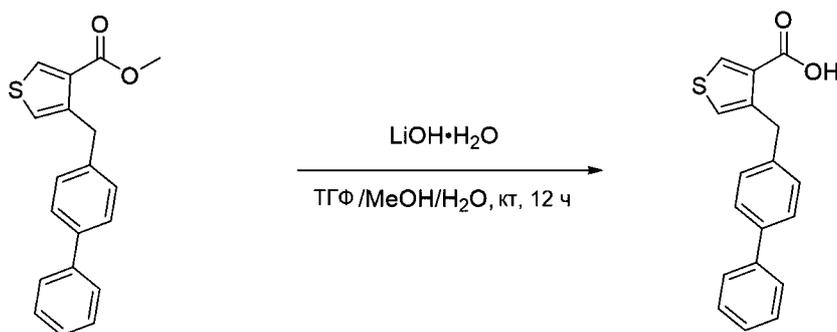


[653] К раствору метил 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2-метилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (10 мг) в смеси ТГФ/MeOH/H<sub>2</sub>O (2/1/2 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (2 мг, 3,0 эквив.) и перемешивали в течение 3 часов. Смесь частично концентрировали и затем подкисляли 1н водным раствором HCl. Водный слой экстрагировали EtOAc и органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии (гексан:EA (60%)) с получением соединения по примеру 14 (2,3 мг, выход 24%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7,61-7,58 (м, 2H), 7,53-7,50 (м, 2H), 7,43 (тд,  $J=7,9, 2,1$  Гц, 2H), 7,32 (тд,  $J=7,2, 1,4$  Гц, 1H), 7,24 (т,  $J=8,4$  Гц, 2H), 6,89 (с, 1H), 4,21-4,16 (м, 1H), 4,01 (с, 2H), 2,96 (кв,  $J=8,5$  Гц, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,43-2,37 (м, 1H), 2,35-2,26 (м, 3H), 2,16 (дд,  $J=11,8, 8,4$  Гц, 1H), 2,10-2,05 (м, 1H), 1,86-1,79 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI)  $m/z$ : 446,58 [M+H]<sup>+</sup>, 444,42 [M+H]<sup>-</sup>.

[654] **Пример 15: 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-бромтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты**

[655] Стадия 1: Синтез 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)тиофен-3-карбоновой кислоты

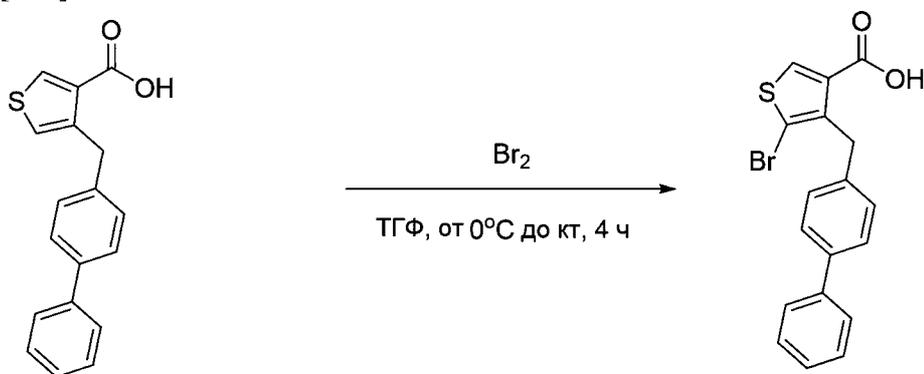
[656]



[657] К раствору метил 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)тиофен-3-карбоксилата (1,3 г, 4,215 ммоль), полученного на стадии 2 примера 13, в смеси ТГФ/MeOH/H<sub>2</sub>O (2/1/2 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (530 мг, 12,645 ммоль, 3,0 эквив.) и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь частично концентрировали и затем подкисляли 1н водным раствором HCl и водный слой экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, затем сырой продукт очищали на колонке с силикагелем с получением 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)тиофен-3-карбоновой кислоты (350 мг, выход 28%) в виде твердого вещества цвета слоновой кости. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,32-8,28 (м, 1H), 7,64-7,60 (м, 2H), 7,60-7,55 (м, 2H), 7,48-7,43 (м, 2H), 7,37-7,32 (м, 3H), 6,89-6,82 (м, 1H), 4,34 (с, 2H).

[658] Стадия 2: Синтез 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-бромтиофен-3-карбоновой кислоты

[659]

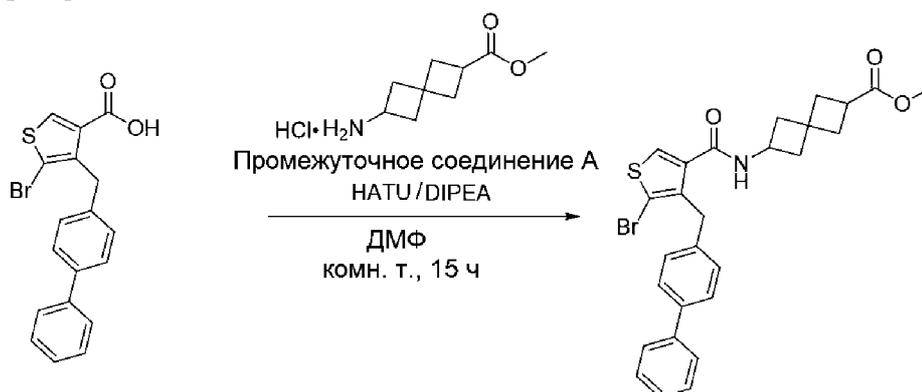


[660] К раствору 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)тиофен-3-карбоновой кислоты (200 мг, 0,66 ммоль) в ТГФ (1 мл) и при температуре 0°C добавлял Br<sub>2</sub> (0,04 мл, 0,69 ммоль) и перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь подкисляли 1н водным раствором HCl, и водный слой экстрагировали эфир, затем органический слой промывали дистиллированной водой, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали флэш хроматографией на колонке с силикагелем с получением 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-бромтиофен-3-карбоновой кислоты (132 мг, выход 28%) в виде твердого вещества коричневого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,29 (с, 1H), 7,59-7,54 (м, 2H), 7,52-7,48 (м, 2H), 7,44-7,40 (м, 2H), 7,36-7,31 (м, 1H), 7,30-7,29 (м, 1H), 7,29-7,27 (м, 1H), 4,41-4,36 (м, 2H).

[661] Стадия 3: Синтез метил 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-бромтиофен-3-

карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата

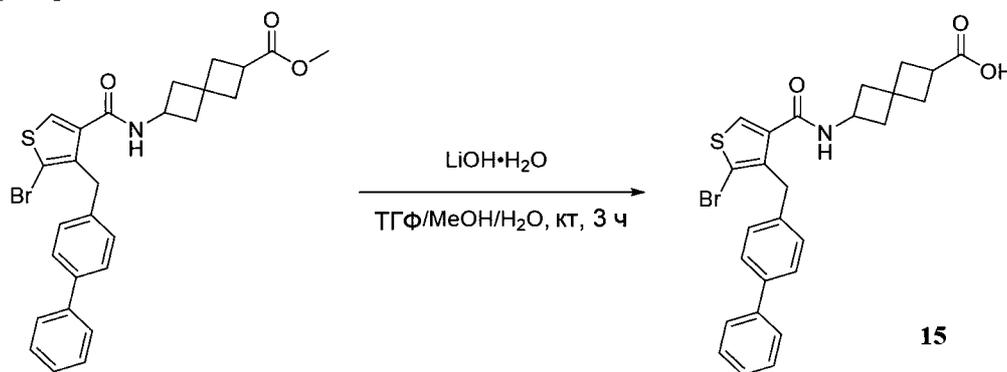
[662]



[663] К раствору 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-бромтиофен-3-карбоновой кислоты (50 мг, 0,134 ммоль) и NUTU (56 мг, 0,147 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляли DIPEA (0,070 мл, 0,402 ммоль) и в реакционную смесь добавляли промежуточное соединение А (17 мг, 0,120 ммоль) и перемешивали в течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали дистиллированной водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии (20% этилацетат в гексане) с получением метил 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-бромтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (44,9 мг, выход 64%) в виде твердого вещества цвета слоновой кости.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,56-7,53 (м, 3H), 7,50-7,48 (м, 2H), 7,44-7,39 (м, 2H), 7,35-7,31 (м, 1H), 7,26-7,22 (м, 2H), 5,82-5,76 (м, 1H), 4,28-4,23 (м, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,02-2,91 (м, 1H), 2,48-2,41 (м, 1H), 2,35-2,31 (м, 1H), 2,30-2,25 (м, 2H), 2,22-2,16 (м, 1H), 2,04-1,96 (м, 1H), 1,68-1,59 (м, 2H).

[664] Стадия 4: Синтез 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-бромтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты

[665]



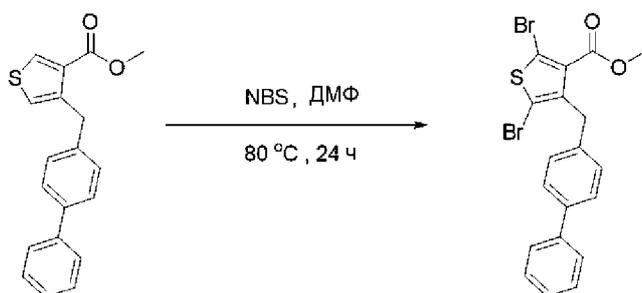
[666] К раствору метил 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-бромтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (20 мг, 0,038 ммоль) в смеси ТГФ/MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (2/1/2 мл) добавляли  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (5 мг, 0,114 ммоль, 3,0 эквив.) и перемешивали в течение 3 часов. Смесь частично концентрировали и затем подкисляли 1н  $\text{HCl}$  и затем водный слой экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Органический слой сушили над  $\text{MgSO}_4$  и

затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали на колонке с силикагелем с получением соединения по примеру 15 (15 мг, выход 77%) в виде твердого вещества цвета слоновой кости.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,58 (с, 1H), 7,56-7,52 (м, 2H), 7,51-7,47 (м, 2H), 7,45-7,40 (м, 2H), 7,36-7,30 (м, 1H), 7,25-7,21 (м, 2H), 5,74-5,68 (м, 1H), 4,33-4,26 (м, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,05-2,94 (м, 1H), 2,50-2,41 (м, 1H), 2,39-2,35 (м, 1H), 2,34-2,29 (м, 2H), 2,24-2,16 (м, 1H), 2,07-1,99 (м, 1H), 1,68-1,58 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI)  $m/z$ : 510,51  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 508,35  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

[667] **Пример 16: 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2,5-дибромтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота**

[668] Стадия 1: Синтез метил 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2,5-дибромтиофен-3-карбоксилата

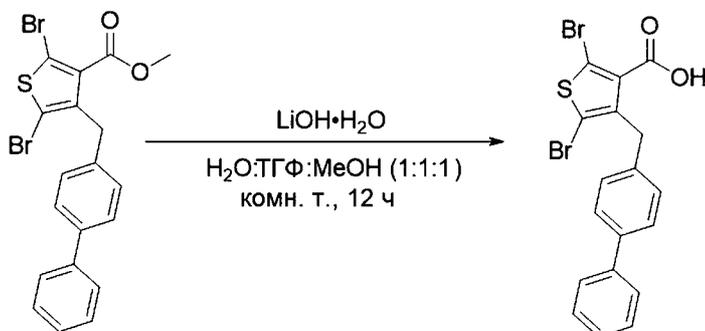
[669]



[670] К раствору метил 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)тиофен-3-карбоксилата (100 мг, 0,324 ммоль), полученного на стадии 2 примера 13, в ДМФ (3 мл), добавляли NBS (287 мг, 1,622 ммоль) и перемешивали при температуре 80°C в течение 24 часов. В реакционную смесь добавляли 10%-ный водный раствор бикарбоната натрия и ЕА и органический слой сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали с получением метил 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2,5-дибромтиофен-3-карбоксилата (76 мг, выход 50%) в виде твердого вещества белого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,59-7,53 (м, 2H), 7,51-7,46 (м, 2H), 7,44-7,39 (м, 2H), 7,30-7,33 (м, 1H), 7,18 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 4,23 (с, 2H), 3,76 (с, 3H).

[671] Стадия 2: Синтез 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2,5-дибромтиофен-3-карбоновой кислоты

[672]

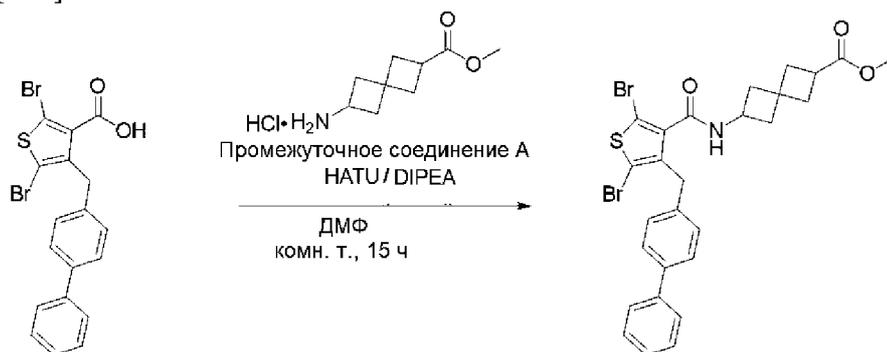


[673] К раствору метил 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2,5-дибромтиофен-3-карбоксилата (76 мг, 0,163 ммоль) в смеси ТГФ/MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (1/1/1 мл) добавляли  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (21 мг, 0,489 ммоль) и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь

частично концентрировали и затем подкисляли 1н водным раствором HCl и водный слой экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и затем концентрировали с получением 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2,5-дибромтиофен-3-карбоновой кислоты (35,5 мг, выход 47%) в виде твердого вещества белого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50-7,56 (м, 2H), 7,47 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,45-7,40 (м, 2H), 7,35-7,32 (м, 1H), 7,19 (д, J=8,2 Гц, 2H), 4,29 (с, 2H).

[674] Стадия 3: Синтез метил 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2,5-дибромтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата

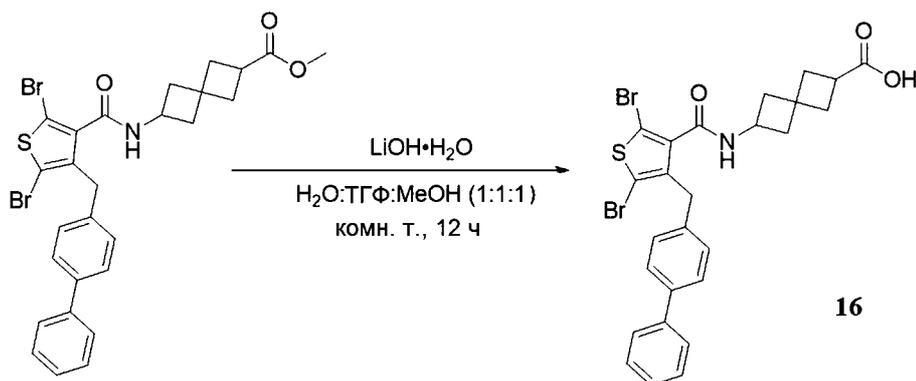
[675]



[676] К раствору 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2,5-дибромтиофен-3-карбоновой кислоты (35,5 мг, 0,079 ммоль) и HATU (33 мг, 0,086 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляли DIPEA (0,041 мл, 0,237 ммоль) и затем добавляли промежуточное соединение А (18 мг, 0,086 ммоль) и перемешивали в течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали дистиллированной водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии с получением метил 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2,5-дибромтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (43,8 мг, выход 92%) в виде твердого вещества белого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,57-7,51 (м, 2H), 7,50-7,40 (м, 4H), 7,37-7,30 (м, 1H), 7,20 (с, 2H), 5,58 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,32-4,24 (м, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,02-2,91 (м, 1H), 2,50-2,42 (м, 1H), 2,25-2,40 (м, 3H), 2,20-2,17 (м, 1H), 2,06-1,99 (м, 1H), 1,73-1,63 (м, 2H).

[677] Стадия 4: Синтез 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2,5-дибромтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты

[678]



[679] К раствору метил 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2,5-дибромтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (42 мг, 0,070 ммоль) в смеси ТГФ/MeOH/H<sub>2</sub>O (1/1/1 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (9 мг, 0,209 ммоль) и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь частично концентрировали, затем подкисляли 1н водным раствором HCl и фильтровали с получением соединения по примеру 16 (4 мг, выход 4%) в виде твердого вещества белого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,56-7,51 (м, 2H), 7,50-7,39 (м, 4H), 7,36-7,33 (м, 1H), 7,21 (д, J=8,2 Гц, 2H), 5,58 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,32-4,24 (м, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,06-2,95 (м, 1H), 2,51-2,29 (м, 4H), 2,25-2,17 (м, 1H), 2,14-2,04 (м, 1H), 1,77-1,63 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI) m/z: 590,4 [M+H]<sup>+</sup>.

[680] **Пример 17: 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2,5-дихлортиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота**

[681] Стадия 1: Синтез 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2,5-дихлортиофен-3-карбоновой кислоты

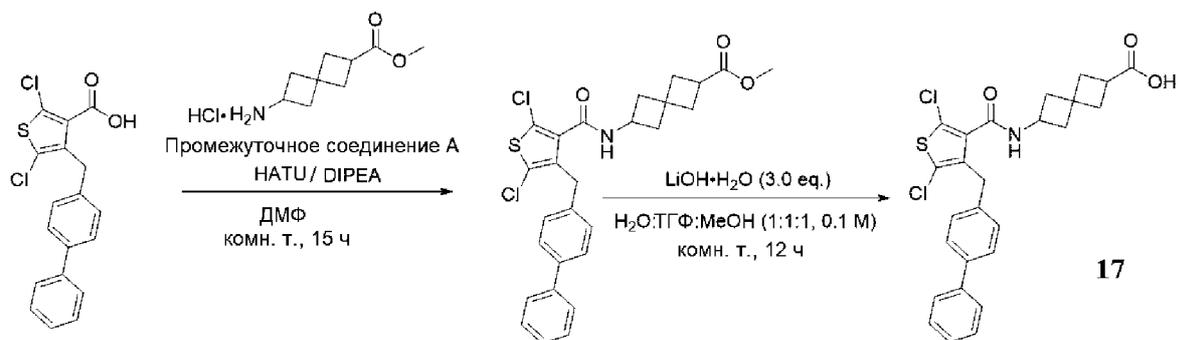
[682]



[683] К раствору 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)тиофен-3-карбоновой кислоты (110 мг, 0,374 ммоль), полученной на стадии 3 примера 13, в ДМФ (3,6 мл) добавляли NCS (250 мг, 1,869 ммоль), нагревали до температуры 70°C и перемешивали в течение 24 часов. Реакционную смесь гасили 10%-ним водным раствором натрия бикарбонат и через 15 минут экстрагировали EA и дистиллированной водой, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали с получением сырой 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2,5-дихлортиофен-3-карбоновой кислоты (34,4 мг, выход 25%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,58-7,52 (м, 2H), 7,52-7,46 (м, 2H), 7,42 (тд, J=8,2, 1,8 Гц, 3H), 7,36 (с, 1H), 7,23 (д, J=8,2 Гц, 2H), 4,29 (с, 2H).

[684] Стадии 2 и 3: Синтез 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2,5-дихлортиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты

[685]

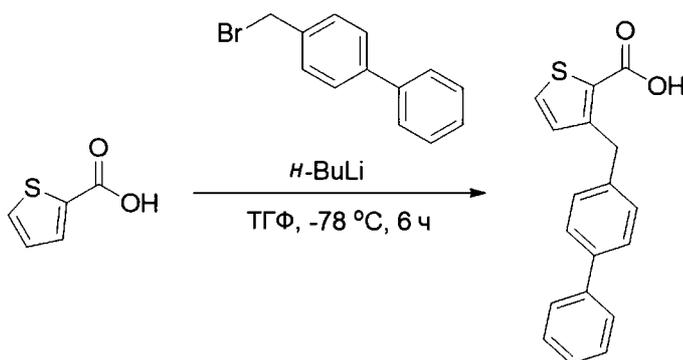


[686] Соединения по примеру 17 получали путем взаимодействия 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2,5-дихлортиофен-3-карбоновой кислоты, полученного на стадии 1 выше, таким же образом, как на стадиях 3 и 4 примера 16.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,57-7,51 (м, 2H), 7,50-7,39 (м, 4H), 7,34-7,31 (м, 1H), 7,22 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 5,68 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 4,33-4,25 (м, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,07-2,95 (м, 1H), 2,53-2,30 (м, 4H), 2,27-2,03 (м, 2H), 1,75-1,66 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI)  $m/z$ : 500,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[687] **Пример 18: 6-(3-([1,1'-бифенил]-4-илметил)тиофен-2-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота**

[688] Стадия 1: Синтез 3-([1,1'-бифенил]-4-илметил)тиофен-2-карбоновой кислоты

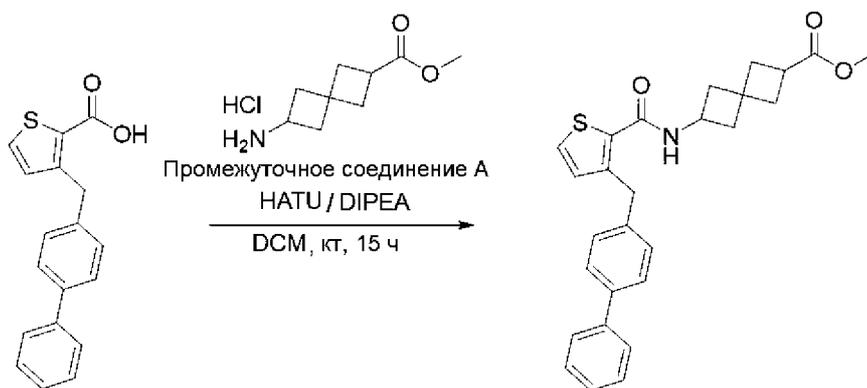
[689]



[690] К раствору тиофен-2-карбоновой кислоты (200 мг, 1,561 ммоль) в ТГФ (15 мл), в течение 0,5 часов при температуре  $-78^\circ\text{C}$  медленно добавляли  $n\text{-BuLi}$  (10 М в ТГФ, 0,324 мл, 3,434 ммоль) и затем добавляли 4-(бромметил)-1,1'-бифенил (772 мг, 3,122 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов и затем гасили 1N водным раствором  $\text{HCl}$  и экстрагировали ЕА и дистиллированной водой. Органический слой сушили над  $\text{MgSO}_4$  и затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией с получением 3-([1,1'-бифенил]-4-илметил)тиофен-2-карбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета (28 мг, выход 6%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,60-7,55 (м, 2H), 7,55-7,48 (м, 3H), 7,45-7,40 (м, 2H), 7,35-7,28 (м, 3H), 6,93 (д,  $J=5,1$  Гц, 1H), 4,45 (с, 2H).

[691] Стадия 2: Синтез метил 6-(3-([1,1'-бифенил]-4-илметил)тиофен-2-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата

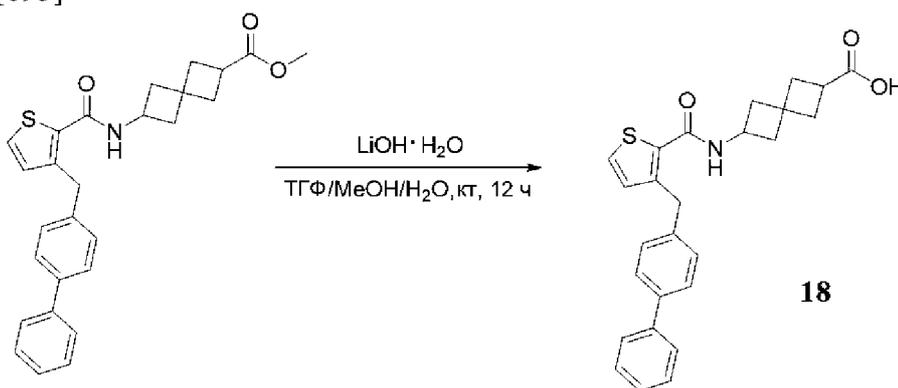
[692]



[693] К раствору 3-([1,1'-бифенил]-4-илметил)тиофен-2-карбоновой кислоты (26 мг, 0,088 ммоль) и HATU (20 мг, 0,097 ммоль) in DCM (1 мл) добавляли DIPEA (0,046 мл, 0,264 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут. В реакционную смесь добавляли промежуточное соединение А (20 мг, 0,097 ммоль) и перемешивали в течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетат и промывали дистиллированной водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии (20% EtOAc в гексане) с получением метил 6-(3-([1,1'-бифенил]-4-илметил)тиофен-2-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (32 мг, выход 82%) в виде твердого вещества белого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,59-7,50 (м, 4H), 7,42 (т,  $J=7,3$  Гц, 2H), 7,34 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 7,32-7,27 (м, 3H), 6,92 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 5,84 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 4,50-4,34 (м, 3H), 3,66 (с, 3H), 3,07-2,96 (м, 1H), 2,59-2,51 (м, 1H), 2,46-2,40 (м, 1H), 2,35-2,22 (м, 3H), 2,14-2,07 (м, 1H), 1,87-1,76 (м, 2H).

[694] Стадия 3: Синтез 6-(3-([1,1'-бифенил]-4-илметил)тиофен-2-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты

[695]



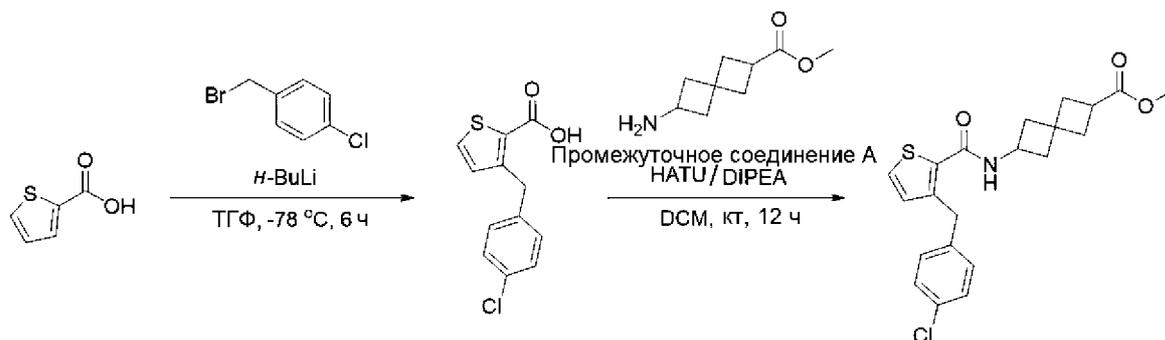
[696] К раствору метил 6-(3-([1,1'-бифенил]-4-илметил)тиофен-2-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (32 мг, 0,072 ммоль) в смеси ТГФ/MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (1/1/1) добавляли  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (9 мг, 0,209 ммоль) и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь частично концентрировали, затем подкисляли 1н водным раствором  $\text{HCl}$  и фильтровали с получением соединения по примеру 18 (30,7 мг, выход 99%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,59-7,50 (м, 4H), 7,42 (т,  $J=7,4$  Гц, 2H), 7,34 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,31-7,26 (м, 3H), 6,92 (д,

$J=5,0$  Гц, 1H), 5,85 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 4,47-4,29 (м, 3H), 3,11-2,99 (м, 1H), 2,60-2,52 (м, 1H), 2,46-2,40 (м, 1H), 2,38-2,36 (м, 2H), 2,30-2,26 (м, 1H), 2,18-2,14 (м, 1H), 1,87-1,77 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI)  $m/z$ : 432,4  $[M+H]^+$ .

[697] **Пример 19: 6-(3-((3'-фтор-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)тиофен-2-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота**

[698] Стадии 1 и 2: Синтез метил 6-(3-(4-хлорбензил)тиофен-2-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата

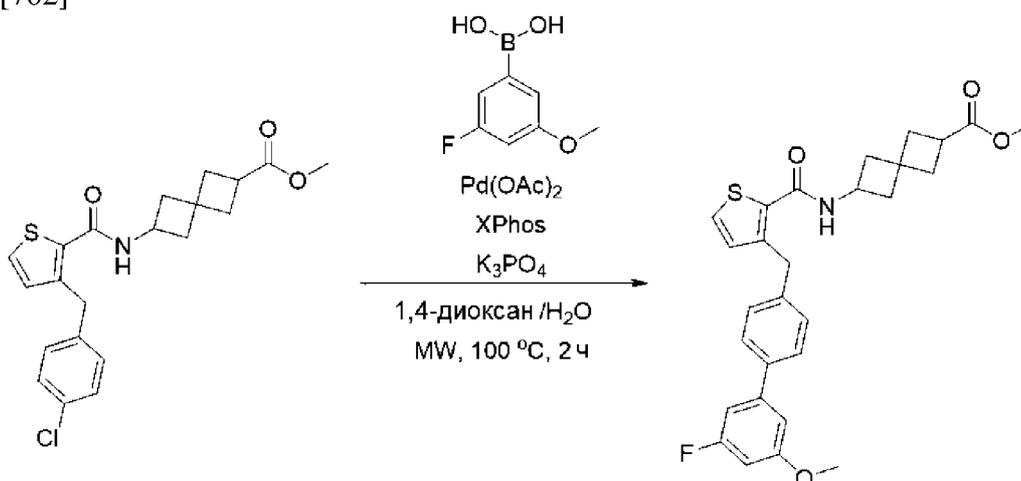
[699]



[700] Метил 6-(3-(4-хлорбензил)тиофен-2-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилат получали таким же образом, как на стадиях 1 и 2 примера 18, за исключением того, что на стадии 1 примера 18 вместо 4-(бромметил)-1,1-бифенила использовали 4-хлорбензилбромид.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,25-7,17 (м, 3H), 7,17-7,09 (м, 2H), 6,80 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 5,95 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 4,42-4,28 (м, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,64 (с, 3H), 3,06-2,95 (м, 1H), 2,57-2,49 (м, 1H), 2,46-2,36 (м, 1H), 2,34-2,22 (м, 3H), 2,17-2,07 (м, 1H), 1,91-1,80 (м, 2H).

[701] Стадия 3: Синтез метил 6-(3-((3'-фтор-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)тиофен-2-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата

[702]

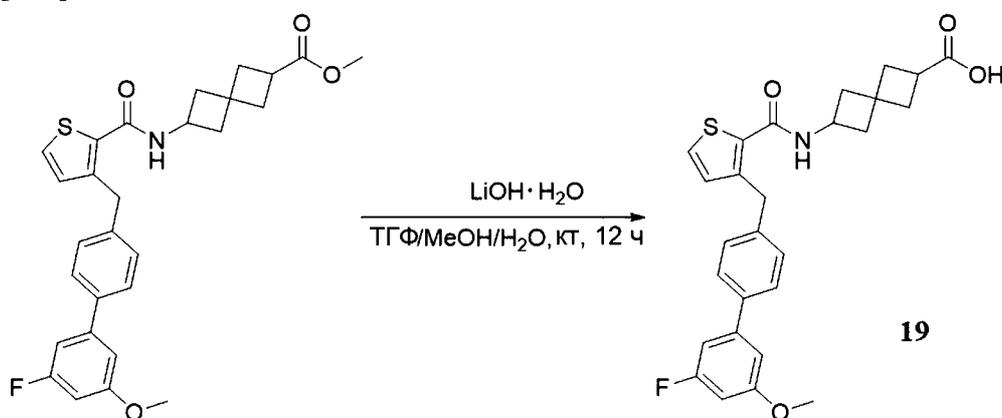


[703] Метил 6-(3-(4-хлорбензил)тиофен-2-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилат (286 мг, 0,7 ммоль), 3-фтор-5-метоксифенилбороновую кислоту (178 мг, 1,05 ммоль, 1,5 эквив.),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (16 мг, 0,07 ммоль, 0,1 эквив.), XPhos (67 мг, 0,14 ммоль, 0,2 эквив.) и  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (297 мг, 1,4 ммоль, 2,0 эквив.) перемешивали в смеси 1,4-диоксан/ $\text{H}_2\text{O}$

(10/1 мл) под микроволновым облучением при температуре 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в дистиллированную воду и экстрагировали DCM. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией с получением метил 6-(3-((3'-фтор-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)тиофен-2-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,47 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,33-7,27 (м, 2H), 6,93-6,80 (м, 3H), 6,58 (дт, J=10,5, 2,3 Гц, 1H), 5,89 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,44-4,35 (м, 1H), 4,34 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,65 (с, 3H), 3,07-2,96 (м, 1H), 2,63-2,49 (м, 1H), 2,47-2,24 (м, 4H), 2,15-2,07 (м, 1H), 1,90-1,79 (м, 2H).

[704] Стадия 4: Синтез 6-(3-((3'-фтор-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)тиофен-2-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты

[705]

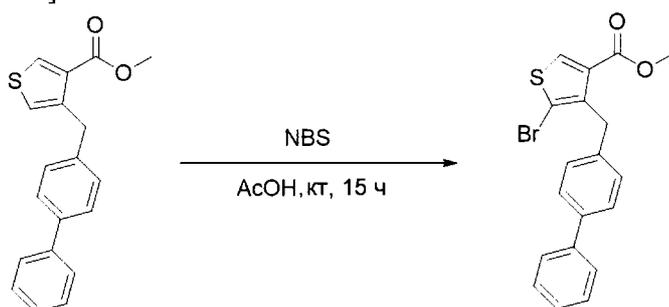


[706] Соединения по примеру 19 получали путем взаимодействия метил 6-(3-((3'-фтор-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)тиофен-2-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата, полученного на стадии 3 выше, таким же образом, как на стадии 3 примера 18. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-d<sub>4</sub>): δ 8,15 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,42 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,3 Гц, 2H), 6,94 (т, J=1,9 Гц, 1H), 6,92-6,86 (м, 2H), 6,64 (дт, J=10,7, 2,3 Гц, 1H), 4,31-4,23 (м, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,07-2,95 (м, 1H), 2,54-2,46 (м, 1H), 2,39-2,30 (м, 3H), 2,29-2,14 (м, 2H), 2,07-1,96 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI) m/z: 480,4 [M+H]<sup>+</sup>.

[707] **Пример 20: 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-метилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота**

[708] Стадия 1: Синтез метил 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-бромтиофен-3-карбоксилата

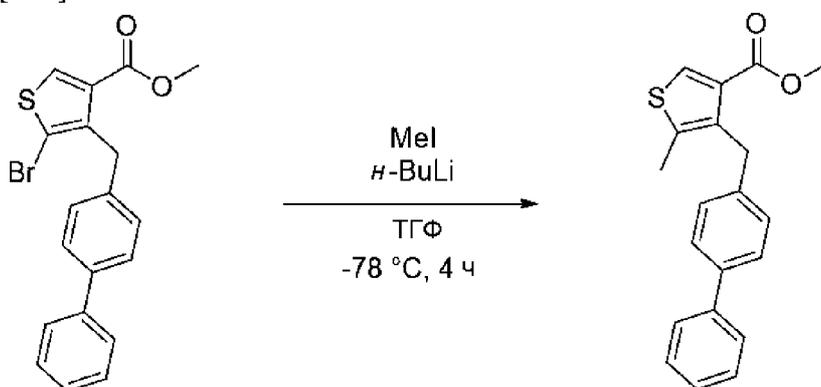
[709]



[710] К раствору, содержащему метил 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)тиофен-3-карбоксилат (200 мг, 0,649 ммоль), полученный на стадии 2 примера 13, в AcOH при комнатной температуре медленно добавляли N-бромсукцинимид (NBS, 115 мг, 0,649 ммоль). После перемешивания в течение 15 часов реакционную смесь экстрагировали DCM и промывали водным раствором карбоната натрия и дистиллированной водой. Органический слой вновь промывали два раза дистиллированной водой, сушили над MgSO<sub>4</sub>, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан) с получением метил 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-бромтиофен-3-карбоксилата (150 мг, выход 59%) в виде твердого вещества желтого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,16 (с, 1H), 7,64-7,59 (м, 2H), 7,57-7,53 (м, 2H), 7,49-7,43 (м, 2H), 7,39-7,30 (м, 3H), 4,42 (с, 2H), 3,83 (с, 3H).

[711] Стадия 2: Синтез метил 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-метилтиофен-3-карбоксилата

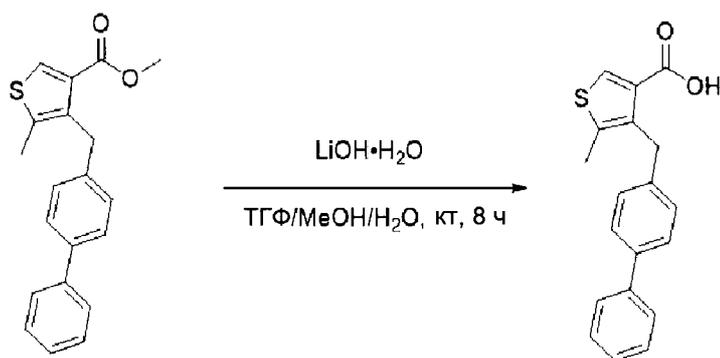
[712]



[713] К раствору метил 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-бромтиофен-3-карбоксилата (200 мг, 0,516 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли йодметан (0,065 мл, 1,548 ммоль, 3,0 эквив.) и охлаждали до температуры -78°C. В реакционную смесь добавляли *n*-BuLi (2 М в ТГФ, 0,516 мл, 1,032 ммоль), перемешивали в течение 4 часов, затем медленно нагревали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и промывали дистиллированной водой. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого метил 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-метилтиофен-3-карбоксилата (49 мг) в виде твердого вещества желтого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,99 (с, 1H), 7,61-7,59 (м, 2H), 7,53-7,51 (м, 2H), 7,46-7,44 (м, 2H), 7,37-7,33 (м, 2H), 7,23-7,22 (м, 1H), 4,36 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,46 (с, 3H).

[714] Стадия 3: Синтез 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-метилтиофен-3-карбоновой кислоты

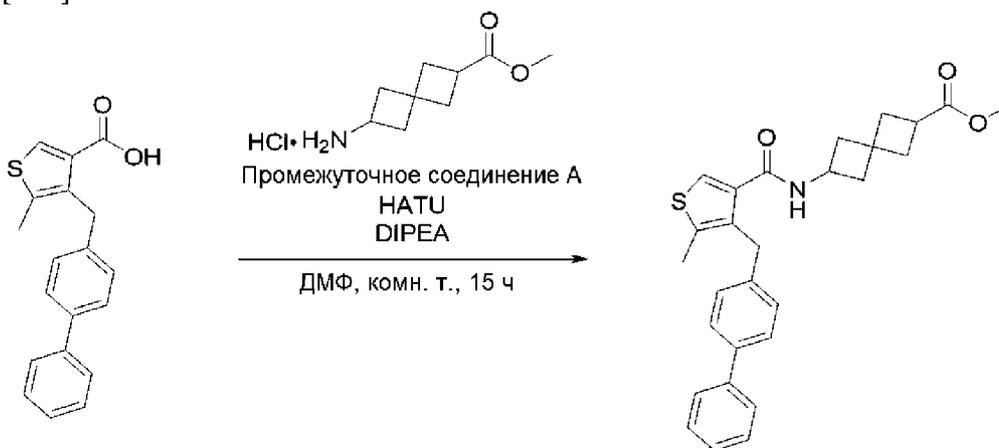
[715]



[716] К раствору метил 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-метилтиофен-3-карбоксилата (20 мг, 0,062 ммоль) в смеси ТГФ/МеОН/Н<sub>2</sub>О (2/1/2), LiОН·Н<sub>2</sub>О (8 мг, 0,186 ммоль, 3 эквив.) добавляли и перемешивали в течение 8 часов. Реакционную смесь частично концентрировали и затем подкисляли 1н водным раствором НСl. Водный слой экстрагировали EtOAc и органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали на колонке с силикагелем с получением 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-метилтиофен-3-карбоновой кислоты (4,3 мг, выход 22%) в виде твердого вещества цвета слоновой кости. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,10 (с, 1Н), 7,59-7,54 (м, 2Н), 7,50-7,47 (м, 2Н), 7,45-7,39 (м, 2Н), 7,36-7,31 (м, 1Н), 7,22-7,16 (м, 2Н), 4,34 (с, 2Н), 2,44 (с, 3Н).

[717] Стадия 4: Синтез метил 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-метилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата

[718]

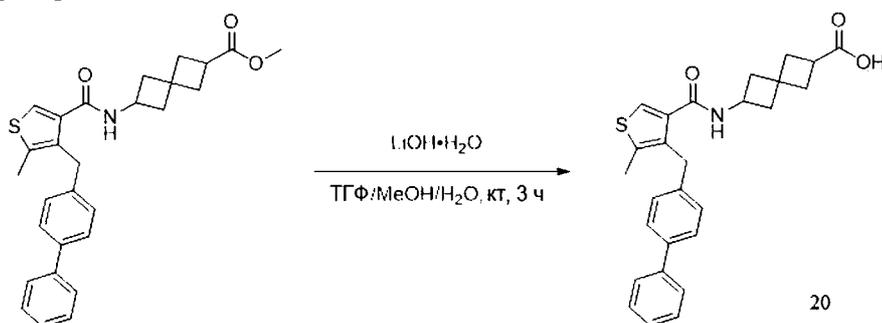


[719] К раствору 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-метилтиофен-3-карбоновой кислоты (7,3 мг, 0,024 ммоль) и HATU (10 мг, 0,026 ммоль) в ДМФ добавляли DIPEA (0,013 мл, 0,072 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут и затем добавляли помежуточное соединение А (4 мг, 0,026 ммоль) и перемешивали в течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали дистиллированной водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии (20% EtOAc в гексане) с получением метил 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-метилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (6,9 мг, выход

63%) в виде твердого вещества желтого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,58-7,56 (м, 2H), 7,52-7,50 (м, 2H), 7,47-7,43 (м, 2H), 7,41 (с, 1H), 7,38-7,33 (м, 1H), 7,22-7,17 (м, 2H), 5,77-5,71 (м, 1H), 4,36-4,28 (м, 1H), 4,19 (с, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,04-2,95 (м, 1H), 2,52-2,48 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,40-2,34 (м, 1H), 2,34-2,27 (м, 2H), 2,26-2,18 (м, 1H), 2,08-2,00 (м, 1H), 1,68-1,63 (м, 2H).

[720] Стадия 5: Синтез 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-метилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты

[721]



[722] К раствору метил 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-метилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (6,8 мг, 0,015 ммоль) в смеси ТГФ/MeOH/H<sub>2</sub>O (2/1/2) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (2 мг, 0,044 ммоль, 3,0 эквив.) и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь частично концентрировали и затем подкисляли 1н водным раствором HCl и затем водный слой экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали на колонке с силикагелем с получением соединения по примеру 20 (4,7 мг, выход 70%) в виде твердого вещества цвета слоновой кости.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,58-7,56 (м, 2H), 7,53-7,50 (м, 2H), 7,47-7,43 (м, 3H), 7,38-7,34 (м, 1H), 7,22-7,17 (м, 2H), 5,76-5,71 (м, 1H), 4,31-4,29 (м, 1H), 4,19 (с, 2H), 3,05-2,98 (м, 1H), 2,52-2,49 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,36-2,33 (м, 3H), 2,27-2,22 (м, 1H), 2,10-2,05 (м, 1H), 1,71-1,65 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI) m/z: 446,11 [M+H]<sup>+</sup>, 444,28 [M-H]<sup>-</sup>.

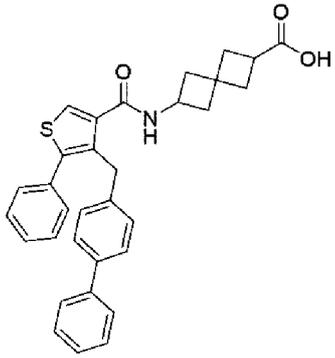
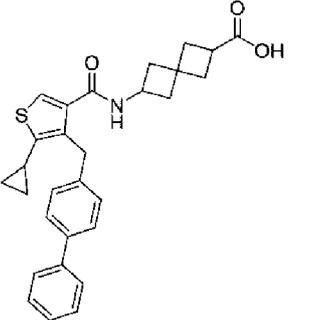
[723]

[724] Соединения по примерам 21 и 22 получали так же, как в примере 20, за исключением отличий в способах приготовления, описанных далее.

[725] [Таблица 3]

[726]

Пр. №	Химическая структура	Название	Отличие в способе получения

21		6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-5-фенилтиофен-3-карбоксамидо)-спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	Сочетание по Сузуки с использованием фенилбороновой кислоты вместо MeI на стадии 2. Реагенты и условия реакции: Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (4 эквив.) и Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (12 моль%), толуол/H <sub>2</sub> O (6:1), 90°C, 12 часов
22		6-(4-(1,1'-бифенил)-4-илметил)-5-циклопропилтиофен-3-карбоксамидо)-спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	Сочетание по Сузуки с использованием циклопропилбороновой кислоты вместо MeI на стадии 2. Реагенты и условия реакции были такими же, как в примере 21.

[727] [Таблица 4]

[728]

[729]

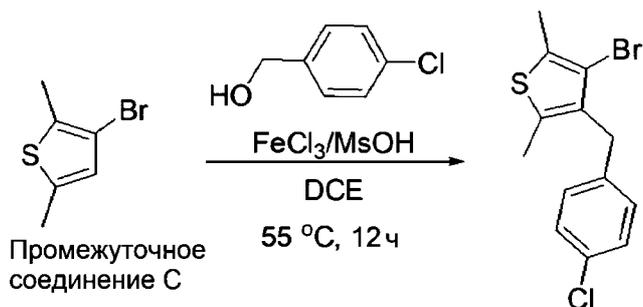
Пр. №	ЖХ/МС (ESI) m/z: [M+H] <sup>+</sup>	ЯМР
21	n+1=508,5	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,04 (с, 1H), 8,39 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,62-7,55 (м, 2H), 7,51-7,38 (м, 8H), 7,35-7,29 (м, 1H), 7,02-6,95 (м, 2H), 4,23 (с, 2H), 4,13-4,05 (м, 1H), 2,94-2,83 (м, 1H), 2,35-2,25 (м, 1H), 2,24-1,96 (м, 5H), 1,92-1,81 (м, 2H).
22	n+1=472,4	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 12,05 (с, 1H), 8,32 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,64-7,58 (м, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,51 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,44 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,36-7,31 (м, 1H), 7,22 (д, J=8,2 Гц, 2H), 4,26 (с, 2H), 4,21-4,08 (м, 1H), 2,97-2,86 (м, 1H), 2,40-2,32 (м, 1H), 2,26-2,02 (м, 6H), 1,98-1,86 (м, 2H), 1,07-0,98 (м, 2H), 0,63-0,57 (м, 2H).

[730]

**Пример 23: 6-(4-(4-хлорбензил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота**

[731] Стадия 1: Синтез 3-бром-4-(4-хлорбензил)-2,5-диметилтиофена

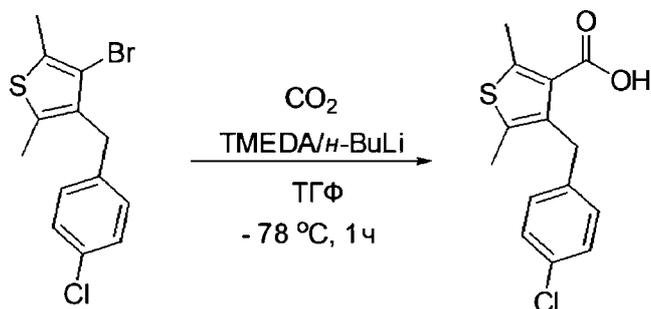
[732]



[733] К раствору (4-хлорфенил)метанола (427 мг, 3,0 ммоль) в DCE (3 мл) добавляли промежуточное соединение С (1,15 г, 6,0 ммоль), MsOH (78 мкл, 1,20 ммоль) и FeCl<sub>3</sub> (194 мг, 1,20 ммоль), затем нагревали до температуры 55°C и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали дистиллированной водой и насыщенным солевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии с получением бром-4-(4-хлорбензил)-2,5-диметилтиофена (541 мг, выход 57%) в виде твердого вещества белого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,28-7,20 (м, 2H), 7,08 (д, J=8,6 Гц, 2H), 3,91 (с, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).

[734] Стадия 2: Синтез 4-(4-хлорбензил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты

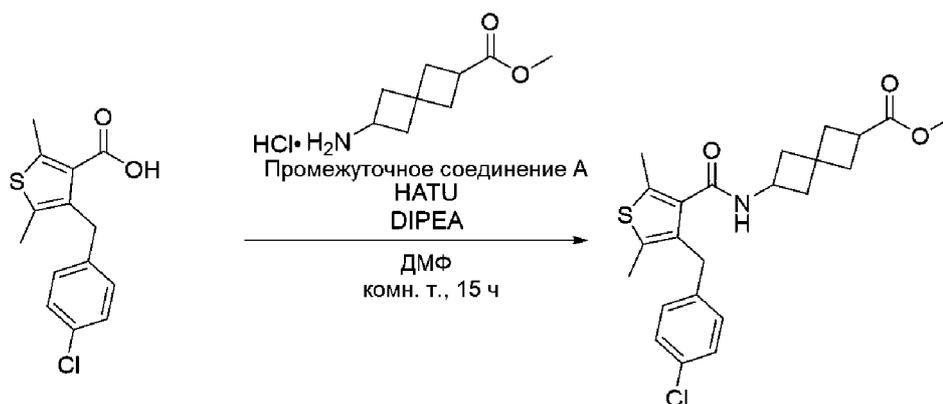
[735]



[736] К раствору 3-бром-4-(4-хлорбензил)-2,5-диметилтиофена (541 мг, 1,71 ммоль) и TMEDA (0,3 мл, 1,88 ммоль) в ТГФ (10 мл) при температуре -78°C добавляли *n*-BuLi (2,5 М в ТГФ, 0,8 мл, 2,0 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили газом CO<sub>2</sub> при температуре -78°C и оставляли при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь подкисляли 1н раствором HCl, разбавляли EtOAc и затем промывали дистиллированной водой. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и затем концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(4-хлорбензил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты (450 мг, сырой продукт) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. ЖХ/МС (ESI) *m/z*: 281,26 [M+H]<sup>+</sup>.

[737] Стадия 3: Синтез метил 6-(4-(4-хлорбензил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата

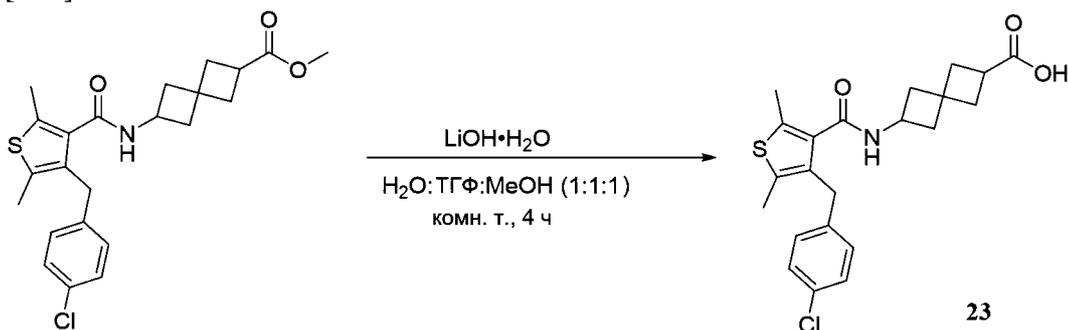
[738]



[730] К раствору 4-(4-хлорбензил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты (450 мг, 1,60 ммоль) и HATU (670 мг, 1,76 ммоль) в ДМФ (8 мл) добавляли DIPEA (0,8 мл, 4,81 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут и затем в реакционную смесь добавляли промежуточное соединение А (330 мг, 1,60 ммоль) и перемешивали в течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали дистиллированной водой и насыщенным солевым раствором. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии с получением метил 6-(4-(4-хлорбензил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (418 мг, выход 56%) в виде твердого вещества белого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,23 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,04 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 5,47-5,17 (м, 1H), 4,36-4,17 (м, 1H), 3,91 (с, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,02 (т,  $J=8,5$  Гц, 1H), 2,54-2,41 (м, 4H), 2,40-2,29 (м, 5H), 2,25 (дд,  $J=11,7, 8,4$  Гц, 1H), 2,13-2,01 (м, 1H), 1,68-1,52 (м, 3H). ЖХ/МС (ESI)  $m/z$ : 432,37  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[740] Стадия 4: Синтез 6-(4-(4-хлорбензил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты

[741]



[742] К раствору метил 6-(4-(4-хлорбензил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (43 мг, 0,1 ммоль) в смеси  $\text{H}_2\text{O}:\text{ТГФ}:\text{MeOH}$  (1:1:1) добавляли  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (13 мг, 0,3 ммоль) и перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь частично концентрировали при пониженном давлении, подкисляли добавлением 1н HCl (pH ~6) и затем экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии с получением соединения по примеру 23 (30

мг, выход 71%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,27-7,18 (м, 2H), 7,04 (д, J=8,5 Гц, 2H), 5,35 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,27 (д, J=7,8 Гц, 1H), 3,91 (с, 2H), 3,06 (т, J=8,5 Гц, 1H), 2,53-2,44 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,41-2,35 (м, 2H), 2,35-2,30 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,31-2,21 (м, 1H), 2,17-2,06 (м, 1H), 1,60 (дт, J=11,5, 7,7 Гц, 2H). ЖХ/МС (ESI) m/z: 418,23 [M+H]<sup>+</sup>.

[743]

[744] Соединения по примерам 24 и 25 получали так же, как в примере 23, за исключением отличий в способах приготовления, описанных далее.

[745] [Таблица 5]

[746] [747]

Пр. №	Химическая структура	Название	Отличие в способе получения
24		6-(4-((2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	Промежуточное соединение G использовали вместо (4-хлорфенил)метанол на стадии 1
25		6-(4-((2'-hydroxy-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	Метоксигруппу соединения по примеру 24 деметилировали. Условия реакции и реагенты: ВВг <sub>3</sub> , DCM(0,01 М), комн. темп., 1,5 ч

[748] [Таблица 6]

[749]

Пр. №	ЖХ/МС (ESI) m/z: [M+H] <sup>+</sup>	ЯМР
24	ES+ 490,12	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7,42 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,29 (тд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,25-7,22 (м, 3H), 7,09 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,00 (тд, J=7,5, 1,1 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,36 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,23 (г, J=7,9 Гц, 1H), 3,86 (д, J=83,4 Гц, 5H), 2,96 (п, J=8,5 Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,27 (дд, J=8,6, 2,4 Гц, 3H), 2,15 (дд, J=11,8, 8,2 Гц, 1H), 1,48 (ддд, J=17,8, 11,4, 8,5 Гц, 2H).
25	ES+ 476,15	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7,38 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,24 (с, 1H), 7,20 (д, J=7,8 Гц, 3H), 6,99-6,94 (м, 2H), 5,41 (д, J=7,8

		Гц, 1H), 4,28 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,03-2,99 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,31 (д, J=8,5 Гц, 2H), 1,56 (дт, J=20,7, 10,1 Гц, 8H).
--	--	---

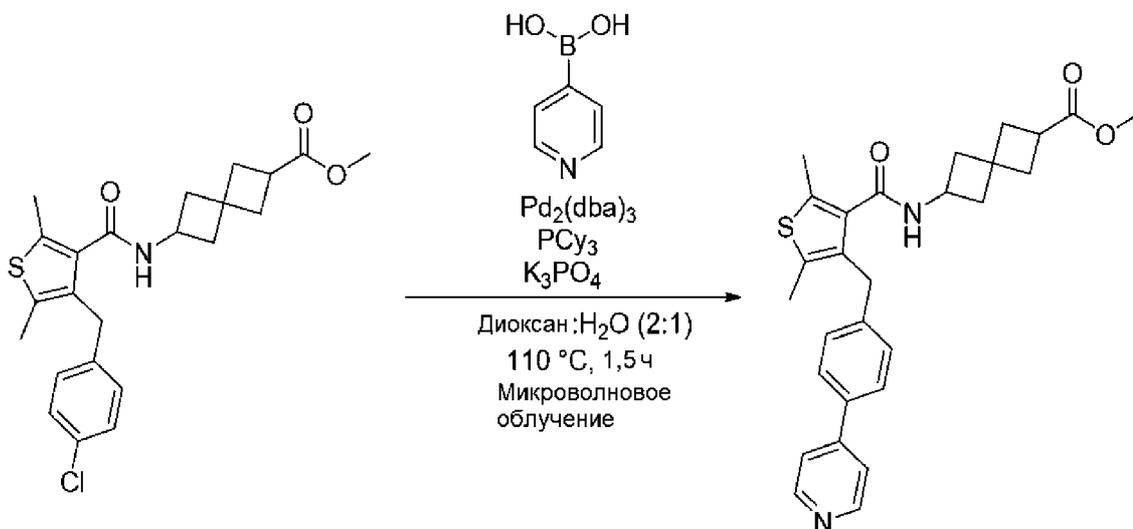
[750]

[751]

**Пример 26: 6-(2,5-диметил-4-(4-(пиридин-4-ил)бензил)тиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота**

[752] Стадия 1: Синтез метил 6-(2,5-диметил-4-(4-(пиридин-4-ил)бензил)тиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата

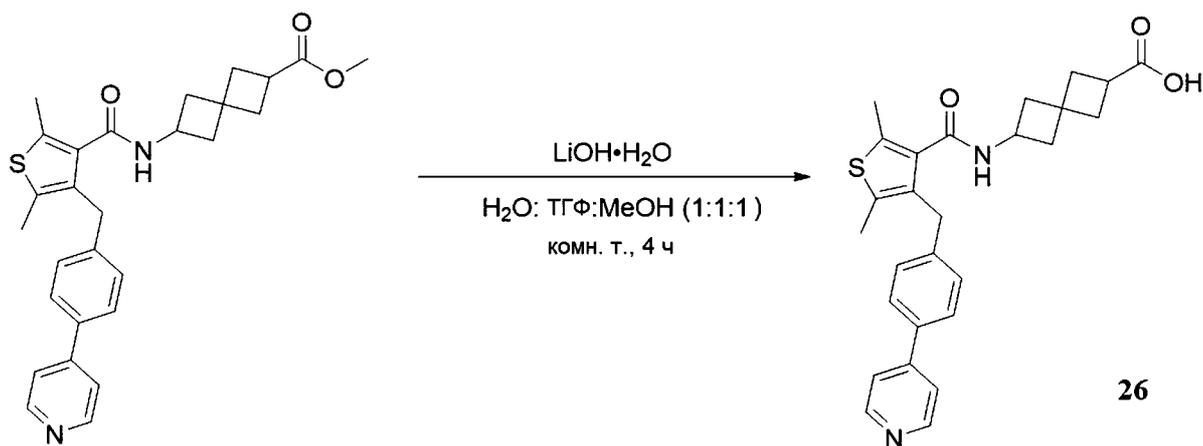
[753]



[754] Раствор метил 6-(4-(4-хлорбензил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-карбоксилата (27 мг, 0,06 ммоль), полученного на стадии 3 примера 23, пиридин-4-илбороновой кислоты (9 мг, 0,075 ммоль) и  $K_3PO_4$  (13 мг, 0,063 ммоль) в смеси 1,4-диоксан: $H_2O$  (2:1) помещали в атмосферу  $N_2$  и затем добавляли  $Pd_2(dba)_3$  (6 мг, 6,2 мкмоль) и  $PCy_3$  (3 мг, 9,4 мкмоль). Реакционную смесь подвергали воздействию микроволнового облучения при температуре  $110^\circ C$  в течение 1,5 часов, затем фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении с получением метил 6-(2,5-диметил-4-(4-(пиридин-4-ил)бензил)тиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата. ЖХ/МС (ESI) m/z: 476,28  $[M+2]^+$ .

[755] Стадия 2: Синтез 6-(2,5-диметил-4-(4-(пиридин-4-ил)бензил)тиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты

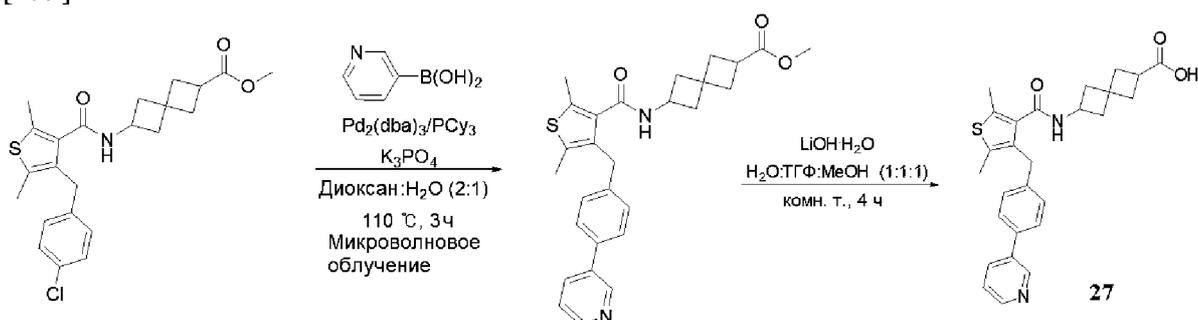
[756]



[757] К раствору метил 6-(2,5-диметил-4-(4-(пиридин-4-ил)бензил)тиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (сырой продукт, 0,06 ммоль) в смеси  $\text{H}_2\text{O}:\text{ТГФ}:\text{MeOH} (1:1:1)$  добавляли  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (9 мг, 0,18 ммоль) и перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли дистиллированной водой, затем подкисляли 1н  $\text{HCl}$  (рН ~6), и экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии с получением соединения по примеру 26 (12 мг, выход 42%) в виде твердого вещества белого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,92-8,31 (м, 2H), 7,68 (дд,  $J=14,7, 7,0$  Гц, 4H), 7,25 (д,  $J=8,1$  Гц, 2H), 4,34-3,95 (м, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,07-2,82 (м, 1H), 2,38 (с, 6H), 2,34-2,19 (м, 3H), 2,20-1,93 (м, 3H), 1,91-1,60 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI)  $m/z$ : 462,31  $[\text{M}+2]^+$ .

[758] **Пример 27: 6-(2,5-диметил-4-(4-(пиридин-3-ил)бензил)тиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота**

[759]

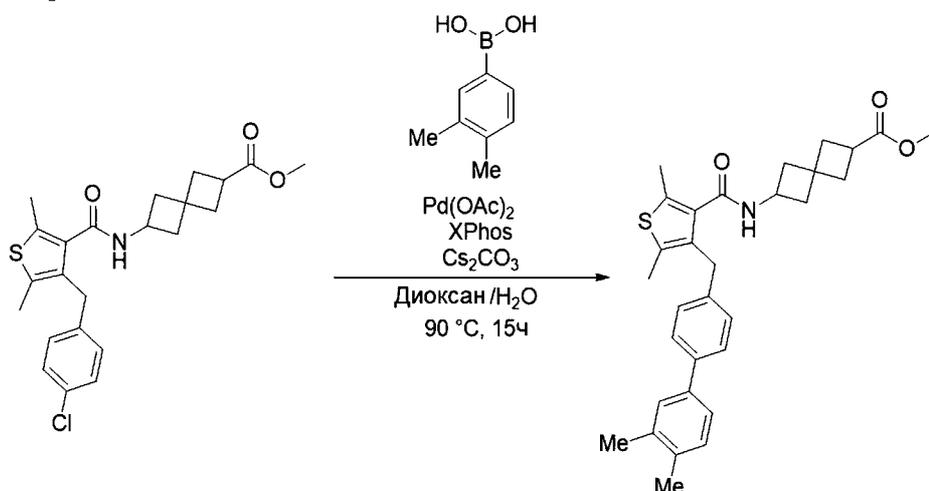


[760] Соединения по примеру 27 получали в виде твердого вещества белого цвета таким же образом, как в примере 26, за исключением того, что пиридин-3-илбороновую кислоту использовали вместо пиридин-4-илбороновой кислоты на стадии 1 примера 26.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,78 (с, 1H), 8,51 (д,  $J=4,2$  Гц, 1H), 8,08 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,62-7,49 (м, 3H), 7,24 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 4,26-4,08 (м, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,03-2,87 (м, 1H), 2,45-2,37 (м, 1H), 2,38 (с, 6H), 2,35-2,21 (м, 3H), 2,13 (дд,  $J=8,2$  Гц, 1H), 2,10-2,00 (м, 1H), 1,79 (ддд,  $J=24,7, 11,0, 8,9$  Гц, 2H). ЖХ/МС (ESI)  $m/z$ : 462,24  $[\text{M}+2]^+$ .

[761] **Пример 28: 6-(4-((3',4'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота**

[762] Стадия 1: Синтез метил 6-(4-((3',4'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата

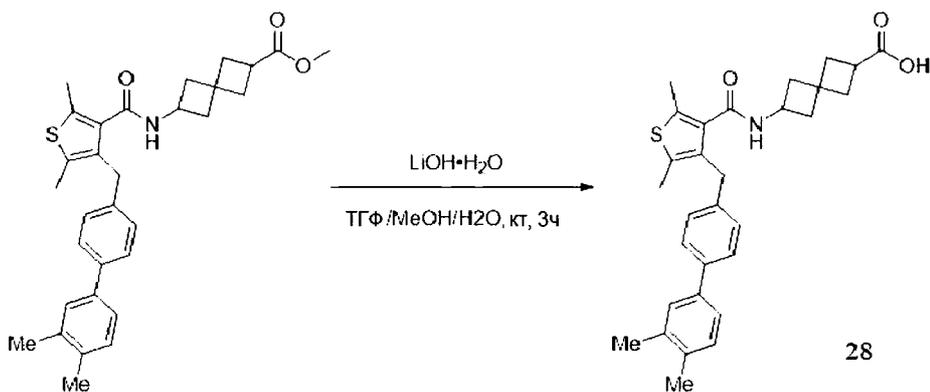
[763]



[764] Раствор метил 6-(4-(4-хлорбензил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-карбоксилата (50 мг, 0,023 ммоль), полученного на стадии 3 примера 23, и 3,4-диметилфенилбороновой кислоты (4,1 мг, 0,027 ммоль) в 1,4-диоксанк (0,2 мл) помещали в герметическую пробирку и добавляли дистиллированную воду (0,01 мл) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (8 мг, 0,046 ммоль). В атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,5 мг) и Xphos (13 мг, 0,023 ммоль) и затем реакционную смесь перемешивали при температуре  $90^\circ\text{C}$  в течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали дистиллированной водой, затем сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали с использованием колонки с силикагелем (6%  $\text{MeOH}$  в  $\text{CHCl}_3$ ) с получением метил 6-(4-((3',4'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (20 мг, смесь).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,48-7,45 (м, 2H), 7,32 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,28 (дд,  $J=7,8, 2,1$  Гц, 1H), 7,19 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,13 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 5,38 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 4,24 (г,  $J=7,9$  Гц, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,63 (с, 3H), 2,96-2,90 (м, 1H), 2,43 (с, 2H), 2,42-2,39 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,27-2,23 (м, 2H), 2,15 (дд,  $J=11,7, 8,5$  Гц, 1H), 1,96 (ддд,  $J=11,7, 8,6, 2,9$  Гц, 1H), 1,49 (ддд,  $J=14,9, 11,4, 8,5$  Гц, 2H).

[765] Стадия 2: Синтез 6-(4-((3',4'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты

[766]



[767] К раствору метил 6-(4-((3',4'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (20 мг) в смеси ТГФ/МеОН/Н<sub>2</sub>О (2/1/2) добавляли LiОН·Н<sub>2</sub>О (4 мг, 0,084 ммоль, 3,0 эквив.) и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь частично концентрировали и затем подкисляли 1н водным раствором НСl и водный слой экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ТСХ с получением соединения по примеру 28 (3,4 мг, выход 30%). <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,49-7,45 (м, 2Н), 7,32 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,28 (дд, J=7,8, 2,1 Гц, 1Н), 7,19 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,14-7,11 (м, 2Н), 5,35 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 4,24 (г, J=8,0 Гц, 1Н), 3,96 (с, 2Н), 2,97 (п, J=8,5 Гц, 1Н), 2,43 (с, 3Н), 2,42-2,36 (м, 2Н), 2,36 (с, 3Н), 2,32 (с, 3Н), 2,30 (с, 3Н), 2,28 (т, J=4,1 Гц, 2Н), 2,17 (дд, J=11,7, 8,3 Гц, 1Н), 1,99 (ддд, J=11,6, 8,7, 2,4 Гц, 1Н), 1,49 (дт, J=11,7, 9,1 Гц, 2Н). ЖХ/МС (ESI) m/z: 488,43 [M+H]<sup>+</sup>.

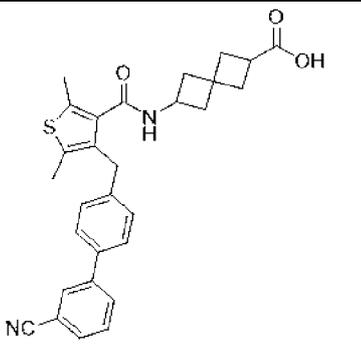
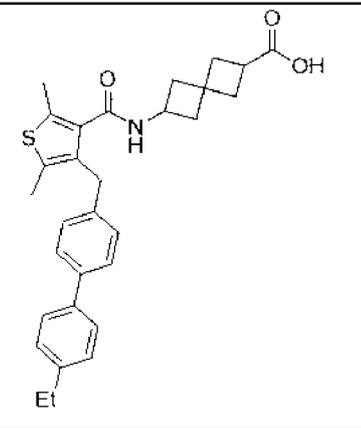
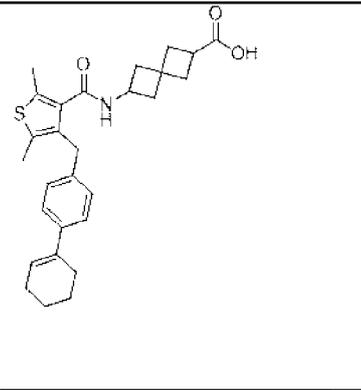
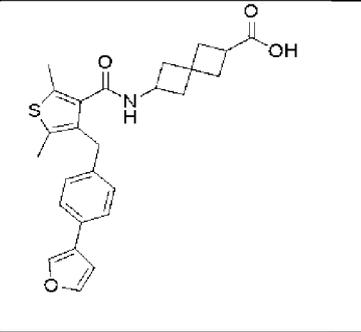
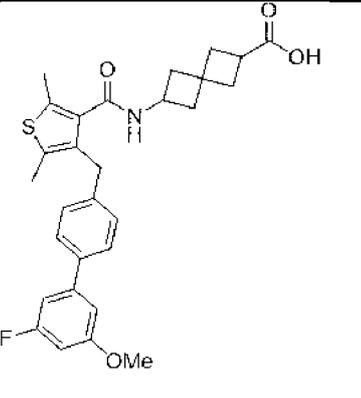
[768]

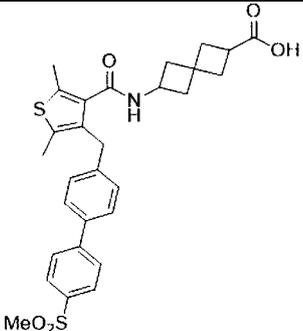
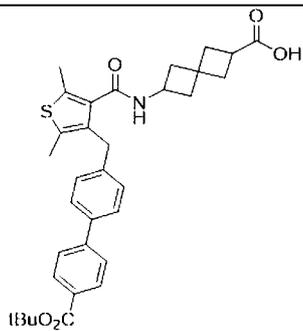
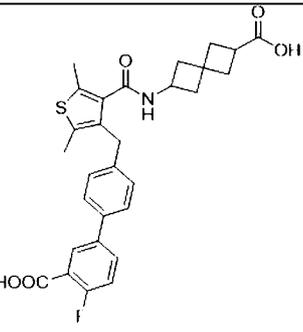
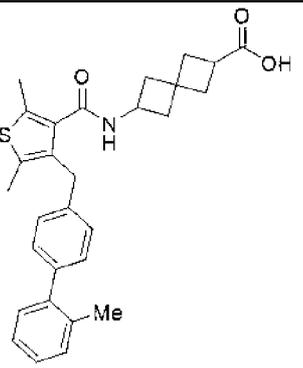
[769] Соединения по примерам 29-66 получали так же, как в примере 28, за исключением отличий в способах приготовления, описанных далее.

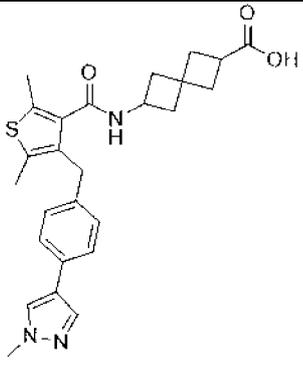
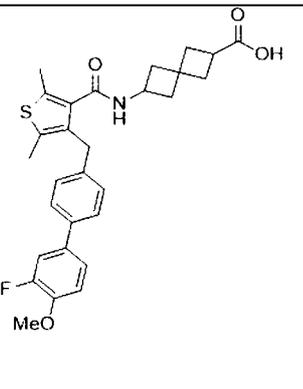
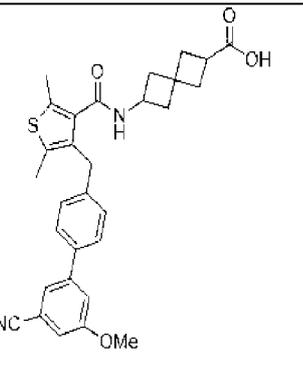
[770] [Таблица 7]

[771]-[773]

Пр. №	Химическая структура	Название	Отличие в способе получения
29		6-(4-((3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	3-метоксифенилбороновую кислоту использовали вместо 3,4-диметилфенилбороновой кислоты на стадии 1

30		6-(4-((3'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	3-(цианофенил)бороновую кислоту использовали вместо 3,4-диметилфенилбороновой кислоты на стадии 1
31		6-(4-((4'-этил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	4-этилфенилбороновую кислоту использовали вместо 3,4-диметилфенилбороновой кислоты на стадии 1
32		6-(2,5-диметил-4-((2',3',4',5'-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)тиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	2-(циклогекс-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан использовали вместо 3,4-диметилфенилбороновой кислоты на стадии 1
33		6-(4-(4-(фуран-3-ил)бензил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	3-фурилбороновую кислоту использовали вместо 3,4-диметилфенилбороновой кислоты на стадии 1
34		6-(4-((3'-фтор-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	3-фтор-5-метоксифенилбороновую кислоту использовали вместо 3,4-диметилфенилбороновой кислоты на стадии 1

35		6-(2,5-диметил-4-((4'-метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)тиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	4-(метансульфонил)фенилбороновую кислоту использовали вместо 3,4-диметилфенил-бороновой кислоты на стадии 1
36		6-(4-((4'-трет-бутоксикарбонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	4-трет-бутоксикарбонилфенилбороновую кислоту использовали вместо 3,4-диметилфенил-бороновой кислоты на стадии 1
37		6-(4-((3'-карбокси-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	4-фтор-3-метоксикарбонилфенилбороновую кислоту использовали вместо 3,4-диметилфенил-бороновой кислоты на стадии 1
38		6-(2,5-диметил-4-((2'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)тиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	2-метилфенилбороновую кислоту использовали вместо 3,4-диметилфенил-бороновой кислоты на стадии 1

39		6-(2,5-диметил-4-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил)тиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол использовали вместо 3,4-диметилфенилбороновой кислоты на стадии 1
40		6-(4-((3'-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	(3-фтор-4-метоксифенил)бороновую кислоту использовали вместо 3,4-диметилфенилбороновой кислоты на стадии 1
41		6-(4-((3'-циано-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	пинаколовый эфир 3-циано-5-метоксифенилбороновой кислоты использовали вместо 3,4-диметилфенилбороновой кислоты на стадии 1

[774] [Таблица 8]

[775]-[777]

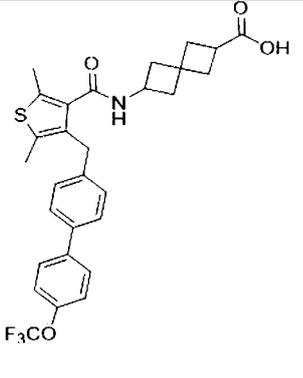
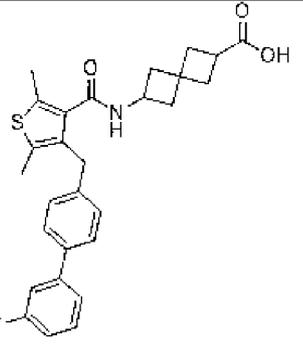
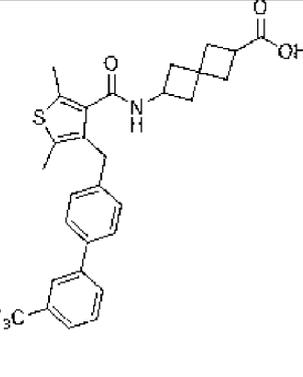
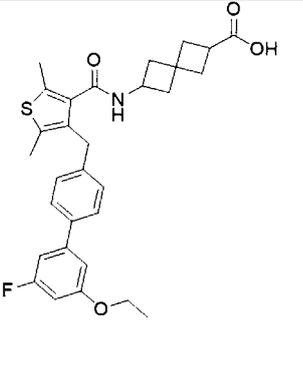
Пр. №	ЖХ/МС (ESI) m/z: [M+H] <sup>+</sup>	ЯМР
29	-	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,51-7,46 (м, 2H), 7,34 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,17-7,11 (м, 3H), 7,08 (дд, J=2,6, 1,6 Гц, 1H), 6,88 (ддд, J=8,2, 2,6, 1,0 Гц, 1H), 5,37 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,29-4,21 (м, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,01-2,94 (м, 1H), 2,45-2,42 (м, 3H), 2,41-2,37 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,33-2,27 (м, 3H), 2,16 (дд, J=11,8, 8,2 Гц, 1H), 2,03-1,99 (м, 1H), 1,54-1,47 (м, 2H).
30	[M+H] <sup>+</sup> : 485,33, [M+H]: 483,51	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,81 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,76 (дт, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,60 (дт, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,53 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,47-7,42 (м, 2H), 7,20 (д, J=8,1 Гц, 2H), 5,46

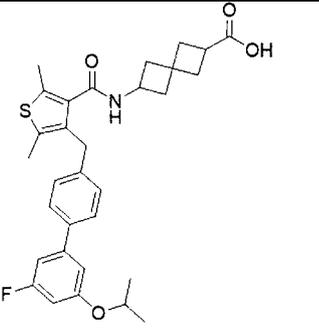
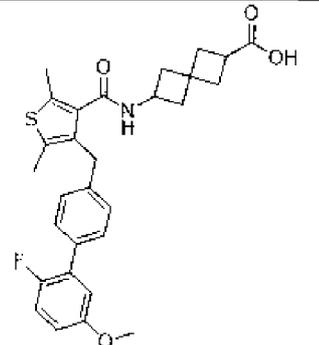
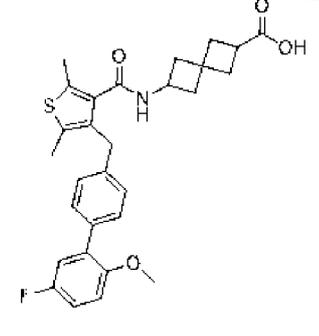
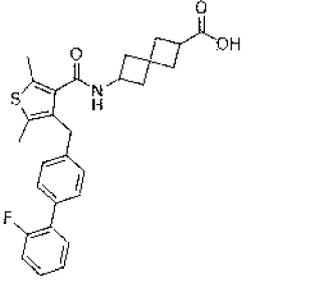
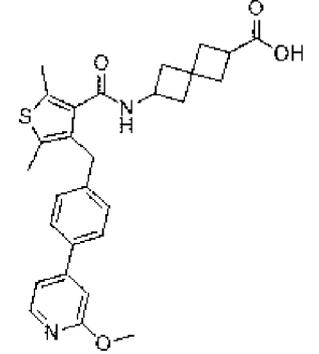
		(д, J=7,8 Гц, 1H), 4,32-4,24 (м, 1H), 3,98 (с, 2H), 2,98 (п, J=8,4 Гц, 1H), 2,47-2,42 (м, 4H), 2,37-2,32 (м, 4H), 2,30 (д, J=8,3 Гц, 2H), 2,18 (дд, J=11,8, 8,1 Гц, 1H), 2,05-2,00 (м, 1H), 1,63-1,53 (м, 2H).
31	[M+H] <sup>+</sup> : 488,64, [M+H] <sup>-</sup> : 486,54	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,49 (дд, J=4,2, 1,9 Гц, 2H), 7,46 (д, J=4,1 Гц, 2H), 7,28 (с, 2H), 7,14 (д, J=8,1 Гц, 2H), 5,35 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,32-4,18 (м, 1H), 3,97 (с, 2H), 2,98 (п, J=8,5 Гц, 1H), 2,69 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,39 (д, J=4,8 Гц, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,29 (д, J=8,4 Гц, 3H), 2,17 (дд, J=11,7, 8,2 Гц, 1H), 2,04-1,95 (м, 1H), 1,52-1,44 (м, 2H), 1,28 (д, J=7,6 Гц, 3H).
32	[M+H] <sup>+</sup> : 464,40, [M+H] <sup>-</sup> : 462,58	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 7,24 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,00 (д, J=8,1 Гц, 2H), 6,06 (тт, J=3,9, 1,8 Гц, 1H), 4,16-4,06 (м, 1H), 3,89 (с, 2H), 2,97 (п, J=8,4 Гц, 1H), 2,40-2,37 (м, 3H), 2,35 (д, J=5,5 Гц, 6H), 2,31-2,25 (м, 2H), 2,24-2,19 (м, 3H), 2,18-2,14 (м, 1H), 2,09-2,07 (м, 1H), 1,81-1,73 (м, 4H), 1,69-1,66 (м, 2H).
33	[M+H] <sup>+</sup> : 450,6, [M+H] <sup>-</sup> : 448,6	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,72-7,66 (м, 1H), 7,49-7,43 (м, 1H), 7,41-7,34 (м, 2H), 7,12-7,04 (м, 2H), 6,71-6,63 (м, 1H), 5,42-5,32 (м, 1H), 4,29-4,18 (м, 1H), 3,93 (с, 2H), 3,05-2,93 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,43-2,37 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,34-2,25 (м, 3H), 2,21-2,12 (м, 1H), 2,06-1,96 (м, 1H), 1,57-1,48 (м, 2H)
34	[M+H] <sup>+</sup> : 508,42, [M+H] <sup>-</sup> : 506,53	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,50-7,45 (м, 2H), 7,21-7,18 (м, 2H), 6,91-6,86 (м, 2H), 6,64-6,59 (м, 1H), 5,40-5,35 (м, 1H), 4,34-4,26 (м, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,08-2,97 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,36-2,31 (м, 3H), 2,23-2,17 (м, 1H), 2,08-2,03 (м, 1H), 1,57-1,52 (м, 3H).
35	[M+H] <sup>+</sup> : 538,4, [M+H] <sup>-</sup> : 536,5	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,02-7,96 (м, 2H), 7,75-7,69 (м, 2H), 7,53-7,49 (м, 2H), 7,24-7,19 (м, 2H), 5,43-5,38 (м, 1H), 4,32-4,21 (м, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,09 (с, 3H), 3,02-2,94 (м, 1H), 2,48-2,46 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,32-2,28 (м, 3H), 2,19-2,13 (м, 1H), 2,05-1,99 (м, 1H), 1,65-1,58 (м, 1H), 1,55-1,48 (м, 1H).

36	[M+H] <sup>+</sup> : 560,4, [M+H] <sup>-</sup> : 558,4	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,08-8,01 (м, 2H), 7,67-7,60 (м, 2H), 7,55-7,51 (м, 2H), 7,23-7,17 (м, 2H), 5,49-5,43 (м, 1H), 4,35-4,22 (м, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,07-2,94 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,43-2,39 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,36-2,29 (м, 3H), 2,19-2,15 (м, 1H), 2,07-1,99 (м, 1H), 1,63 (с, 9H), 1,61-1,53 (м, 2H).
37	[M+H] <sup>+</sup> : 522,5, [M+H] <sup>-</sup> : 520,6	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,96-7,81 (м, 2H), 7,58-7,52 (м, 1H), 7,47-7,41 (м, 2H), 7,18-7,13 (м, 1H), 7,13-7,08 (м, 2H), 4,11-4,07 (м, 1H), 4,04-3,96 (м, 1H), 3,89 (с, 2H), 3,20-3,16 (м, 2H), 2,81-2,73 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,22-2,17 (м, 2H), 2,05-1,97 (м, 2H), 1,86-1,79 (м, 1H), 1,66-1,60 (м, 1H), 1,54-1,47 (м, 1H).
38	[M+H] <sup>+</sup> : 474,5, [M+H] <sup>-</sup> : 472,5	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,26-7,23 (м, 5H), 7,19-7,14 (м, 1H), 7,14-7,11 (м, 2H), 5,42-5,36 (м, 1H), 4,32-4,24 (м, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,04-2,96 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,43-2,40 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,32-2,29 (м, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,22-2,17 (м, 1H), 2,06-2,01 (м, 1H), 1,56-1,54 (м, 2H).
39	[M+H] <sup>+</sup> : 464,33, [M+H] <sup>-</sup> : 462,44	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,72 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,38-7,31 (м, 2H), 7,11-7,04 (м, 2H), 5,40 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,30-4,17 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,92 (с, 2H), 2,97 (п, J=8,4 Гц, 1H), 2,42 (с, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,32-2,23 (м, 3H), 2,15 (дд, J=11,7, 8,0 Гц, 1H), 2,03-1,95 (м, 1H), 1,57-1,44 (м, 2H).
40	[M+H] <sup>+</sup> : 508,35, [M+H] <sup>-</sup> : 506,46	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,44-7,40 (м, 2H), 7,30-7,27 (м, 1H), 7,26-7,23 (м, 1H), 7,16-7,10 (м, 2H), 7,04-6,99 (м, 1H), 5,41-5,39 (м, 1H), 4,30-4,22 (м, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,04-2,94 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,41-2,38 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,33-2,28 (м, 3H), 2,19-2,14 (м, 1H), 2,02-1,97 (м, 1H), 1,57-1,48 (м, 2H).
41	[M+H] <sup>+</sup> : 515,44, [M+H] <sup>-</sup> : 513,48	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,47-7,39 (м, 3H), [76] 7,28-7,27 (м, 1H), 7,20-7,15 (м, 2H), 7,11-7,09 (м, 1H), 5,43-5,38 (м, 1H), 4,31-4,24 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,88 (с, 2H), 3,03-2,93 (м, 1H), 2,47-2,44 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,33-2,28 (м, 3H), 2,22-2,15 (м, 1H), 2,06-2,00 (м, 1H), 1,62-1,53 (м, 2H).

[778] [Таблица 9]

[779]-[781]

Пр. №	Химическая структура	Название	Отличие в способе получения
42		6-(2,5-диметил-4-((4'-(трифторметокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)тиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	4-(трифторметокси)-фенилбороновую кислоту использовали вместо 3,4-диметилфенил-бороновой кислоты на стадии 1
43		6-(4-((3'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	3-фторфенилбороновую кислоту использовали вместо 3,4-диметилфенил-бороновой кислоты на стадии 1 [76]
44		6-(2,5-диметил-4-((3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)тиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	3-(трифторметил)фенилбороновую кислоту использовали вместо 3,4-диметилфенил-бороновой кислоты на стадии 1
45		6-(4-((3'-этоксид-5'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	3-фтор-5-этоксифенилбороновую кислоту использовали вместо 3,4-диметилфенил-бороновой кислоты на стадии 1

46		6-(4-((3'-фтор-5'-изопропокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	3-фтор-5-изопропоксифенилборонову ю кислоту использовали вместо 3,4-диметилфенил-бороновой кислоты на стадии 1
47		6-(4-((2'-фтор-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	(2-фтор-5-метоксифенил)-бороновую кислоту использовали вместо 3,4-диметилфенил-бороновой кислоты, и $K_3PO_4$ использовали вместо $Cs_2CO_3$ на стадии 1
48		6-(4-((5'-фтор-2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	5-фтор-2-метоксифенилбороновую кислоту использовали вместо 3,4-диметилфенилбороновой кислоты, и $K_3PO_4$ использовали вместо $Cs_2CO_3$ на стадии 1
49		6-(4-((2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	2-фторфенилбороновую кислоту использовали вместо 3,4-диметилфенилбороновой кислоты, и $K_3PO_4$ использовали вместо $Cs_2CO_3$ на стадии 1
50		6-(4-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	(2-метоксипиридин-4-ил)бороновую кислоту использовали вместо 3,4-диметилфенилбороновой кислоты, и $K_3PO_4$ использовали вместо $Cs_2CO_3$ на стадии 1

			[76]
51		6-(4-((3'-метокси-5'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	(3-метокси-5-трифторметил)фенилбороновую кислоту использовали вместо 3,4-диметилфенилбороновой кислоты на стадии 1

[782] [Таблица 10]

[783]-[784]

Пр. №	ЖХ/МС (ESI) m/z: [M+H] <sup>+</sup>	ЯМР
42	[M+H] <sup>+</sup> : 544,33, [M+H] <sup>-</sup> : 542,44	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,58-7,53 (м, 2H), 7,46 (с, 2H), 7,29-7,26 (м, 2H), 7,21-7,15 (м, 2H), 5,43-5,36 (м, 1H), 4,31-4,23 (м, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,03-2,95 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,41-2,39 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,34-2,28 (м, 4H), 2,20-2,14 (м, 1H), 1,60-1,50 (м, 2H).
43	478,4	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,49 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,43-7,38 (м, 1H), 7,34 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,26 (дт, J=10,2, 1,9 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,04 (тд, J=8,3, 2,2 Гц, 1H), 5,44 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,28 (г, J=8,0 Гц, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,00 (п, J=8,4 Гц, 1H), 2,47-2,41 (м, 4H), 2,37 (с, 3H), 2,33 (тд, J=7,8, 4,2 Гц, 3H), 2,19 (дд, J=11,7, 8,2 Гц, 1H), 2,03 (ддд, J=11,5, 8,8, 2,1 Гц, 1H), 1,56 (ддд, J=16,2, 11,3, 8,6 Гц, 2H).
44	528,3	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,80 (с, 1H), 7,74 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,58 (дт, J=15,3, 7,7 Гц, 2H), 7,51 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,22 (д, J=8,1 Гц, 2H), 5,42 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,30 (г, J=8,0 Гц, 1H), 4,01 (с, 2H), 3,00 (п, J=8,5 Гц, 1H), 2,45 (с, 4H), 2,38 (с, 3H), 2,33 (т, J=7,6 Гц, 3H), 2,20 (дд, J=11,7, 8,2 Гц, 1H), 2,04 (кв, J=9,4, 8,7 Гц, 1H), 1,58 (ддд, J=16,6, 11,3, 8,7 Гц, 2H).
45	[M+H] <sup>+</sup> : 522,19, [M+H] <sup>-</sup> : 520,36	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,47-7,42 (м, 2H), 7,18-7,13 (м, 2H), 6,88-6,79 (м, 2H), 6,62-6,54 (м, 1H), 5,42-5,33 (м, 1H), 4,33-4,16 (м, 1H), 4,11-4,02 (м, 2H), 3,96 (с, 2H),

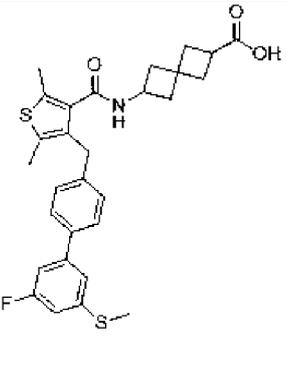
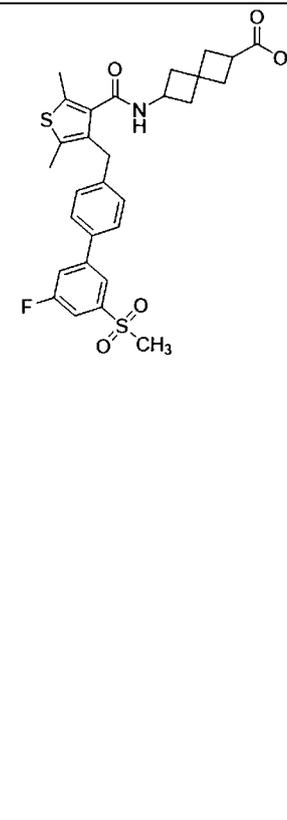
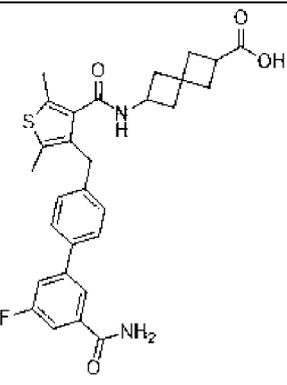
		3,04-2,91 (м, 1H), 2,45-2,38 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 2,32-2,26 (м, 3H), 2,21-2,14 (м, 1H), 2,08-1,99 (м, 1H), 1,59-1,47 (м, 2H), 1,46-1,40 (м, 3H).
46	[M+H] <sup>+</sup> : 536,30, [M+H] <sup>-</sup> : 534,47	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,46-7,42 (м, 2H), 7,17-7,13 (м, 2H), 6,84-6,79 (м, 2H), 6,60-6,54 (м, 1H), 5,41-5,35 (м, 1H), 4,61-4,52 (м, 1H), 4,30-4,20 (м, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,04-2,93 (м, 1H), 2,45-2,40 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 2,32-2,28 (м, 3H), 2,22-2,15 (м, 1H), 2,06-2,00 (м, 1H), 1,58-1,48 (м, 2H), 1,37-1,34 (м, 6H).
47	508,28	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,46 (д, J=7,7 Гц, 2H), 7,18 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,08 (т, J=9,4 Гц, 1H), 6,92 (дд, J=6,3, 3,2 Гц, 1H), 6,84 (дт, J=9,0, 3,4 Гц, 1H), 5,37 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,27 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,01 (т, J=8,5 Гц, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,31 (д, J=8,7 Гц, 3H), 2,18 (д, J=8,5 Гц, 3H), 2,05 (т, J=10,3 Гц, 1H), 1,56-1,51 (м, 2H), 1,29 (д, J=15,5 Гц, 3H)
48	509,43	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,44 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,15 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,03-6,98 (м, 2H), 6,92 (дд, J=9,8, 4,5 Гц, 1H), 5,40 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,29 (кв, J=8,1 Гц, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,02 (п, J=8,4 Гц, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,33 (д, J=8,5 Гц, 4H), 2,20 (дд, J=11,9, 8,1 Гц, 2H), 2,12-2,02 (м, 2H).
49	478,24	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,50-7,45 (м, 2H), 7,41 (тд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,37-7,29 (м, 1H), 7,25-7,21 (м, 1H), 7,20-7,11 (м, 3H), 5,37 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,27 (г, J=8,0 Гц, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,12-2,91 (м, 1H), 2,50-2,40 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,34-2,29 (м, 3H), 2,24-2,16 (м, 1H), 2,08-2,00 (м, 1H), 1,58-1,48 (м, 2H).
50	491,27	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,16 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,63-7,55 (м, 2H), 7,25-7,18 (м, 3H), 7,02 (д, J=1,5 Гц, 1H), 4,14 (п, J=8,1 Гц, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 2,93 (п, J=8,5 Гц, 1H), 2,38 (с, 7H), 2,34-2,18 (м, 3H), 2,18-2,09 (м, 1H), 2,08-1,97 (м, 1H), 1,84-1,70 (м, 2H).
51	[M+H] <sup>+</sup> : 558,6, [M+H] <sup>-</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,51-7,44 (м, 2H), 7,36

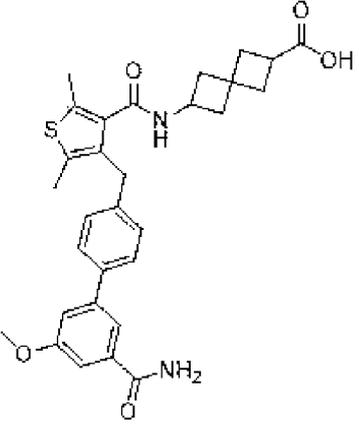
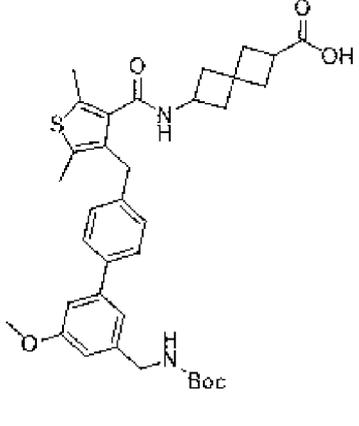
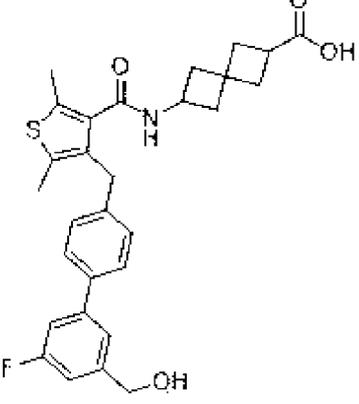
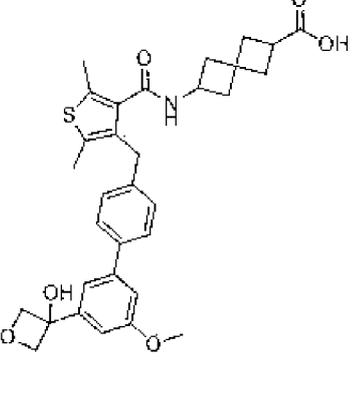
: 556,5	(с, 1H), 7,23-7,21 (м, 1H), 7,19-7,16 (м, 2H), 7,10-7,07 (м, 1H), 5,44-5,34 (м, 1H), 4,34-4,20 (м, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,03-2,91 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,40-2,38 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,33-2,27 (м, 3H), 2,20-2,14 (м, 1H), 2,05-1,98 (м, 1H), 1,60-1,50 (м, 2H).
---------	---

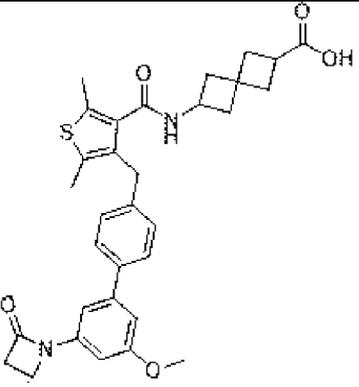
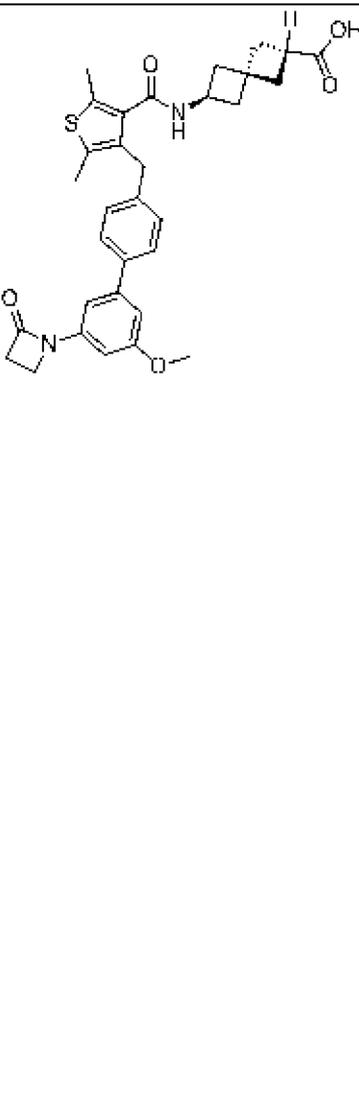
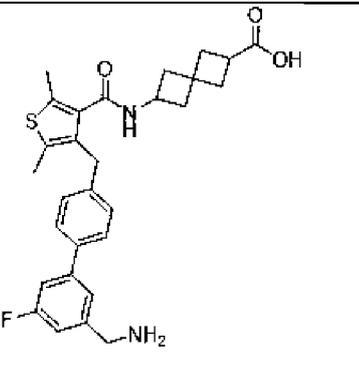
[785] [Таблица 11]

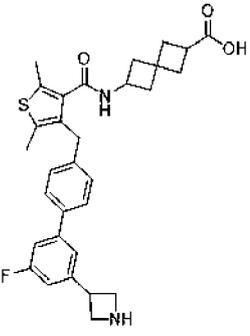
[786]-[790]

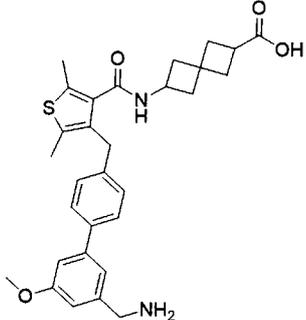
Пр. №	Химическая структура	Название	Отличие в способе получения
52		6-(4-((3',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро-[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	3,5-дифторфенилбороновую кислоту использовали вместо 3,4-диметилфенилбороновой кислоты, и K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> использовали вместо Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> на стадии 1
53		6-(4-((3',5'-диметокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро-[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	3,5-диметоксифенилбороновую кислоту использовали вместо 3,4-диметилфенилбороновой кислоты, и K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> использовали вместо Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> на стадии 1
54		6-(4-((3'-амино-5'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро-[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	Промежуточное соединение Н использовали вместо 3,4-диметилфенил-бороновой кислоты на стадии 1

55		6-(4-((3'-фтор-5'- (метилтио)-[1,1'-бифенил]- 4-ил)метил)-2,5- диметилтиофен-3- карбоксамидо)спиро- [3,3]гептан-2-карбоновая кислота	Промежуточное соединение I использовали вместо 3,4-диметилфенил- бороновой кислоты на стадии 1
56		6-(4-((3'-фтор-5'- (метилсульфонил)-[1,1'- бифенил]-4-ил)метил)-2,5- диметилтиофен-3- карбоксамидо)спиро- [3,3]гептан-2-карбоновой кислоты	Метилтио группу метил 6- (4-((3'-фтор-5'- (метилтио)- [1,1'-бифенил]-4- ил)метил)-2,5- диметилтиофен-3- карбоксамидо)спиро- [3,3]гептан-2-карбоксилата, полученного на стадии 1 примера 55 окисляли, и затем проводили стадию 2. Условия реакции окисления и реагенты: оксон, MeOH/H <sub>2</sub> O, от 0°C до комнатной температуры, 5 часов
57		6-(4-((3'-карбамоил-5'- фтор-[1,1'-бифенил]-4- ил)метил)-2,5- диметилтиофен-3- карбоксамидо)спиро- [3,3]гептан-2-карбоновая кислота	Промежуточное соединение J использовали вместо 3,4-диметил- фенилбороновой кислоты на стадии 1

58		6-(4-(((3'-карбамоил-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро-[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	Промежуточное соединение К использовали вместо 3,4-диметилфенил-бороновой кислоты на стадии 1
59		6-(4-(((3'-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро-[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	Промежуточное соединение L использовали вместо 3,4-диметилфенил-бороновой кислоты на стадии 1
60		6-(4-(((3'-фтор-5'-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро-[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	Промежуточное соединение M использовали вместо 3,4-диметилфенил-бороновой кислоты на стадии 1
61		6-(4-(((3'-(3-гидроксиоксетан-3-ил)-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро-[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	Промежуточное соединение N использовали вместо 3,4-диметилфенил-бороновой кислоты, и $K_3PO_4$ использовали вместо $Cs_2CO_3$ на стадии 1

62		6-(4-((3'-метокси-5'-(2-оксоазетидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	Промежуточное соединение использовали вместо 3,4-диметилфенил-бороновой кислоты, и $K_3PO_4$ использовали вместо $Cs_2CO_3$ на стадии 1
63		(2R, 4R, 6R)-6-(4-((3'-метокси-5'-(2-оксоазетидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	Промежуточное соединение использовали вместо 3,4-диметилфенил-бороновой кислоты, и $K_3PO_4$ использовали вместо $Cs_2CO_3$ на стадии 1. Кроме того, (2R,4R, 6R)-метил 6-(4-4-хлорбензил-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)-спиро[3,3]гептан-карбоксилат, который был получен с использованием промежуточного соединения Z вместо промежуточного соединения A на стадии 3 примера 23, был использован на стадии 1.
64		6-(4-((3'-(аминометил)-5'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	6-(4-((3'-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновую

			<p>кислоту получали таким же образом, как в примере 28, за исключением того, что промежуточное соединение Р использовали вместо 3,4-диметилфенил-бороновой кислоты на стадии 1. Таким образом, удаление защитной группы Вос осуществляли с получением гидрохлоридной соли соединения по примеру 64. Реагенты и условия реакции удаления защитной группы Вос: 4н HCl в диоксане (1 М), DCM, комнатная температура, 15 часов</p>
65		<p>6-(4-(((3'-(азетидин-3-ил)-5'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты</p>	<p>Гидрохлоридной соли соединения по примеру 65 получали таким же образом, как в примере 64, за исключением того, что промежуточное соединение Q использовали вместо 3,4-диметилфенил-бороновой кислоты, и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> использовали вместо Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> на стадии 1.</p>

66		6-(4-((3'-(аминометил)-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	Гидрохлоридной соли соединения по примеру 66 получали таким же образом, как в примере 64, за исключением того, что промежуточное соединение L использовали вместо 3,4-диметилфенилбороновой кислоты на стадии 1.
----	---	---	--

[791] [Таблица 12]

[792]-[794]

Пр. №	ЖХ/МС (ESI) m/z: [M+H] <sup>+</sup>	ЯМР
52	496,5	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 12,01 (с, 1H), 8,28 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,64-7,56 (м, 2H), 7,38 (дт, J=7,6, 2,2 Гц, 2H), 7,23-7,14 (м, 3H), 4,18-4,10 (м, 1H), 3,90 (с, 2H), 2,95-2,84 (м, 1H), 2,38-2,27 (м, 7H), 2,26-2,13 (м, 3H), 2,10-1,98 (м, 2H), 1,85 (ддд, J=15,9, 11,0, 8,5 Гц, 2H).
53	520,5	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 7,44 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,12 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,69 (д, J=2,3 Гц, 2H), 6,45 (т, J=2,2 Гц, 1H), 4,18-4,06 (м, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,81 (с, 6H), 2,97-2,88 (м, 1H), 2,41-2,33 (м, 7H), 2,31-2,17 (м, 3H), 2,16-2,10 (м, 1H), 2,06-1,98 (м, 1H), 1,79-1,71 (м, 2H).
54	493,5	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,44 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,15 (д, J=7,9 Гц, 2H), 6,71-6,60 (м, 2H), 6,40 (дт, J=10,3, 2,2 Гц, 1H), 5,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,26 (г, J=8,1 Гц, 1H), 3,98 (с, 2H), 2,99 (п, J=8,0 Гц, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,44-2,38 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,37-2,24 (м, 3H), 2,17-2,01 (м, 2H), 1,55 (дд, J=11,4, 8,3 Гц, 1H), 1,39 (дд, J=11,7, 8,4 Гц, 1H).
55	-	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,49-7,45 (м, 2H), 7,20-7,17 (м, 3H), 7,03-6,99 (м, 1H), 6,94-6,91 (м, 1H), 5,44-5,42 (м, 1H), 4,33-4,26 (м, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,05-2,97 (м, 1H), 2,55-2,53 (м, 3H), 2,48-2,46 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,45-2,42 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,35-2,30 (м, 3H), 2,23-2,18 (м, 1H), 1,61-

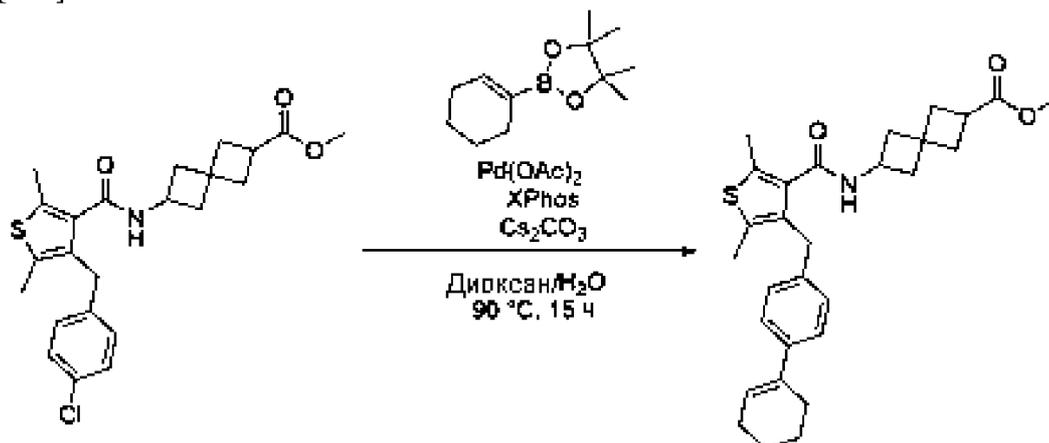
		1,54 (м, 2H).
56	[M+H] <sup>+</sup> :556,28, [M-H] <sup>-</sup> :554,39	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,96-7,94 (м, 1H), 7,64-7,63 (м, 1H), 7,54-7,51 (м, 3H), 7,26-7,24 (м, 2H), 6,07-6,05 (м, 1H), 4,32-4,29 (м, 1H), 3,51 (с, 2H), 3,15 (с, 3H), 3,06-3,04 (м, 1H), 2,57-2,55 (м, 1H), 2,53-2,51 (м, 3H), 2,46-2,46 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,38-2,37 (м, 3H), 2,22-2,22 (м, 1H), 1,70-1,67 (м, 2H).
57	521,5	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,23 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,95 (т, J=1,5 Гц, 1H), 7,60-7,50 (м, 4H), 7,20 (д, J=8,2 Гц, 2H), 4,18-4,07 (м, 1H), 3,97 (с, 2H), 2,99-2,88 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,32-2,18 (м, 3H), 2,16-1,96 (м, 3H), 1,84-1,70 (м, 2H).
58	533,6	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,28 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,57 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,42 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,19 (д, J=8,2 Гц, 2H), 4,26-4,08 (м, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 2,95-2,79 (м, 1H), 2,31 (с, 6H), 2,23-2,12 (м, 3H), 2,09-1,97 (м, 2H), 1,94-1,78 (м, 2H), 1,68-1,55 (м, 1H).
59	619,5	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 7,46 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,13 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,07 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 4,63 (с, 1H), 4,25 (с, 2H), 4,18-4,03 (м, 1H), 3,95 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,01-2,84 (м, 1H), 2,36 (с, 6H), 2,32-2,17 (м, 3H), 2,17-2,08 (м, 1H), 2,08-1,97 (м, 1H), 1,82-1,68 (м, 2H), 1,47 (с, 9H).
60	508,08	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,50 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,38 (с, 1H), 7,23-7,15 (м, 3H), 7,07-7,00 (м, 1H), 5,34 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,23 (г, J=7,7, 7,2 Гц, 1H), 4,00 (с, 2H), 2,95 (п, J=8,0 Гц, 1H), 2,47-2,41 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,35-2,25 (м, 3H), 2,13-1,97 (м, 2H), 1,58 (дд, J=11,6, 7,8 Гц, 1H), 1,36 (дд, J=11,8, 7,9 Гц, 1H).
61	ES+ 562,08	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,48 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,35 (с, 1H), 7,16-7,09 (м, 3H), 7,02 (с, 1H), 5,30 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,05-4,85 (м, 4H), 4,19 (кв, J=7,8 Гц, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 2,91 (п, J=8,1 Гц, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,40-2,35 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,25 (дд, J=13,0, 7,6 Гц, 3H), 2,01 (т, J=8,8 Гц,

		2H), 1,54 (дд, J=11,6, 7,7 Гц, 1H), 1,32 (дд, J=12,0, 8,0 Гц, 1H).
62	ES+ 559,32	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,45 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,15-7,11 (м, 3H), 6,86 (т, J=2,1 Гц, 1H), 6,79 (т, J=1,9 Гц, 1H), 5,33 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,22 (г, J=8,0 Гц, 1H), 3,95 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,64 (т, J=4,5 Гц, 2H), 3,10 (т, J=4,5 Гц, 2H), 2,95 (п, J=8,4 Гц, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,39-2,34 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,30-2,23 (м, 3H), 2,11 (дд, J=11,8, 8,0 Гц, 1H), 2,06-1,97 (м, 1H), 1,48 (ддд, J=16,7, 11,6, 8,3 Гц, 2H).
63	ES+ 559,32	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,45 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,15-7,11 (м, 3H), 6,86 (т, J=2,1 Гц, 1H), 6,79 (т, J=1,9 Гц, 1H), 5,33 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,22 (г, J=8,0 Гц, 1H), 3,95 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,64 (т, J=4,5 Гц, 2H), 3,10 (т, J=4,5 Гц, 2H), 2,95 (п, J=8,4 Гц, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,39-2,34 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,30-2,23 (м, 3H), 2,11 (дд, J=11,8, 8,0 Гц, 1H), 2,06-1,97 (м, 1H), 1,48 (ддд, J=16,7, 11,6, 8,3 Гц, 2H).
64	n+1=507,5	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,30 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,65 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,52-7,47 (м, 1H), 7,33-7,29 (м, 1H), 7,21 (д, J=8,2 Гц, 2H), 4,22-4,06 (м, 3H), 3,90 (с, 2H), 2,96-2,85 (м, 1H), 2,39-2,28 (м, 7H), 2,27-2,10 (м, 3H), 2,09-2,02 (м, 2H), 1,90-1,81 (м, 2H).
65	533,3	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 7,55 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,46 (с, 1H), 7,32 (дт, J=9,9, 2,0 Гц, 1H), 7,23-7,15 (м, 3H), 4,48-4,27 (м, 5H), 4,14 (п, J=8,0 Гц, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,01-2,87 (м, 1H), 2,38 (д, J=4,4 Гц, 7H), 2,31-2,18 (м, 3H), 2,17-1,99 (м, 2H), 1,87-1,70 (м, 2H).
66	519,5	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,31 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,54 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,33 (с, 1H), 7,19 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,13 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 4,24-4,09 (м, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,89 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 2,98-2,83 (м, 1H), 2,31 (д, J=1,4 Гц, 6H), 2,27-2,10 (м, 4H), 2,10-1,97 (м, 2H), 1,95-1,77 (м, 2H).

[795] **Пример 67: 6-(4-(4-циклогексилбензил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота**

[796] Стадия 1: Синтез метил 6-(2,5-диметил-4-((2',3',4',5'-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)тиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата

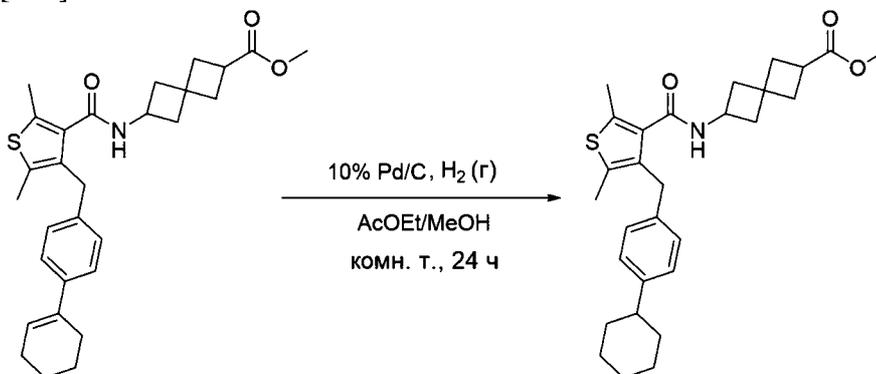
[797]



[798] Раствор метил 6-(4-(4-хлорбензил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (50 мг, 0,11 ммоль), полученного на стадии 3 примера 23, и 2-(циклогекс-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (27 мг, 0,13 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) помещали в герметическую пробирку и добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (0,05 мл) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (40 мг, 0,22 ммоль). Добавляли  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (2,5 мг) и Xphos (65 мг, 0,115 ммоль) в атмосфере  $\text{N}_2$  и перемешивали при температуре  $90^\circ\text{C}$  в течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали дистиллированной водой, затем сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали на хроматографической колонке с силикагелем (30%  $\text{EtOAc}$  в гексане) с получением метил 6-(2,5-диметил-4-((2',3',4',5'-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)тиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (59 мг, смесь).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,28-7,22 (м, 2H), 7,00 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 6,07 (тт,  $J=3,9, 1,7$  Гц, 1H), 4,13-4,09 (м, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 3,02 (п,  $J=8,5$  Гц, 1H), 2,50-2,42 (м, 1H), 2,41-2,37 (м, 2H), 2,35 (д,  $J=5,5$  Гц, 6H), 2,32-2,25 (м, 2H), 2,24-2,13 (м, 4H), 2,10-2,05 (м, 1H), 1,81-1,75 (м, 4H), 1,71-1,67 (м, 2H).

[799] Стадия 2: Синтез метил 6-(4-(4-циклогексилбензил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата

[800]

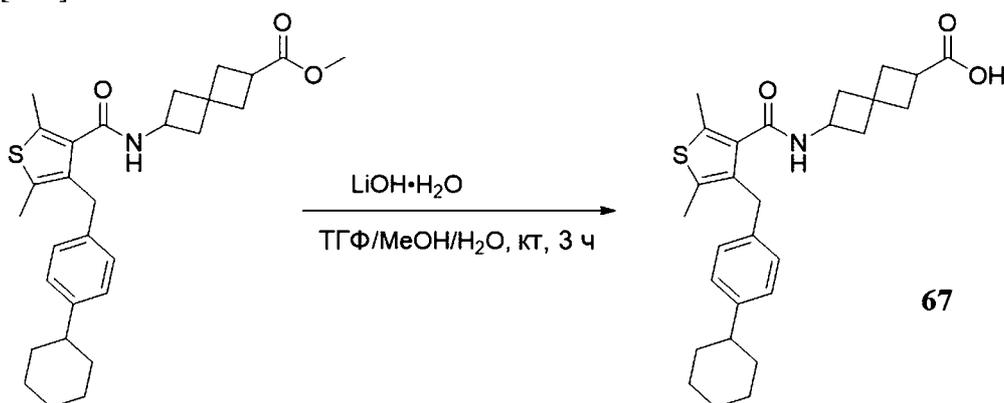


[801] К раствору метил 6-(2,5-диметил-4-((2',3',4',5'-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)тиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (20 мг, 0,042 ммоль) в смеси этилацетат/метанол (8/2, 0,2 мл) добавляли  $10\% \text{Pd/C}$  (2,2 мг). Реакционную смесь

перемешивали в атмосфере газообразного водорода в течение 24 часов и фильтровали через целит с использованием этилацетата с получением метил 6-(4-(4-циклогексилбензил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (12 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,16-7,10 (м, 2H), 7,02 (с, 2H), 5,32 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,31-4,13 (м, 1H), 3,91 (с, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,03-2,95 (м, 1H), 2,52-2,46 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,40-2,36 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,30-2,26 (м, 2H), 2,26-2,23 (м, 1H), 2,22-2,16 (м, 1H), 2,02-1,96 (м, 1H), 1,87-1,83 (м, 4H), 1,69-1,65 (м, 2H), 1,48-1,43 (м, 2H), 1,40-1,32 (м, 5H).

[802] Стадия 3: Синтез 6-(4-(4-циклогексилбензил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты

[803]

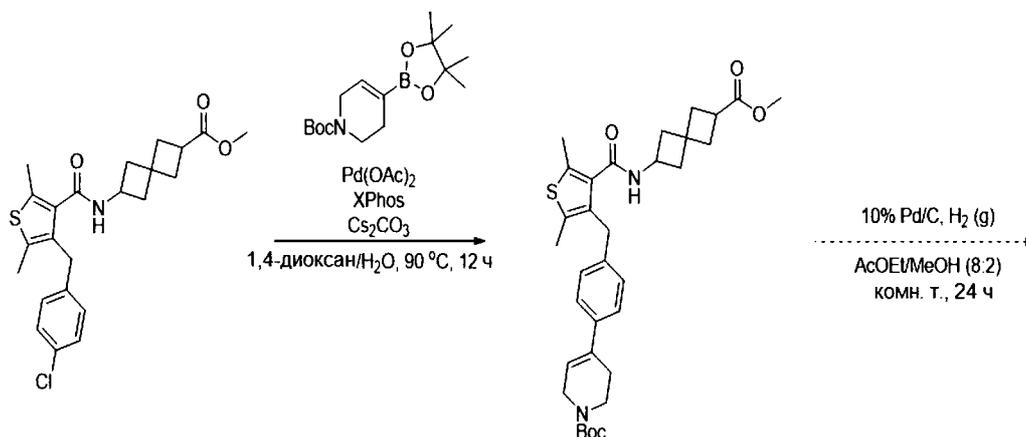


[804] К раствору метил 6-(4-(4-циклогексилбензил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (12 мг) в смеси ТГФ/МеОН/Н<sub>2</sub>О (2/1/2) добавляли LiOH·Н<sub>2</sub>О (3 мг, 0,075 ммоль, 3,0 эквив.) и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь частично концентрировали и затем подкисляли 1н водным раствором HCl и водный слой экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и затем концентрировали при пониженном давлении и сырой продукт очищали на хроматографической колонке с силикагелем с получением соединения по примеру 67 (3,7 мг, выход 32%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,14-7,08 (м, 2H), 6,99 (д, J=8,1 Гц, 2H), 5,30 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,29-4,12 (м, 1H), 3,89 (с, 2H), 3,00 (п, J=8,5 Гц, 1H), 2,52-2,45 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,40-2,35 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,31-2,27 (м, 2H), 2,26-2,21 (м, 1H), 2,18 (дд, J=10,6, 7,2 Гц, 1H), 2,06-1,96 (м, 1H), 1,82 (д, J=8,1 Гц, 3H), 1,74 (д, J=13,0 Гц, 2H), 1,47-1,31 (м, 6H), 1,30-1,22 (м, 1H). ЖХ/МС (ESI) m/z : 466,43 [M+H]<sup>+</sup>, 464,54 [M+H]<sup>-</sup>.

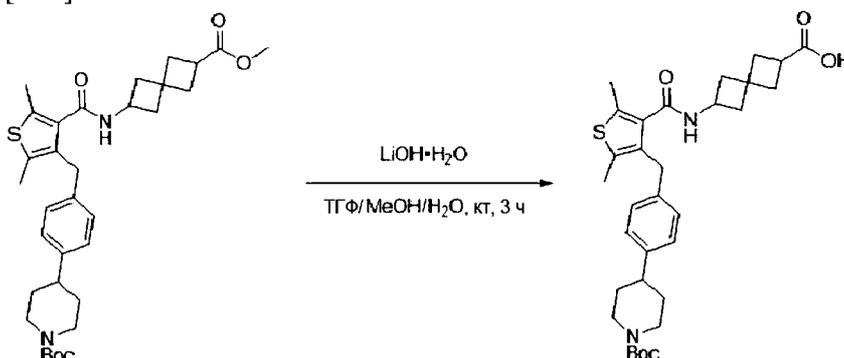
[805] **Пример 68: 6-(2,5-диметил-4-(4-(пиперидин-4-ил)бензил)тиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота**

[806] Стадии 1-3: Синтез 6-(4-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)бензил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты

[807]



[808]



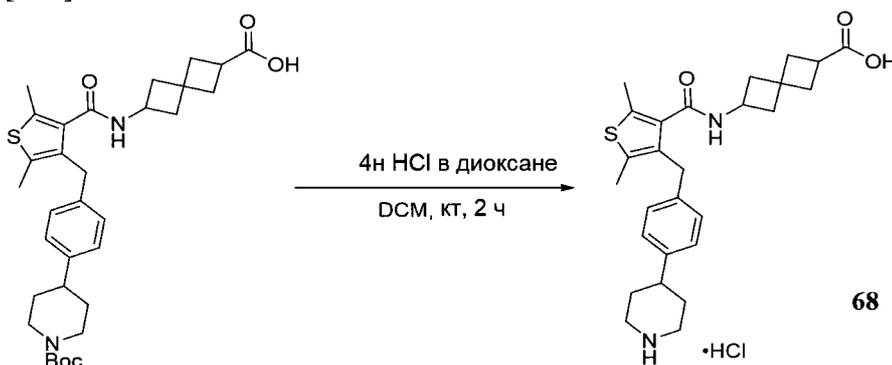
[809]

[810]

6-(4-(4-(1-(трет-Бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)бензил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновую кислоту получали в виде твердого вещества цвета слоновой кости таким же образом, как в примере 67, за исключением того, что трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилат использовали вместо 2-(циклогекс-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана на стадии 1 примера 67.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,13 (с, 2H), 7,06-7,01 (м, 2H), 5,34-5,29 (м, 1H), 4,30-4,20 (м, 3H), 3,91 (с, 2H), 3,05-2,96 (м, 1H), 2,86-2,74 (м, 2H), 2,69-2,59 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,41-2,38 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,33-2,27 (м, 4H), 2,15-2,09 (м, 1H), 1,82-1,76 (м, 2H), 1,67-1,54 (м, 4H), 1,50 (с, 9H).

[811] Стадия 4: Синтез 6-(2,5-диметил-4-(4-(пиперидин-4-ил)бензил)тиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты

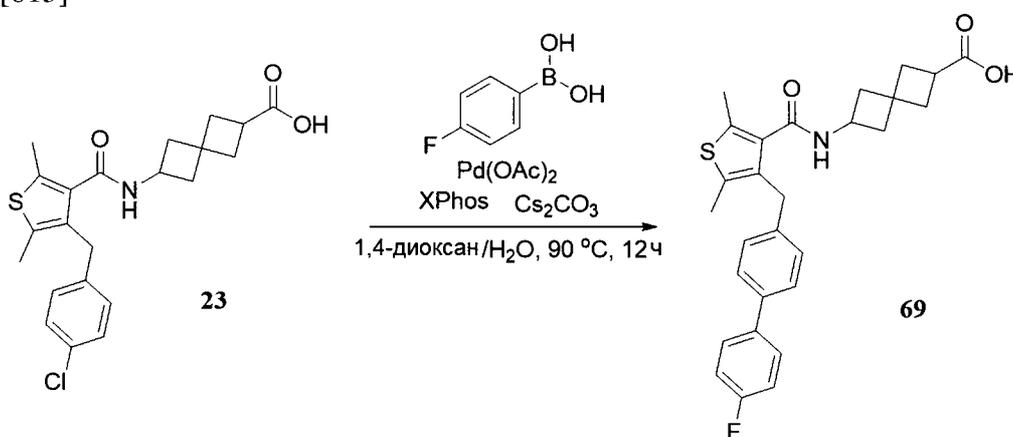
[812]



[813] Раствор 6-(4-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)бензил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты (14 мг, 0,024 ммоль) и 4н HCl в диоксане (0,5 мл) перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в эфир и концентрировали при пониженном давлении с получением гидрохлоридной соли соединения по примеру 68 (4 мг, 33%) в виде твердого вещества цвета слоновой кости.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,15-7,08 (м, 2H), 7,04-6,98 (м, 2H), 4,16-4,09 (м, 1H), 3,86 (с, 2H), 3,49-3,44 (м, 2H), 3,16-3,08 (м, 2H), 3,03-2,97 (м, 1H), 2,86-2,79 (м, 1H), 2,41-2,35 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,26-2,20 (м, 2H), 2,17-2,12 (м, 1H), 2,12-2,06 (м, 1H), 2,03-1,98 (м, 2H), 1,93-1,81 (м, 3H), 1,77-1,70 (м, 1H). ЖХ/МС (ESI)  $m/z$  : 465,7 [M-H] $^-$ .

[814] **Пример 69: 6-(4-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота**

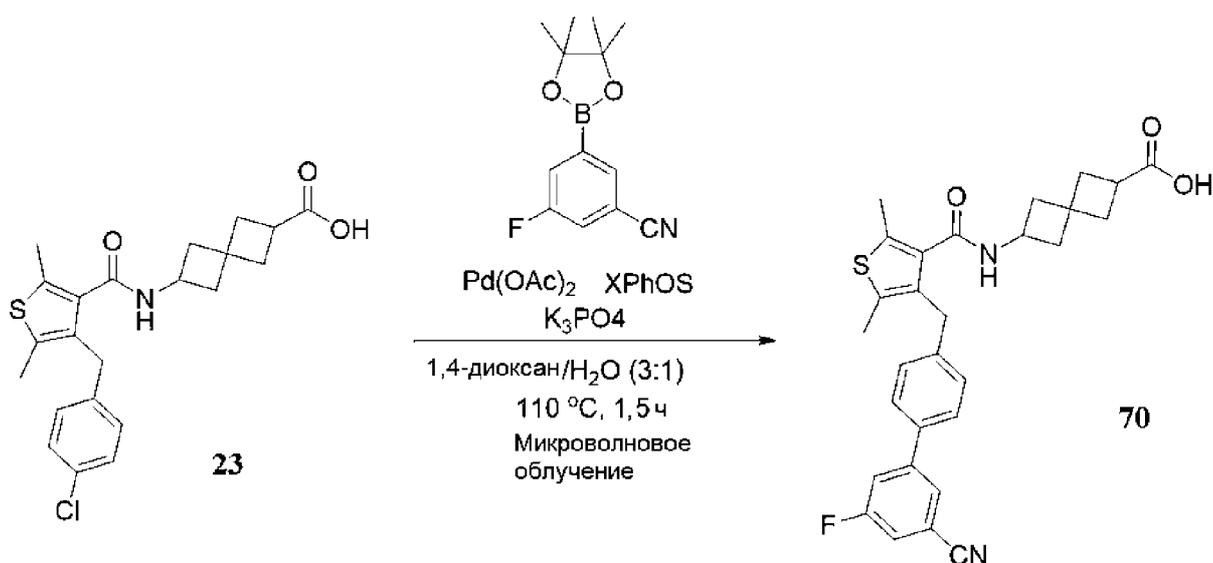
[815]



[816] Раствор соединения по примеру 23 (30 мг, 0,069 ммоль) и 4-фторбороновой кислоты (12 мг, 0,083 ммоль) в 1,4-диоксане (0,2 мл) помещали в герметическую пробирку и добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (0,01 мл) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (45 мг, 0,138 ммоль). В атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (2 мг, 0,007 ммоль) и Xphos (33 мг, 0,069 ммоль) и перемешивали при температуре 90°C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали дистиллированной водой, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали с использованием колонки с силикагелем (гексан:этилацетат=1:1) с получением соединения по примеру 69 (3 мг, выход 12%) в виде твердого вещества цвета слоновой кости.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,55-7,49 (м, 2H), 7,48-7,45 (м, 2H), 7,19-7,17 (м, 2H), 7,17-7,12 (м, 2H), 5,46-5,35 (м, 1H), 4,33-4,25 (м, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,04-2,96 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,44-2,41 (м, 0H), 2,38 (с, 3H), 2,36 2,30 (м, 4H), 2,22-2,15 (м, 1H), 2,06-1,98 (м, 1H), 1,62-1,49 (м, 3H). ЖХ/МС (ESI)  $m/z$ : 478,6 [M+H] $^+$ , 476,6 [M-H] $^-$

[817] **Пример 70: 6-(4-((3'-циано-5'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота**

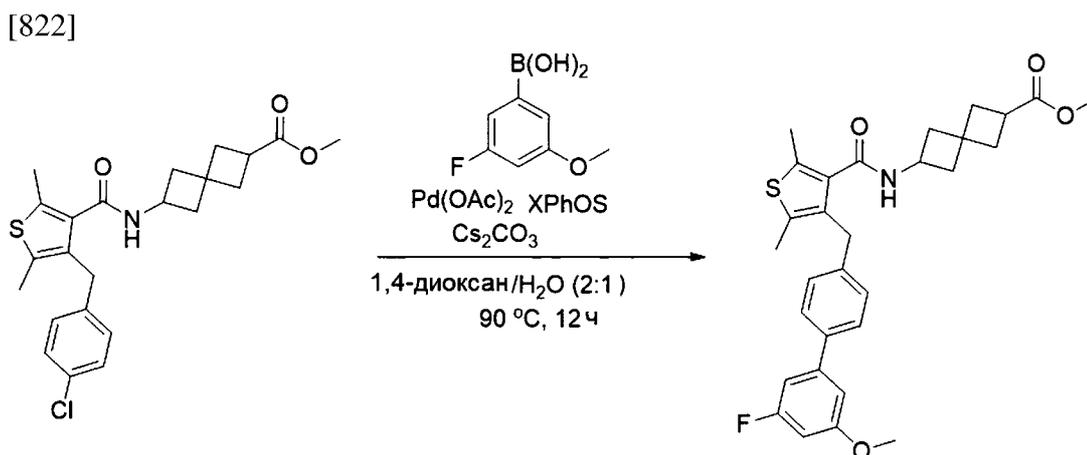
[818]



[819] Соединения по примеру 70 получали таким же образом, как в примере 69, за исключением того, что 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил использовали вместо 4-фторбороновой кислоты и  $\text{K}_3\text{PO}_4$  использовали вместо  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  в примере 69.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, MeOD)  $\delta$  8,28 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,85 (т,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,73 (ддд,  $J=10,1, 2,5, 1,6$  Гц, 1H), 7,63-7,54 (м, 2H), 7,52 (ддд,  $J=8,1, 2,5, 1,3$  Гц, 1H), 7,23 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 4,22-4,08 (м, 1H), 3,99 (с, 2H), 2,95 (п,  $J=8,4$  Гц, 1H), 2,49-2,38 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,35-2,20 (м, 3H), 2,19-2,10 (м, 1H), 2,09-1,99 (м, 1H), 1,87-1,70 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI)  $m/z$ : 503,02  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[820] **Пример 71: 6-(4-((3'-фтор-5'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота**

[821] Стадия 1: Синтез метил 6-(4-((3'-фтор-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата

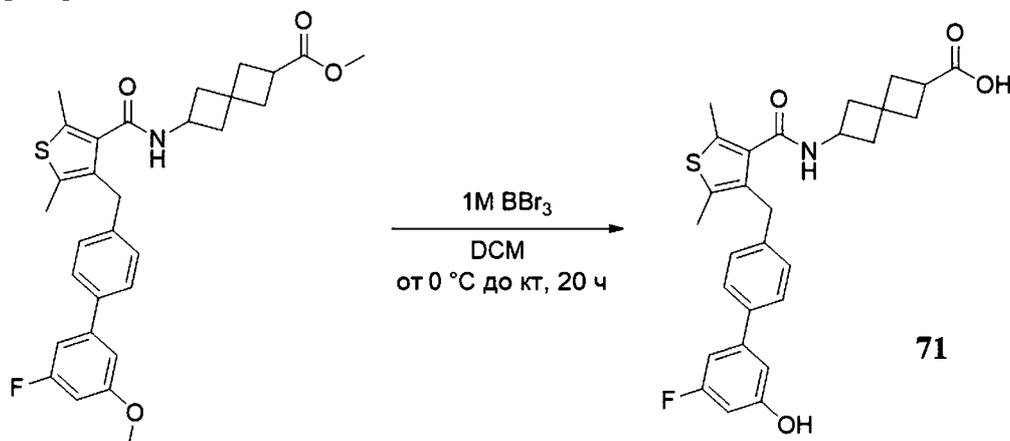


[823] Метил 6-(4-((3'-фтор-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата получали таким же образом, как на стадии 1 примера 67, за исключением того, что (3-фтор-5-метоксифенил)бороновую кислоту использовали вместо 2-(циклогекс-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан на стадии 1 примера 67.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,50-7,46 (м, 2H), 7,18 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 7,01 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 6,89 (кв,  $J=2,1, 1,7$  Гц, 1H), 6,62

(дт,  $J=10,5$ , 2,3 Гц, 1H), 5,39 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 4,28 (кв,  $J=8,1$  Гц, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 3,03-2,95 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,30 (дкв,  $J=8,6$ , 4,2, 3,4 Гц, 3H), 2,18 (дд,  $J=11,7$ , 8,4 Гц, 1H), 2,02-1,97 (м, 1H), 1,58-1,51 (м, 2H).

[824] Стадия 2: Синтез 6-(4-((3'-фтор-5'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты

[825]

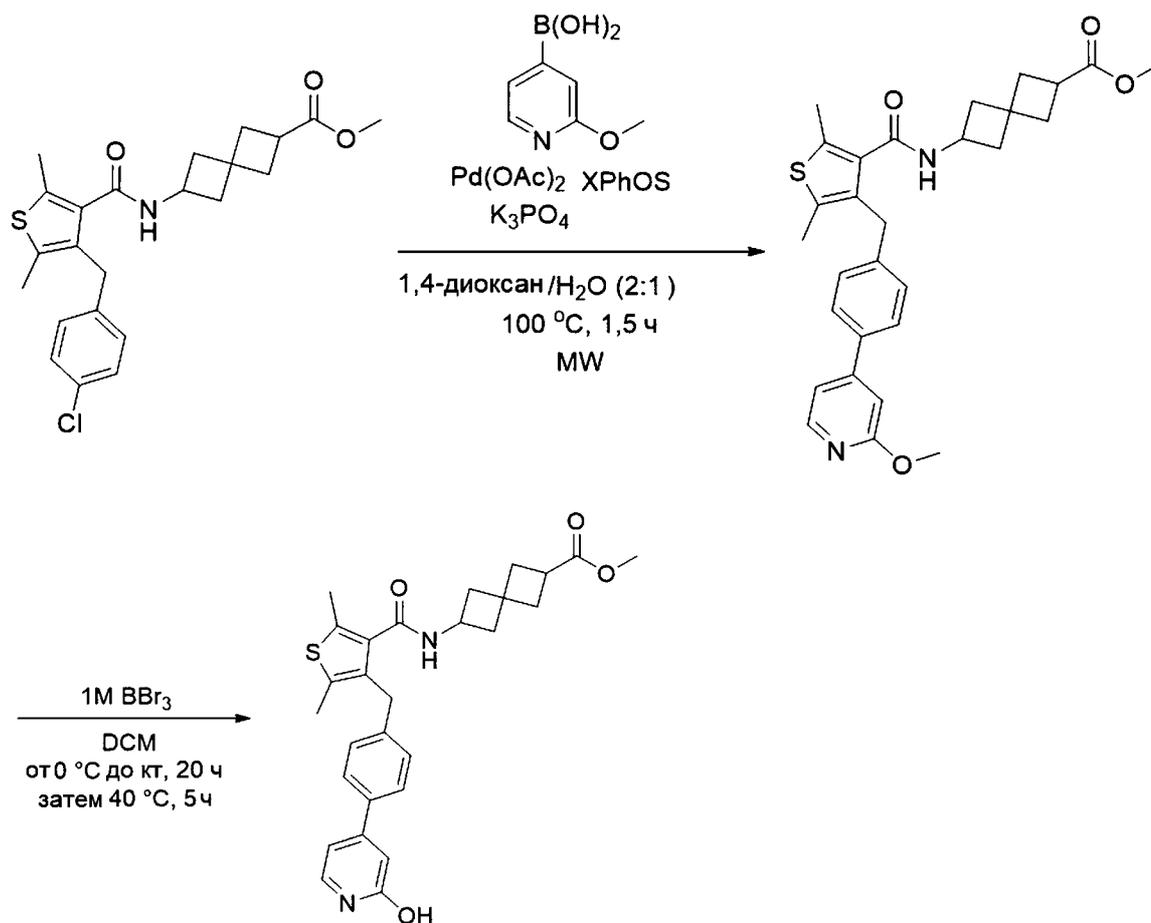


[826] К раствору метил 6-(4-((3'-фтор-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (94 мг, 0,18 ммоль) в DCM (0,1 М), при температуре 0°C добавляли  $BBr_3$  (0,7 мл, 0,72 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь гасили дистиллированной водой, затем перемешивали в течение 15 часов, далее экстрагировали этилацетатом (2×20 мл) и промывали насыщенным солевым раствором. Органический слой сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии (5% MeOH в DCM) с получением соединения по примеру 71 (22 мг, выход 25%) в виде твердого вещества не совсем белого цвета.  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,41 (д,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,14 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 6,88 (т,  $J=1,9$  Гц, 1H), 6,83-6,75 (м, 1H), 6,62-6,54 (м, 1H), 5,40-5,26 (м, 1H), 4,24 (г,  $J=8,1$  Гц, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,02 (п,  $J=7,5$  Гц, 1H), 2,49-2,27 (м, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,17-2,08 (м, 2H), 1,60 (дд,  $J=12,1$ , 8,1 Гц, 1H), 1,38-1,22 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI)  $m/z$ : 494,1  $[M+H]^+$ .

[827] **Пример 72: 6-(4-(4-(2-гидроксипиридин-4-ил)бензил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота**

[828] Стадии 1 и 2: Синтез метил 6-(4-(4-(2-гидроксипиридин-4-ил)бензил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата

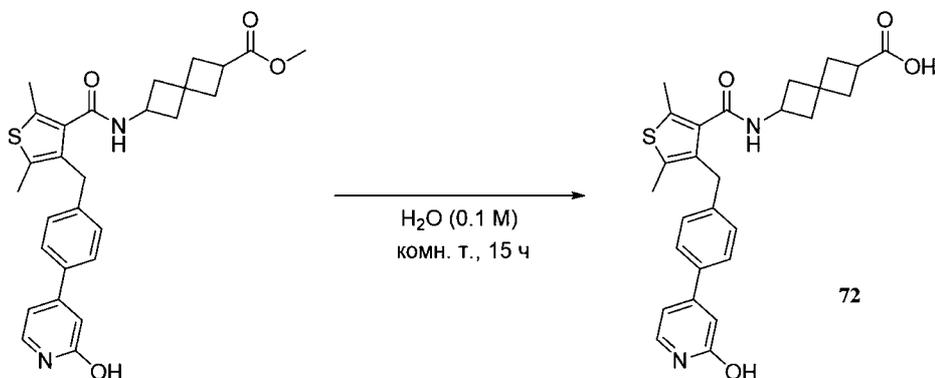
[829]



[830] Метил 6-(4-(4-(2-гидроксипиридин-4-ил)бензил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилат получали таким же образом, как в примере 71, за исключением того, что (2-метоксипиридин-4-ил)бороновую кислоту использовали вместо (3-фтор-5-метоксифенил)бороновой кислоты, и  $\text{K}_3\text{PO}_4$  использовали вместо  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  на стадии 1 примера 71.

[831] Стадия 3: Синтез 6-(4-(4-(2-гидроксипиридин-4-ил)бензил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты

[832]



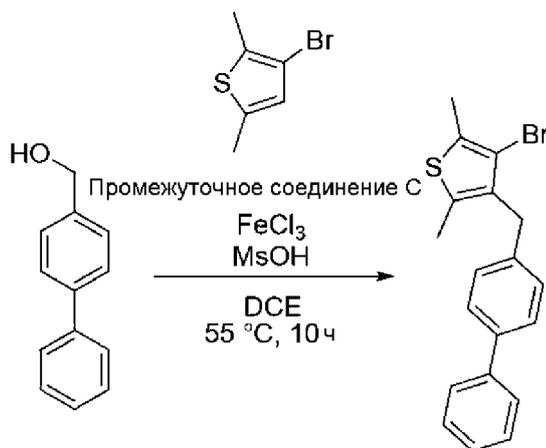
[833] Раствор метил 6-(4-(4-(2-гидроксипиридин-4-ил)бензил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата в  $\text{H}_2\text{O}$  (0,1 M) перемешивали в течение 15 часов. Выпавший в осадок твердый продукт фильтровали и сушили с получением

сырого продукта, который затем очищали путем колоночной хроматографии (15% MeOH в DCM) с получением соединения по примеру 72 в виде твердого вещества не совсем белого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, MeOD)  $\delta$  8,25 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,61-7,54 (м, 2H), 7,51 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,22 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 6,78-6,69 (м, 2H), 4,21-4,08 (м, 1H), 3,99 (с, 2H), 2,96 (п,  $J=8,4$  Гц, 1H), 2,38 (с, 6H), 2,32-1,98 (м, 6H), 1,76 (ддд,  $J=17,0, 11,4, 8,6$  Гц, 2H); ЖХ/МС (ESI)  $m/z$ : 477,16  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[834] **Пример 73: 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-N,2,5-триметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота**

[835] Стадия 1: Синтез 3-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-бром-2,5-диметилтиофена

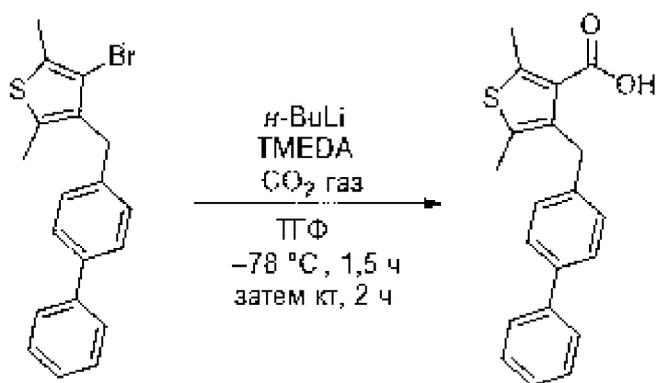
[836]



[837] К раствору [1,1'-бифенил]-4-илметанола (553 мг, 3,0 ммоль) в DCE (0,5 М) добавляли 3-бром-2,5-диметилтиофен (918 мг, 4,80 ммоль),  $\text{FeCl}_3$  (195 мг, 1,20 ммоль) и  $\text{MsOH}$  (78 мкл, 1,20 ммоль) и перемешивали при температуре  $55^\circ\text{C}$  в течение 10 часов. В реакционную смесь добавляли этилацетат и промывали дистиллированной водой и насыщенным соевым раствором и затем органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии (гексан) с получением 3-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-бром-2,5-диметилтиофена (466 мг, выход 43%) в виде твердого вещества белого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,61-7,57 (м, 2H), 7,52 (м, 2H), 7,44 (т,  $J=7,7$  Гц, 2H), 7,39-7,31 (м, 1H), 7,24 (д,  $J=7,9$  Гц, 2H), 4,00 (с, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,40 (с, 3H).

[838] Стадия 2: Синтез 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты

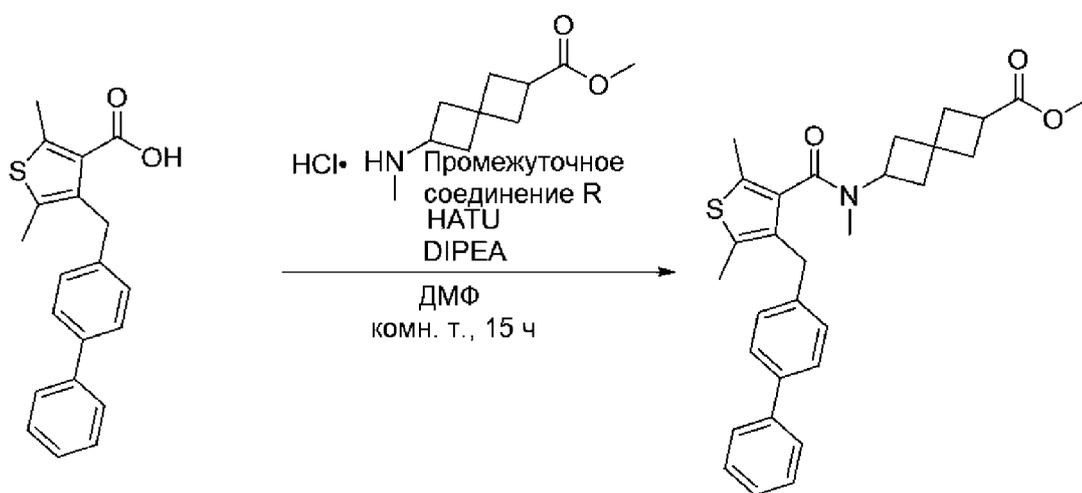
[839]



[840] К раствору 3-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4-бром-2,5-диметилтиофена (169 мг, 0,47 ммоль) и TMEDA (78 мкл, 0,52 ммоль) в ТГФ (0,1 М) при температуре  $-78^\circ\text{C}$  добавляли  $n\text{-BuLi}$  (0,228 мл, 0,57 ммоль) и перемешивали в течение 1,5 часов. Реакционную смесь гасили газом  $\text{CO}_2$  при температуре  $-78^\circ\text{C}$  и затем медленно нагревали до комнатной температуры в течение 2 часов. Смесь подкисляли 1н раствором  $\text{HCl}$ , экстрагировали этилацетатом и промывали водой. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии (гексан) с получением 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты (56 мг, выход 37%) в виде твердого вещества белого цвета.

[841] Стадия 3: Синтез метил 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-N,2,5-триметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата

[842]

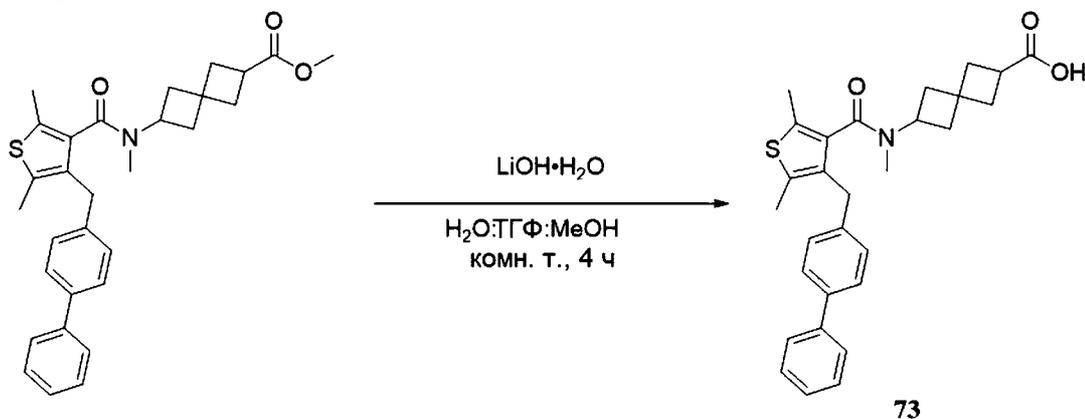


[843] К раствору 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты (52 мг, 0,16 ммоль) и NATU (68 мг, 0,18 ммоль) в ДМФ (0,05 М) добавляли DIPEA (84 мкл, 0,48 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут и добавляли промежуточное соединение R (39 мг, 0,18 ммоль) и перемешивали в течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали дистиллированной водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали при пониженном давлении и затем очищали путем колоночной

хроматографии (20% EtOAc в гексане) с получением метил 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-N,2,5-триметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (47 мг, выход 59%) в виде твердого вещества белого цвета.

[844] Стадия 4: Синтез 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-N,2,5-триметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты

[845]

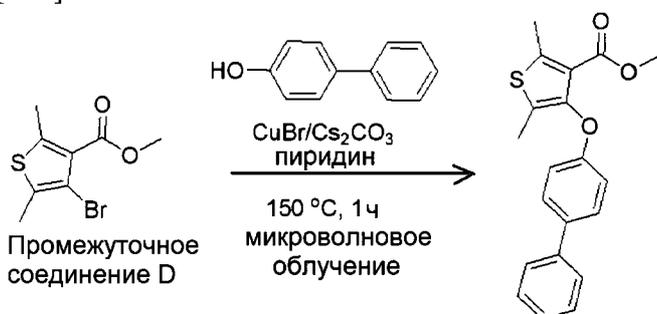


[846] К перемешиваемому раствору метил 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-N,2,5-триметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (47 мг, 0,1 ммоль) в смеси H<sub>2</sub>O:ТГФ:MeOH (0,1 М) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (12 мг, 0,3 ммоль) и перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь частично концентрировали при пониженном давлении, подкисляли 2н водным раствором HCl (pH ~6) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении и затем очищали путем колоночной хроматографии (70% EtOAc в гексане) с получением соединения по примеру 73 (36 мг, выход 79%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ/МС (ESI) m/z: 474,25 [M+H]<sup>+</sup>.

[847] **Пример 74: 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты**

[848] Стадия 1: Синтез метил 4-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксилат

[849]

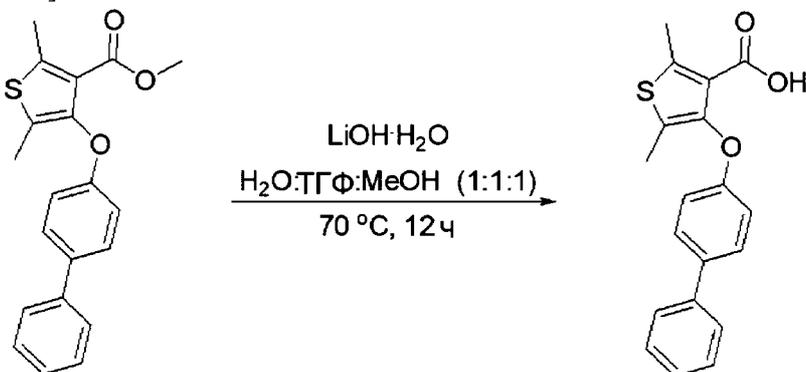


[850] Раствор промежуточного соединения D (996 мг, 4,0 ммоль), 4-фенилфенола (817 мг, 4,8 ммоль, 1,2 эквив.), CuBr (115 мг, 0,8 ммоль, 0,2 эквив.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,9 г, 12,0 ммоль, 3,0 эквив.) в пиридине (8 мл) подвергали воздействию микроволнового облучения и перемешивали при температуре 150°C в течение 1 часа. Реакционную смесь

фильтровали через целит, добавляли в дистиллированную воду и экстрагировали EtOAc и затем органический слой сушили над  $MgSO_4$  и затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии с получением метил 4-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксилата (550 мг, 40%-ный выход).

[851] Стадия 2: Синтез 4-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-2,5-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты

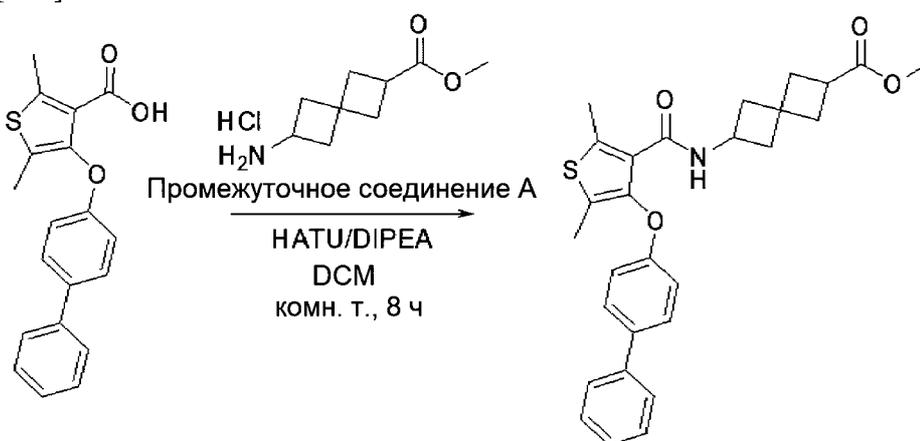
[852]



[853] К раствору метил 4-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксилата (550 мг, 1,62 ммоль) в смеси ТГФ/MeOH/ $H_2O$  (1:1:1) добавляли  $LiOH \cdot H_2O$  (340 мг, 8,12 ммоль, 5,0 эквив., и реакционную смесь перемешивали при температуре  $70^\circ C$  в течение 12 часов. Реакционную смесь частично концентрировали и затем подкисляли 1н  $HCl$  и затем водный слой экстрагировали DCM. Органический слой сушили над  $MgSO_4$ , затем концентрировали при пониженном давлении и очищали путем колоночной хроматографии с получением 4-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-2,5-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты (100 мг, выход 19%).

[854] Стадия 3: Синтез метил 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата

[855]

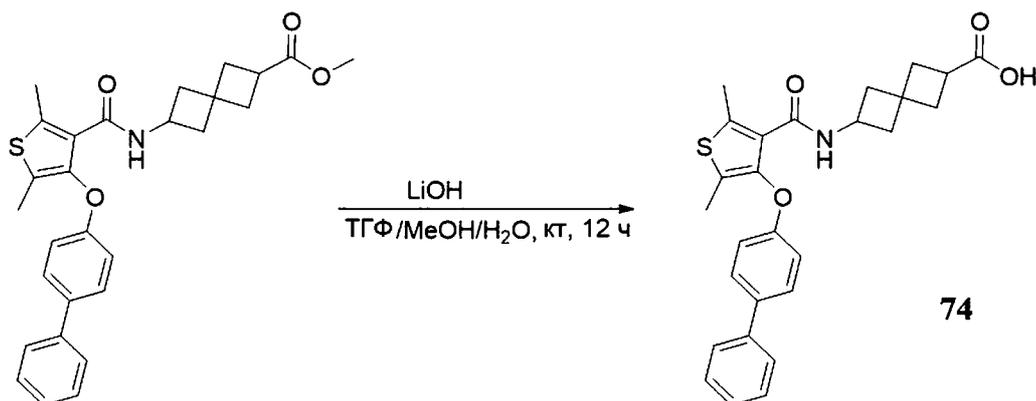


[856] К раствору 4-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-2,5-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты (100 мг, 0,3 ммоль) и HATU (137 мг, 0,36 ммоль, 1,2 эквив.) в DCM (2 мл) при температуре  $0^\circ C$  добавляли DIPEA (80 мкл, 0,45 ммоль, 1,5 эквив.) и перемешивали в течение 15 минут. В реакционную смесь добавляли раствор промежуточного соединения

А (68 мг, 0,33 ммоль, 1,1 эквив.) в DCM (1 мл) и затем перемешивали в течение 8 часов. Реакционную смесь добавляли в дистиллированную воду и экстрагировали DCM. Органический слой сушили над  $MgSO_4$  и затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии с получением метил 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (50 мг, 34%-ный выход).

[857] Стадия 4: Синтез 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты

[858]

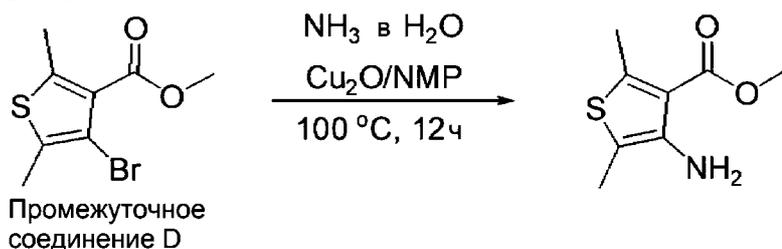


[859] К раствору метил 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (50 мг, 0,5 ммоль) в смеси ТГФ/MeOH/H<sub>2</sub>O (1:1:1) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (13 мг, 0,3 ммоль, 3,0 эквив.) и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь частично концентрировали, затем подкисляли 1н HCl и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над  $MgSO_4$  и затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии с получением соединения по примеру 74 (22 мг, выход 47%).  
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,60-7,49 (м, 4H), 7,46-7,34 (м, 2H), 7,34-7,23 (м, 1H), 6,98-6,87 (м, 2H), 4,12-3,96 (м, 1H), 2,96-2,85 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,36-2,28 (м, 1H), 2,25-2,18 (м, 5H), 2,18-1,95 (м, 3H), 1,75-1,65 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI) m/z: 462,5 [M+H]<sup>+</sup>.

[860] **Пример 75: 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-иламино)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота**

[861] Стадия 1: Синтез метил 4-амино-2,5-диметилтиофен-3-карбоксилата

[862]

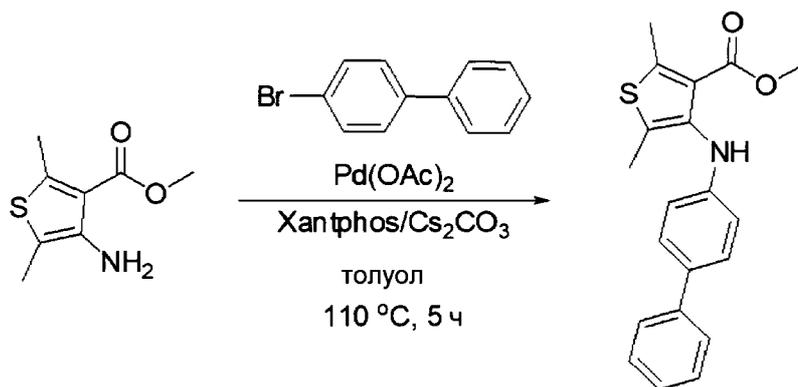


[863] К раствору промежуточного соединения D (1,25 г, 5,0 ммоль, 1,0 эквив.) и  $\text{Cu}_2\text{O}$  (715 мг, 5,0 ммоль, 1,0 эквив.) в NMP (10 мл) добавляли  $\text{NH}_3$  в  $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл), нагревали

до температуры 100°C и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь добавляли в дистиллированную воду и экстрагировали DCM. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии с получением метил 4-амино-2,5-диметилтиофен-3-карбоксилата (182 мг, выход 19%).

[864] Стадия 2: Синтез метил 4-([1,1'-бифенил]-4-иламино)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксилата

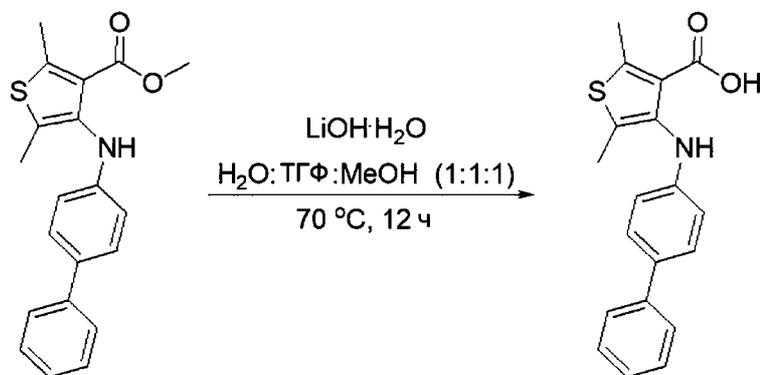
[865]



[866] Раствор метил 4-амино-2,5-диметилтиофен-3-карбоксилата (182 мг, 0,98 ммоль), 4-бромбифенила (274 мг, 1,18 ммоль, 1,2 эквив.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (22 мг, 0,098 ммоль, 0,1 эквив.), Xantphos (114 мг, 0,196 ммоль, 0,2 эквив.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (639 мг, 1,96 моль, 2,0 эквив.) в толуоле (7 мл) перемешивали при температуре 110°C в течение 5 часов. Реакционную смесь добавляли в дистиллированную воду и экстрагировали DCM. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии с получением метил 4-([1,1'-бифенил]-4-иламино)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксилата (147 мг, 44%-ный выход).

[867] Стадия 3: Синтез 4-([1,1'-бифенил]-4-иламино)-2,5-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты

[868]

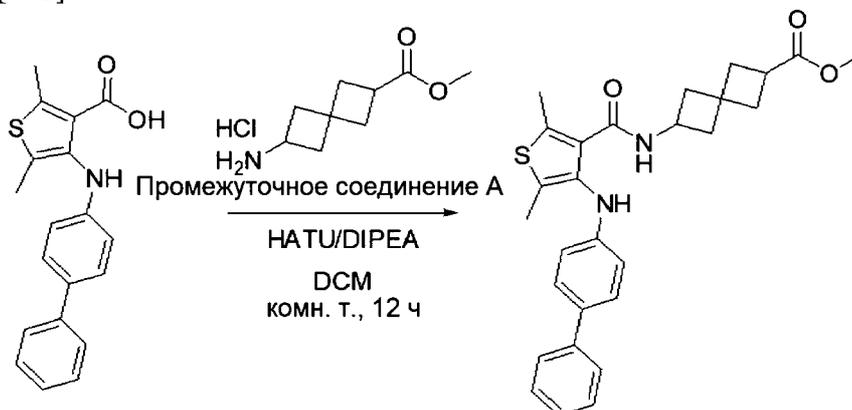


[869] К раствору метил 4-([1,1'-бифенил]-4-иламино)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксилата (142 мг, 0,42 ммоль) в смеси ТГФ/MeOH/H<sub>2</sub>O (1:1:1) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (53 мг, 1,26 ммоль, 3,0 эквив.) и перемешивали при температуре 70°C в течение 12 часов.

Реакционную смесь частично концентрировали и затем подкисляли 1н HCl. Выпавший в осадок твердый продукт удаляли фильтрацией, промывали дистиллированной водой и затем сушили с получением 4-([1,1'-бифенил]-4-иламино)-2,5-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты (135 мг, выход 99%).

[870] Стадия 4: Синтез метил 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-иламино)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата

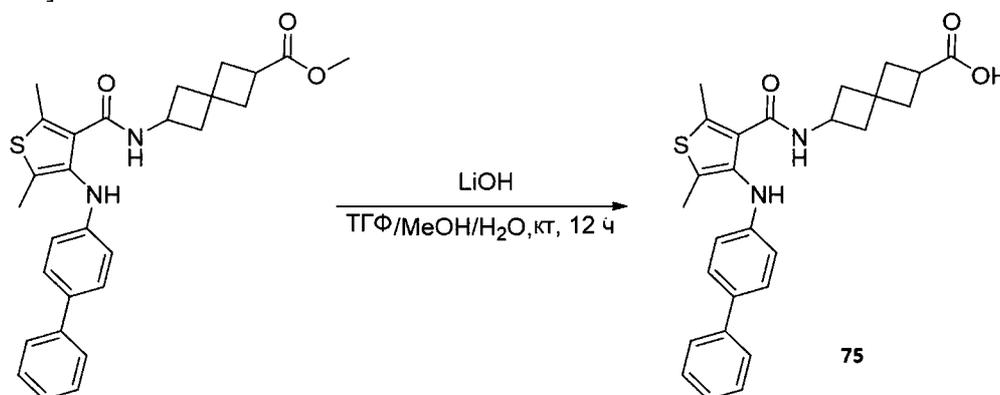
[871]



[872] К раствору 4-([1,1'-бифенил]-4-иламино)-2,5-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты (135 мг, 0,41 ммоль) и HATU (186 мг, 0,49 ммоль, 1,2 эквив.) в DCM (2 мл) при температуре 0°C добавляли DIPEA (110 мкл, 0,62 ммоль, 1,5 эквив.) и перемешивали в течение 15 минут. В реакционную смесь добавляли раствор промежуточного соединения A (93 мг, 0,45 ммоль, 1,1 эквив.) в DCM (1 мл) и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь добавляли в дистиллированную воду и экстрагировали DCM. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии с получением метил 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-иламино)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (126 мг, 65%-ный выход).

[873] Стадия 5: Синтез 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-иламино)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты

[874]



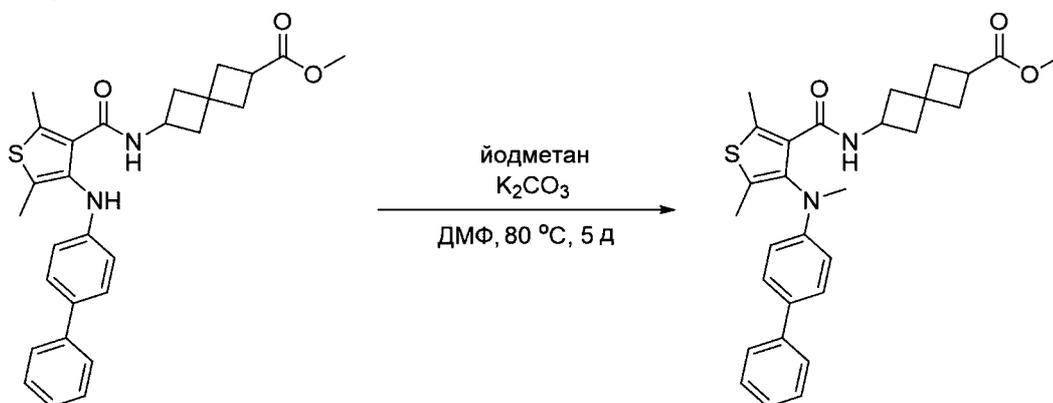
[875] К раствору метил 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-иламино)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (50 мг, 0,1 ммоль) в смеси

ТГФ/MeOH/H<sub>2</sub>O(1:1:1), LiOH·H<sub>2</sub>O (13 мг, 0,3 ммоль, 3,0 эквив.) добавляли и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь частично концентрировали, затем подкисляли 1н HCl, и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией с получением соединения по примеру 75 (20 мг, 43%-ный выход). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,56-7,47 (м, 2H), 7,47-7,30 (м, 4H), 7,28-7,16 (м, 1H), 6,67 (д, J=8,6 Гц, 2H), 4,16-3,99 (м, 1H), 2,92-2,80 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,35-2,27 (м, 1H), 2,23 (с, 3H), 2,22-2,11 (м, 3H), 2,08-2,02 (м, 1H), 1,98-1,90 (м, 1H), 1,63-1,54 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI) m/z: 461,6 [M+1]<sup>+</sup>.

[876] **Пример 76: 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-ил(метил)амино)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота**

[877] Стадия 1: Синтез метил 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-ил(метил)амино)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата

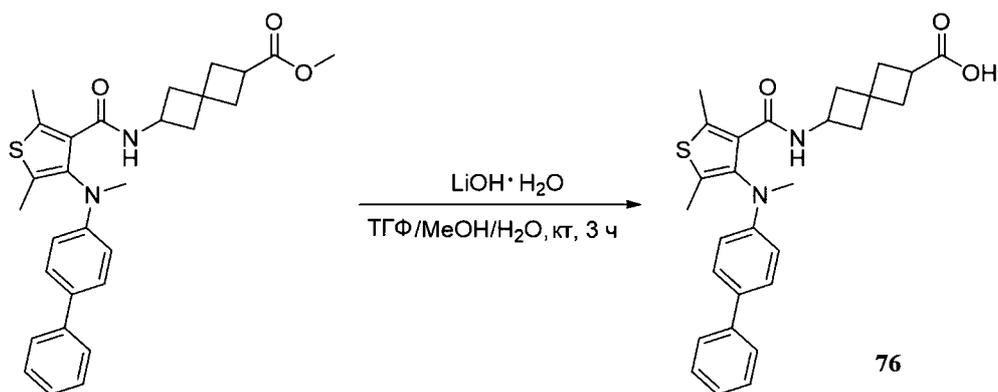
[878]



[879] К раствору метил 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-иламино)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (120 мг, 0,25 ммоль, 1,0 эквив.), полученного на стадии 4 примера 75, и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (104 мг, 0,75 ммоль, 3,0 эквив.) в ДМФ (3 мл) добавляли йодметан (80 мкл, 1,25 ммоль, 5,0 эквив.) и перемешивали при температуре 80°C в течение 5 дней. Реакционную смесь добавляли в дистиллированную воду и экстрагировали DCM. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией с получением метил 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-ил(метил)амино)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (18 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,58-7,46 (м, 4H), 7,40 (дд, J=8,4, 6,8 Гц, 2H), 7,32-7,26 (м, 1H), 6,72-6,67 (м, 2H), 4,27-4,19 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,20 (с, 3H), 2,96-2,84 (м, 1H), 2,69-2,63 (м, 3H), 2,44-2,33 (м, 1H), 2,32-2,16 (м, 3H), 2,14-2,10 (м, 3H), 2,10-2,03 (м, 1H), 1,94-1,86 (м, 1H), 1,48-1,38 (м, 2H).

[880] Стадия 2: Синтез 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-ил(метил)амино)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты

[881]

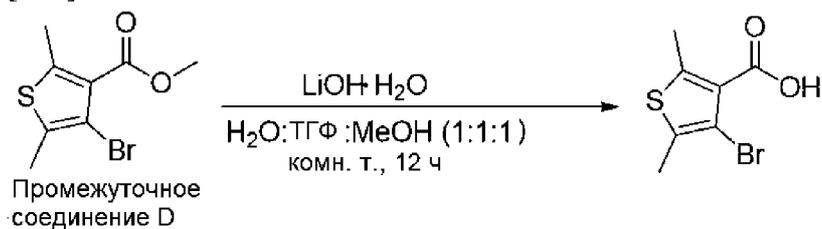


[882] К раствору метил 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-ил(метил)амино)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (18 мг, 0,036 ммоль) в смеси ТГФ/МеОН/Н<sub>2</sub>О (3/2/3 мл) добавляли LiOH·Н<sub>2</sub>О (5 мг, 0,108 ммоль, 3,0 эквив.) и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь частично концентрировали и затем подкисляли 1н НСl. Выпавший в осадок твердый продукт фильтровали, промывали Н<sub>2</sub>О, и затем сушили с получением соединения по примеру 76 (12 мг). <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,76 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,56-7,51 (м, 2H), 7,47 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,36 (т, J=7,8 Гц, 2H), 7,22 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,69 (д, J=8,7 Гц, 2H), 4,06-4,01 (м, 1H), 3,23 (с, 3H), 2,88-2,81 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,30 (дт, J=12,1, 6,1 Гц, 1H), 2,21-2,18 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 2,17-2,12 (м, 1H), 2,06-2,02 (м, 1H), 1,96-1,90 (м, 1H), 1,60-1,54 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI) m/z: 475,7 [M+H]<sup>+</sup>.

[883] **Пример 77: 6-(2,5-диметил-4-((4-фенилпиперазин-1-ил)метил)тиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота**

[884] Стадия 1: Синтез 4-бром-2,5-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты

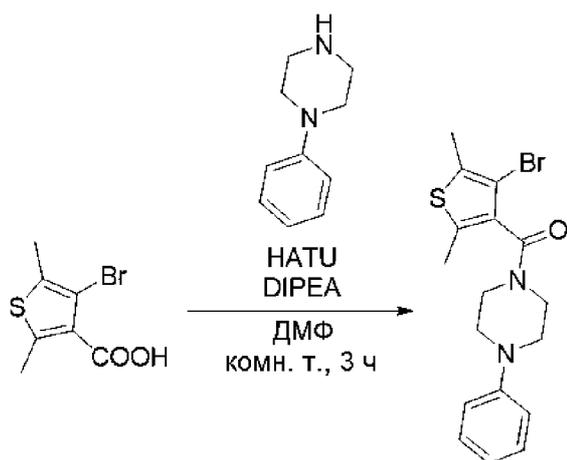
[885]



[886] К раствору промежуточного соединения D (2,25 г, 9,03 ммоль) в смеси Н<sub>2</sub>О/ТГФ/МеОН (0,3 М, 30 мл) добавляли LiOH·Н<sub>2</sub>О (1,1 г, 27,1 ммоль) и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь подкисляли добавлением 1н раствора НСl и экстрагировали ЕА (3×30 мл). Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и затем очищали на хроматографической колонке с силикагелем (н-гексан и этилацетат) с получением 4-бром-2,5-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты (1,97 г, выход 93%). <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 13,06 (с, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,32 (с, 3H).

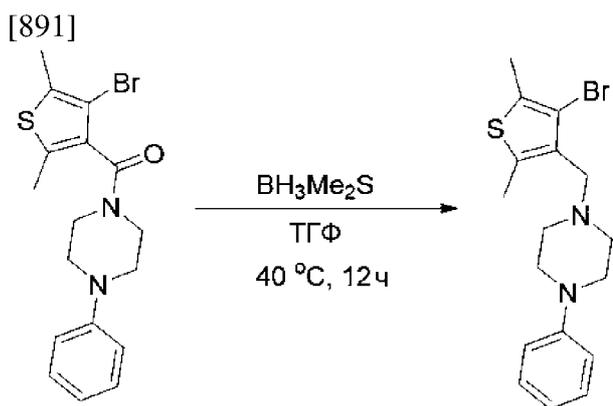
[887] Стадия 2: Синтез (4-бром-2,5-диметилтиофен-3-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанона

[888]



[889] К раствору 4-бром-2,5-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты (1,97 г, 8,4 ммоль), 1-фенилпиперазина (1,4 мл, 9,24 ммоль) и HATU (3,5 г, 9,24 ммоль) в ДМФ (28 мл, 0,3 М) добавляли DIPEA (4,3 мл, 25,2 ммоль) и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли 1н водным раствором NaOH и этилацетатом и водный слой экстрагировали три раза этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрировали и затем очищали на хроматографической колонке с силикагелем (н-гексан и этилацетат) с получением (4-бром-2,5-диметилтиофен-3-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанона (2,92 г, выход 92%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,34-7,29 (м, 2H), 6,95 (дд, J=13,9, 7,6 Гц, 3H), 4,07 (дт, J=13,0, 5,0 Гц, 1H), 3,92 (дт, J=13,0, 5,3 Гц, 1H), 3,54 (ддд, J=13,0, 6,6, 3,3 Гц, 1H), 3,45 (ддд, J=13,0, 7,2, 3,3 Гц, 1H), 3,29 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,24 (ддд, J=10,7, 7,2, 3,4 Гц, 1H), 3,15-3,09 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,37 (с, 3H).

[890] Стадия 3: Синтез 1-((4-бром-2,5-диметилтиофен-3-ил)метил)-5-фенилпиперазина

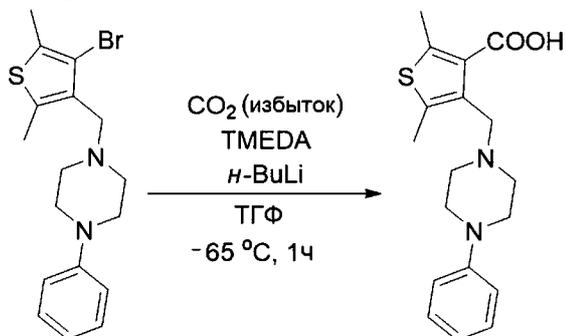


[892] К перемешиваемому раствору (4-бром-2,5-диметилтиофен-3-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанона (2,87 г, 7,6 ммоль) и ТГФ (19 мл, 0,4 М) добавляли NH<sub>3</sub>·Me<sub>2</sub>S (19,5 мл, 39 ммоль) и перемешивали при температуре 40°C в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (70 мл) и EA. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали и затем сырой продукт очищали на хроматографической колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением 1-((4-бром-2,5-диметилтиофен-3-ил)метил)-5-фенилпиперазина.

фенилпиперазина (1,4 г, выход 51%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,30-7,26 (м, 2H), 6,94 (д,  $J=7,8$  Гц, 2H), 6,87 (т,  $J=7,3$  Гц, 1H), 3,49 (с, 2H), 3,21-3,16 (м, 4H), 2,67-2,63 (м, 4H), 2,46 (с, 3H), 2,38 (с, 3H).

[893] Стадия 4: Синтез 2,5-диметил-4-((4-фенилпиперазин-1-ил)метил)тиофен-3-карбоновой кислоты

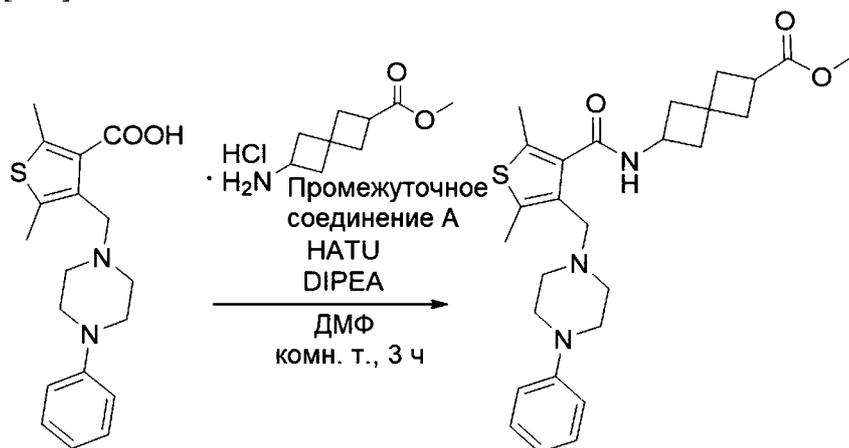
[894]



[895] К перемешиваемому раствору 1-((4-бром-2,5-диметилтиофен-3-ил)метил)-5-фенилпиперазина (500 мг, 1,37 ммоль), тетраметилендиамина (0,23 мл, 1,51 ммоль) и ТГФ (7,0 мл, 0,2 М) при температуре  $-65^\circ\text{C}$  медленно добавляли  $n\text{-BuLi}$  (2,5 М в ТГФ, 0,72 мл, 1,8 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа и затем добавляли избыток сухого льда. Смесь подкисляли 1N HCl и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением 2,5-диметил-4-((4-фенилпиперазин-1-ил)метил)тиофен-3-карбоновой кислоты (502 мг).

[896] Стадия 5: Синтез метил 6-(2,5-диметил-4-((4-фенилпиперазин-1-ил)метил)тиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата

[897]

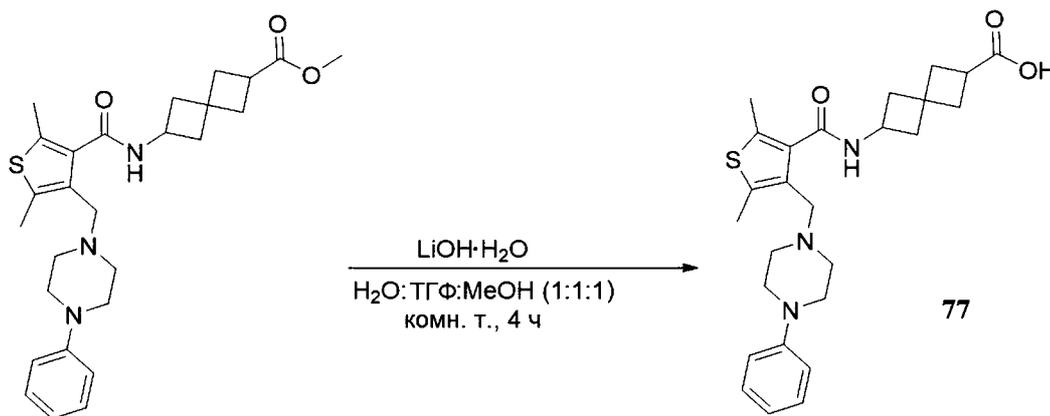


[898] К раствору 2,5-диметил-4-((4-фенилпиперазин-1-ил)метил)тиофен-3-карбоновой кислоты (576 мг, 1,52 ммоль), промежуточного соединения А (0,34 г, 1,67 ммоль) и NATU (0,63 г, 1,67 ммоль) в ДМФ (5,1 мл, 0,3 М) добавляли DIPEA (0,80 мл) и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли 1N водным раствором NaOH и этилацетатом и водный слой экстрагировали три раза этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили

над  $MgSO_4$ , концентрировали и затем очищали хроматографией на силикагеле (н-гексан и этилацетат) с получением метил 6-(2,5-диметил-4-((4-фенилпиперазин-1-ил)метил)тиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (102 мг, выход 14%).  $^1H$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  9,73 (д,  $J=7,0$  Гц, 1H), 7,32 (т,  $J=7,9$  Гц, 2H), 6,94 (дд,  $J=17,1, 7,9$  Гц, 3H), 4,45 (г,  $J=8,2, 7,7$  Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,44 (с, 2H), 3,23 (с, 4H), 3,05 (п,  $J=8,5$  Гц, 1H), 2,72 (с, 4H), 2,62 (с, 4H), 2,47 (дт,  $J=12,5, 6,5$  Гц, 1H), 2,38 (д,  $J=7,0$  Гц, 5H), 2,31 (дд,  $J=11,6, 8,5$  Гц, 1H), 2,16-2,10 (м, 1H), 1,91 (дт,  $J=23,8, 10,4$  Гц, 2H).

[899] Стадия 6: Синтез 6-(2,5-диметил-4-((4-фенилпиперазин-1-ил)метил)тиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты

[900]

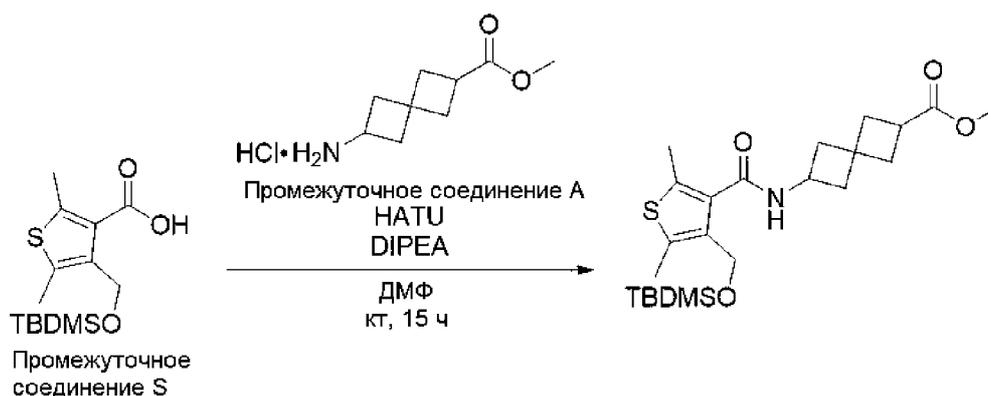


[901] К раствору метил 6-(2,5-диметил-4-((4-фенилпиперазин-1-ил)метил)тиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (163 мг, 0,34 ммоль) в смеси  $H_2O/THF/MeOH$  (0,3 М, 1,1 мл) добавляли  $LiOH \cdot H_2O$  (43 мг, 1,02 ммоль) и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь подкисляли добавлением 1н раствора  $HCl$  и экстрагировали  $EA$  ( $3 \times 20$  мл). Органический слой сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали, концентрировали и затем очищали на хроматографической колонке с силикагелем (н-гексан и этилацетат) с получением соединения по примеру 77 (12 мг, выход 8%).  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,27 (т,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,00 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 6,88 (т,  $J=7,3$  Гц, 1H), 4,37 (п,  $J=8,2$  Гц, 1H), 3,64 (с, 2H), 3,24 (с, 4H), 3,01 (п,  $J=8,4$  Гц, 1H), 2,83 (с, 4H), 2,59 (дт,  $J=11,7, 6,6$  Гц, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,41 (с, 4H), 2,39-2,31 (м, 2H), 2,28-2,23 (м, 1H), 2,16 (т,  $J=10,1$  Гц, 1H), 2,04 (дт,  $J=28,7, 9,7$  Гц, 2H). ЖХ/МС (ESI)  $m/z$ : 468,3  $[M+H]^+$ .

[902] **Пример 78: 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-N,2,5-триметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты**

[903] Стадия 1: Синтез метил 6-(4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата

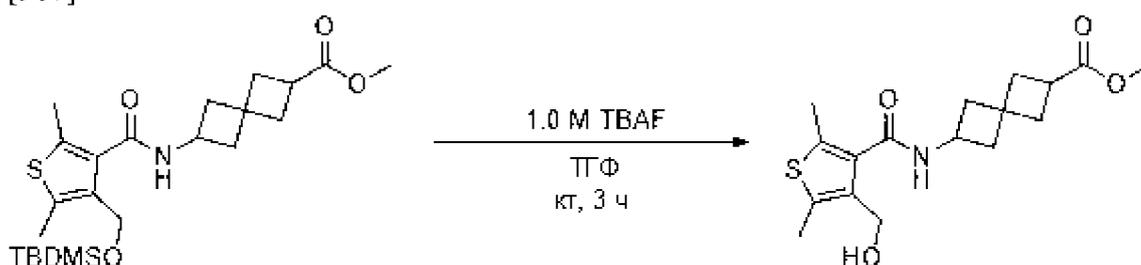
[904]



[905] К раствору промежуточного соединения S (300 мг, 1,0 ммоль) и HATU (456 мг, 1,20 ммоль) в ДМФ (0,1 М) добавляли DIPEA (0,5 мл, 3,0 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут и добавляли промежуточное соединение A (169 мг, 1,0 ммоль) и перемешивали в течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали дистиллированной водой (3×25 мл) и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении и очищали путем колоночной хроматографии (40% EtOAc в гексане) с получением метил 6-(4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (260 мг, выход 83%) в виде жидкости желтого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,85 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,55-4,32 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,06 (п, J=8,6 Гц, 1H), 2,68-2,59 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,52-2,41 (м, 1H), 2,41-2,25 (м, 6H), 2,20-2,09 (м, 1H), 2,04-1,85 (м, 2H), 0,94 (с, 9H), 0,16 (с, 6H).

[906] Стадия 2: Синтез метил 6-(4-(гидроксиметил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата

[907]

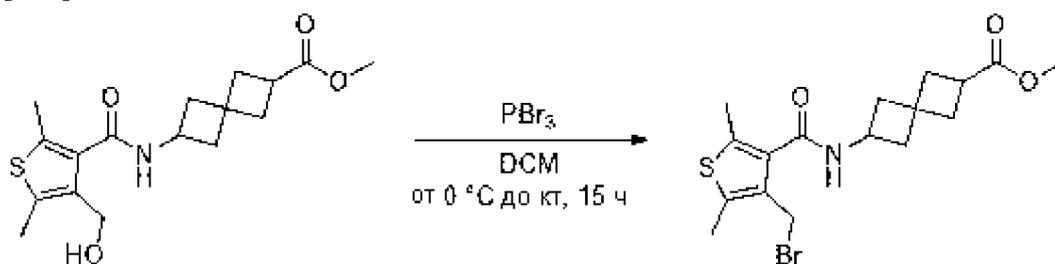


[908] К раствору метил 6-(4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,5-метилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (226 мг, 0,50 ммоль) в ТГФ (0,1 М), добавляли тетра-н-бутиламмоний фторид (ТБАФ) (1,0 М в ТГФ, 0,75 мл, 0,75 ммоль) и перемешивали в течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали дистиллированной водой (3×25 мл) и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении и очищали путем колоночной хроматографии (30% EtOAc в гексане) с получением метил 6-(4-(гидроксиметил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (171 мг) в виде жидкости желтого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 6,49 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,53-4,37 (м, 3H), 3,69 (с, 3H), 3,05 (кв, J=8,5 Гц, 1H), 2,71-2,58 (м, 1H), 2,54 (с,

3H), 2,53-2,44 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,38-2,27 (м, 3H), 2,24-2,14 (м, 1H), 2,07-1,86 (м, 2H).

[909] Стадия 3: Синтез метил 6-(4-(бромметил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата

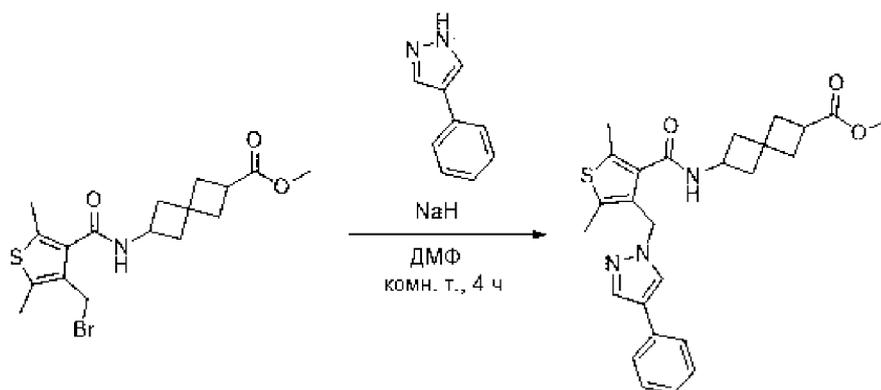
[910]



[911] К перемешиваемому раствору метил 6-(4-(гидроксиметил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (82 мг, 0,24 ммоль) в DCM (0,1 М), при температуре 0°C добавляли  $PBr_3$  (92 мкл, 2,03 ммоль) и перемешивали в течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали раствором бикарбоната и дистиллированной водой. Органический слой сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали путем колоночной хроматографии (25% EtOAc в гексане) с получением метил 6-(4-(бромметил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (49 мг, выход 50%) в виде твердого вещества белого цвета.  $^1H$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  6,18 (д,  $J=7,0$  Гц, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,53-4,39 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,05 (кв,  $J=8,5$  Гц, 1H), 2,74-2,59 (м, 1H), 2,57-2,51 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,42-2,35 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,38-2,28 (м, 2H), 2,25-2,15 (м, 1H), 2,11-1,91 (м, 2H).

[912] Стадия 4: Синтез метил 6-(2,5-диметил-4-((4-фенил-1H-пиразол-1-ил)метил)тиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата

[913]

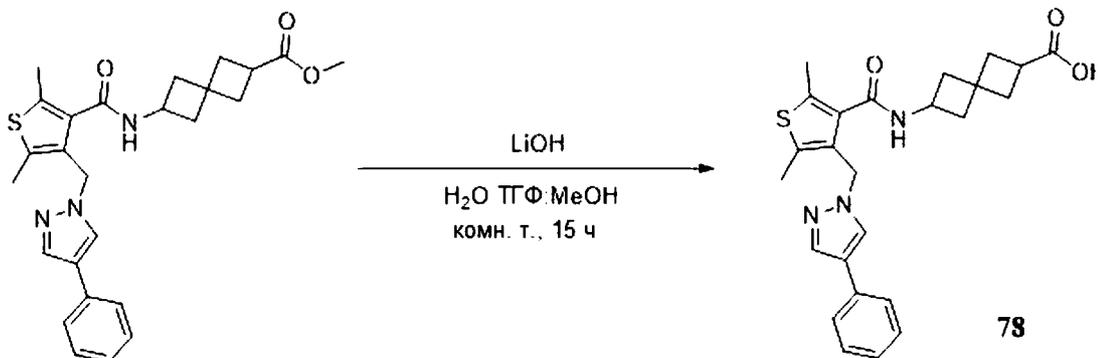


[914] К раствору 4-фенил-1H-пиразола (12 мг, 0,08 ммоль) в ДМФ (0,1 М) добавляли NaH (5 мг, 0,12 ммоль) и перемешивали в течение 15 минут. Добавляли метил 6-(4-(бромметил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилат (32 мг, 0,08 ммоль) и перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали дистиллированной водой (2×10 мл). Органический слой сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и

очищали путем колоночной хроматографии (40% EtOAc в гексане) с получением метил 6-(2,5-диметил-4-((4-фенил-1Н-пиразол-1-ил)метил)тиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (16 мг, выход 43%) в виде твердого вещества белого цвета.

[915] Стадия 5: Синтез 6-(2,5-диметил-4-((4-фенил-1Н-пиразол-1-ил)метил)тиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты

[916]

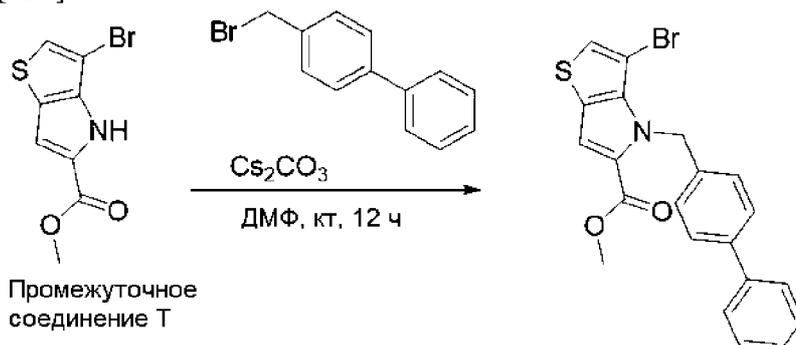


[917] К раствору метил 6-(2,5-диметил-4-((4-фенил-1Н-пиразол-1-ил)метил)тиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (16 мг, 0,03 ммоль) в смеси H<sub>2</sub>O:ТГФ:MeOH (1:1:1, 0,1 М) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (3 мг, 0,1 ммоль) и перемешивали в течение 15 часов. Реакционную смесь частично концентрировали, подкисляли 1н раствором HCl (pH ~4) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и затем очищали путем колоночной хроматографии (5% MeOH в DCM) с получением соединения по примеру 78 (5 мг, выход 32%) в виде твердого вещества белого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,85 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,57-7,50 (м, 2H), 7,36 (т, J=7,7 Гц, 2H), 7,26-7,17 (м, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,20 (п, J=8,1 Гц, 1H), 2,91 (п, J=8,5 Гц, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,43-2,32 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,31-2,19 (м, 3H), 2,17-2,07 (м, 1H), 2,01 (ддд, J=11,4, 8,7, 2,7 Гц, 1H), 1,93-1,80 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI) m/z: 450,09 [M+H]<sup>+</sup>.

[918] **Пример 79: 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4Н-тиено[3,2-в]пиррол-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота**

[919] Стадия 1: Синтез метил 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-3-бром-4Н-тиено[3,2-в]пиррол-5-карбоксилата

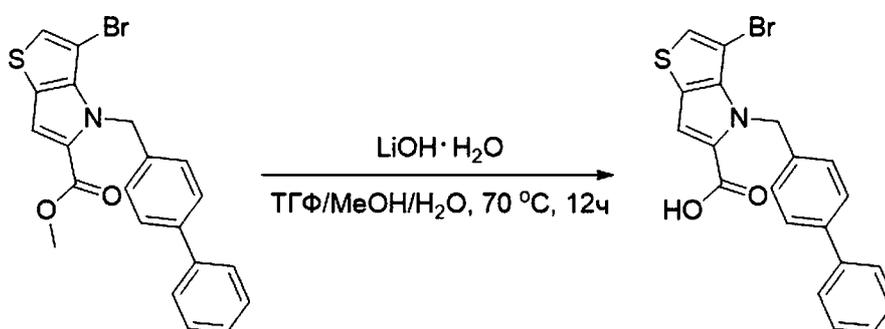
[920]



[921] К раствору промежуточного соединения Т (780 мг, 3,0 ммоль, 1,0 эквив.) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,44 г, 7,5 ммоль, 2,5 эквив.) в ДМФ (10 мл) добавляли 4-бромметил-бифенил (890 мг, 3,6 ммоль, 1,2 эквив.) и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь выливали в дистиллированную воду и экстрагировали DCM и затем органический слой сушили над  $\text{MgSO}_4$  и затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией с получением метил 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-3-бром-4Н-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксилата (940 мг, выход 73%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,57-7,48 (м, 4H), 7,44-7,37 (м, 2H), 7,36-7,29 (м, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,11 (д,  $J=8,1$  Гц, 2H), 6,14 (с, 2H), 3,82 (с, 3H).

[922] Стадия 2: Синтез 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-3-бром-4Н-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты

[923]



[924] К раствору метил 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-3-бром-4Н-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксилата (940 мг, 2,2 ммоль) в смеси ТГФ/МеОН/Н<sub>2</sub>О (20/10/10 мл) добавляли  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (277 мг, 6,6 ммоль, 3,0 эквив.) и перемешивали при температуре 70°C в течение 12 часов. Реакционную смесь частично концентрировали и затем подкисляли 1н раствором HCl. Выпавший в осадок твердый продукт фильтровали, затем промывали дистиллированной водой и сушили с получением 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-3-бром-4Н-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты (815 мг, выход 90%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,58-7,36 (м, 3H), 7,43-7,36 (м, 2H), 7,32 (д,  $J=6,8$  Гц, 2H), 7,11 (д,  $J=8,1$  Гц, 2H), 6,12 (с, 2H).

[925] Стадия 3: Синтез 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-3-бром-2-метил-4Н-тиено[3,2-*b*]пиррола

[926]

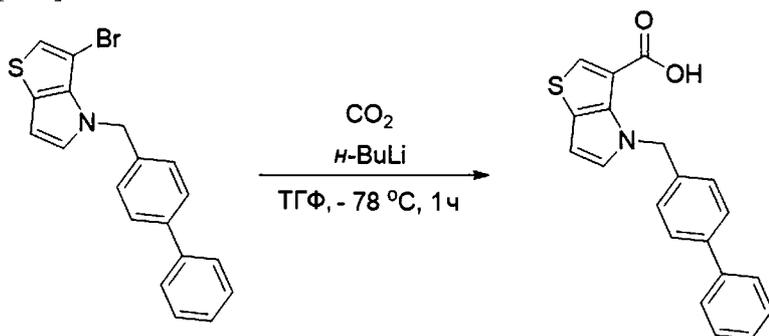


[927] Раствор 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-3-бром-4Н-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-

карбоновой кислоты (815 мг, 1,97 ммоль) и порошка Cu (82 мг, 10 мас%) в хиолине (10 мл) перемешивали при температуре 140°C в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали, подкисляли 6н раствором HCl и затем экстрагировали Et<sub>2</sub>O. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и затем концентрировали при пониженном давлении и сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией с получением 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-3-бром-2-метил-4Н-тиено[3,2-*b*]пиррола (170 мг, выход 23%).

[928] Стадия 4: Синтез 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4Н-тиено[3,2-*b*]пиррол-3-карбоновой кислоты

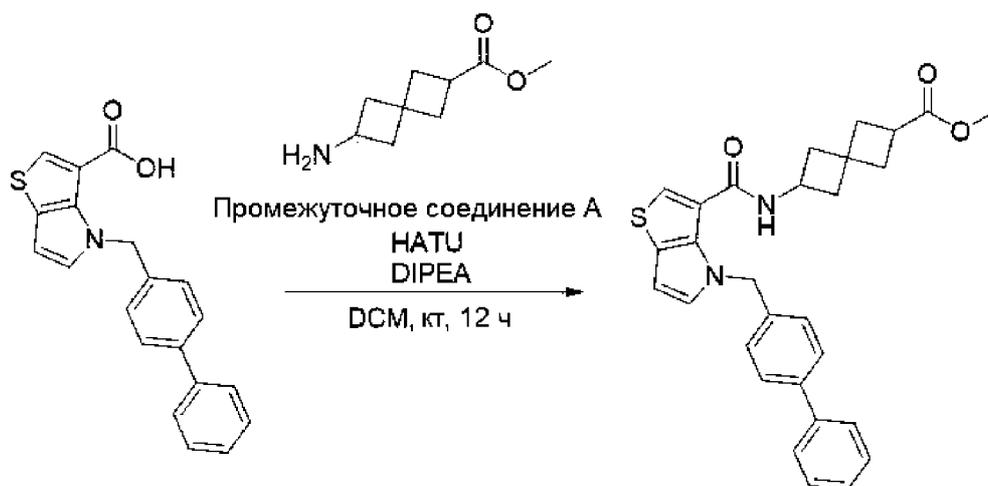
[929]



[930] К раствору 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-3-бром-2-метил-4Н-тиено[3,2-*b*]пиррола (170 мг, 0,46 ммоль, 1,0 эквив.) в ТГФ (5 мл) при температуре -78°C добавляли *n*-BuLi (2,0 М в циклогексане, 0,3 мл, 1,2 эквив.) и перемешивали в течение 10 минут. В реакционную смесь добавляли сухой лед, перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, затем подкисляли 1н раствором HCl и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и затем концентрировали при пониженном давлении и сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией с получением 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4Н-тиено[3,2-*b*]пиррол-3-карбоновой кислоты (100 мг, смесь).

[931] Стадия 5: Синтез метил 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4Н-тиено[3,2-*b*]пиррол-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата

[932]

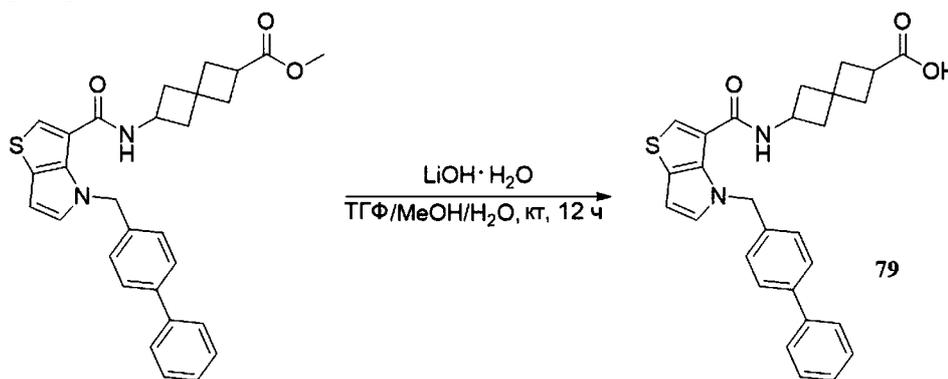


[933] К раствору 4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4Н-тиено[3,2-*b*]пиррол-3-карбоновой кислоты (100 мг, 0,3 ммоль) и HATU (137 мг, 0,36 ммоль, 1,2 эквив.) в DCM (2

мл) при температуре 0°C добавляли DIPEA (80 мкл, 0,45 ммоль, 1,5 эквив.) и перемешивали в течение 15 минут. В реакционную смесь добавляли промежуточное соединение А (68 мг, 0,33 ммоль, 1,1 эквив.) и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь выливали в дистиллированную воду и экстрагировали DCM и органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией с получением метил 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4Н-тиено[3,2-б]пиррол-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (40 мг, выход 30%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,56-7,50 (м, 2H), 7,50-7,39 (м, 4H), 7,36-7,29 (м, 1H), 7,11 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,00 (дд, J=2,9, 1,3 Гц, 1H), 6,44 (д, J=2,9 Гц, 1H), 5,99 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,36-4,28 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,05-2,94 (м, 1H), 2,54-2,46 (м, 1H), 2,42-2,36 (м, 1H), 2,33-2,30 (м, 2H), 2,27-2,20 (м, 1H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,80-1,71 (м, 2H).

[934] Стадия 6: Синтез 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4Н-тиено[3,2-б]пиррол-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты

[935]



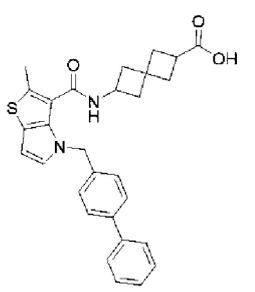
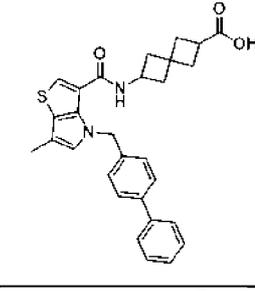
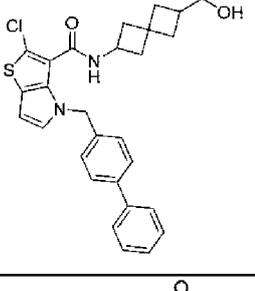
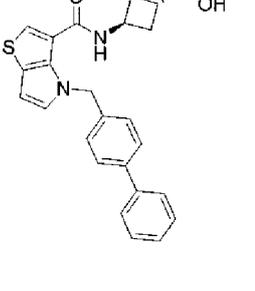
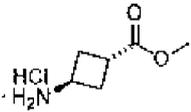
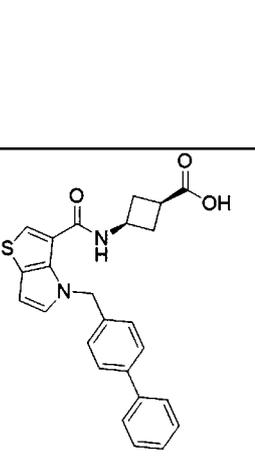
[936] К раствору метил 6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4Н-тиено[3,2-б]пиррол-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (40 мг, 0,08 ммоль) в смеси ТГФ/MeOH/H<sub>2</sub>O (1:1:1, 9 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (10 мг, 0,24 ммоль, 3,0 эквив.) и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь частично концентрировали и затем подкисляли 1н раствором HCl. Выпавший в осадок твердый продукт фильтровали, промывали дистиллированной водой и сушили и затем сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией с получением соединения по примеру 79 (15 мг, выход 40%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,34 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,58-7,52 (м, 2H), 7,50-7,44 (м, 2H), 7,44-7,35 (м, 3H), 7,33-7,26 (м, 1H), 7,15 (дд, J=3,0, 1,3 Гц, 1H), 7,02 (д, J=8,3 Гц, 2H), 6,43 (д, J=3,0 Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 4,25-4,11 (м, 1H), 3,02-2,90 (м, 1H), 2,46-2,38 (м, 1H), 2,35-2,23 (м, 3H), 2,22-2,01 (м, 2H), 1,91-1,81 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI) m/z: 471,4 [M+H]<sup>+</sup>.

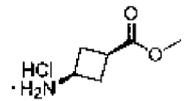
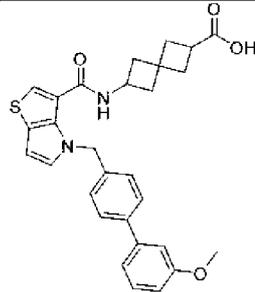
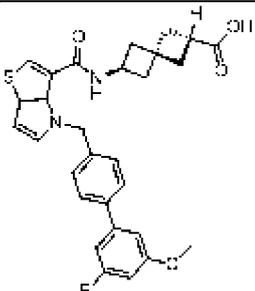
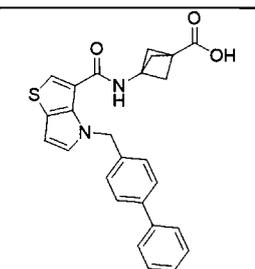
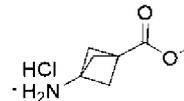
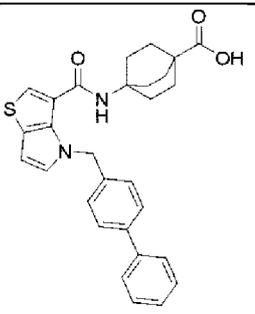
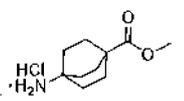
[937]

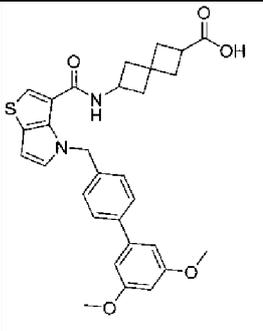
[938] Соединения по примерам 80-89 получали так же, как в примере 79, за исключением отличий в способах приготовления, описанных далее.

[939] [Таблица 13]

[940]-[941]

Пр. №	Химическая структура	Название	Отличие в способе получения
80		6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2-метил-4Н-тиено[3,2-б]пиррол-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	Промежуточное соединение U использовали вместо промежуточного соединения Т на стадии 1
81		6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-6-метил-4Н-тиено[3,2-б]пиррол-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	Промежуточное соединение V использовали вместо промежуточного соединения Т на стадии 1
82		6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2-хлор-4Н-тиено[3,2-б]пиррол-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	Промежуточное соединение W использовали вместо промежуточного соединения Т на стадии 1
83		(1R,3R)-3-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4Н-тиено[3,2-б]пиррол-3-карбоксамидо)циклобутан-1-карбоновая кислота	Метил (1R,3R)-3-аминоциклобутан-1-карбоксилат гидрохлорид, имеющий следующую формулу, использовали вместо промежуточного соединения А на стадии 5: 
84		(1S,3S)-3-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4Н-тиено[3,2-б]пиррол-3-карбоксамидо)циклобутан-1-карбоновая кислота	Метил (1S,3S)-3-аминоциклобутан-1-карбоксилат гидрохлорид, имеющий следующую формулу, использовали вместо промежуточного

			соединения А на стадии 5: 
85		6-(4-((3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4Н-тиено[3,2- <i>b</i> ]пиррол-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	Промежуточное соединение X использовали вместо 4'-бромметилбифенила на стадии 1
86		(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )-6-(4-((3'-фтор-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4Н-тиено[3,2- <i>b</i> ]пиррол-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	Промежуточное соединение Y использовали вместо 4'-бромметилбифенила на стадии 1, и промежуточное соединение Z использовали вместо промежуточного соединения А на стадии 5
87		3-(4-((1,1'-бифенил]-4-илметил)-4Н-тиено[3,2- <i>b</i> ]пиррол-3-карбоксамидо)бицикло[1,1,1]пентан-1-карбоновая кислота	Метил 3-аминобицикло[1,1,1]пентан-1-карбоксилат гидрохлорид, имеющий следующую формулу, использовали вместо промежуточного соединения А на стадии 5: 
88		4-(4-((1,1'-бифенил]-4-илметил)-4Н-тиено[3,2- <i>b</i> ]пиррол-3-карбоксамидо)бицикло[2,2,2]октан-1-карбоновая кислота	Метил 4-аминобицикло[1,1,1]октан-1-карбоксилат гидрохлорид, имеющий следующую формулу, использовали вместо промежуточного соединения А на стадии 5: 

89		6-(4-((3',5'-диметокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4Н-тиено[3,2-в]пиррол-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	Промежуточное соединение АА использовали вместо 4'-бромметилбифенила на стадии 1
----	---	--	---

[942]

[943] [Таблица 14]

[944]-[945]

Пр. №	ЖХ/МС (ESI) m/z: [M+H] <sup>+</sup>	ЯМР
80	485,26	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,60-7,52 (м, 2Н), 7,52-7,47 (м, 2Н), 7,45 (т, J=7,7 Гц, 2Н), 7,40-7,32 (м, 1Н), 7,07 (д, J=8,0 Гц, 2Н), 6,92 (д, J=3,0 Гц, 1Н), 6,39 (д, J=2,9 Гц, 1Н), 5,57 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 5,42 (с, 2Н), 4,33 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 3,03 (м, 1Н), 2,56 (с, 3Н), 2,52-2,43 (м, 1Н), 2,36 (д, J=8,3 Гц, 3Н), 2,28-2,16 (м, 1Н), 2,08 (м, 1Н), 1,65 (д, J=10,0 Гц, 2Н).
81	485,4	<sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 12,03 (с, 1Н), 8,48 (д, J=7,4 Гц, 1Н), 7,62-7,55 (м, 3Н), 7,55-7,50 (м, 2Н), 7,45-7,40 (м, 2Н), 7,35-7,30 (м, 1Н), 7,14 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 7,05 (с, 1Н), 5,53 (с, 2Н), 4,24-4,16 (м, 1Н), 2,97-2,86 (м, 1Н), 2,43-2,35 (м, 1Н), 2,31-2,16 (м, 3Н), 2,14 (с, 3Н), 2,11-1,86 (м, 4Н).
82	505,4	<sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 12,03 (с, 1Н), 8,73 (д, J=7,5 Гц, 1Н), 7,65-7,51 (м, 4Н), 7,45 (т, J=7,6 Гц, 2Н), 7,39-7,32 (м, 2Н), 7,14 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 6,43 (д, J=3,0 Гц, 1Н), 5,33 (с, 2Н), 4,24-4,14 (м, 1Н), 2,95-2,83 (м, 1Н), 2,41-2,31 (м, 1Н), 2,31-2,14 (м, 3Н), 2,10-1,93 (м, 2Н), 1,93-1,77 (м, 2Н).
83	431,4	<sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,61 (д, J=7,7 Гц, 1Н), 7,63-7,56 (м, 3Н), 7,53 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 7,43 (т, J=7,4 Гц, 2Н), 7,34 (т, J=5,0 Гц, 2Н), 7,15 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 6,46 (д, J=2,9 Гц, 1Н), 5,62 (с, 2Н), 4,51 (г, J=7,7 Гц, 1Н), 2,89-2,78 (м, 1Н), 2,47-2,36 (м, 2Н), 2,19 (тд, J=12,2, 11,0, 6,0 Гц, 2Н).
84	431,1	<sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 12,13 (с, 1Н), 8,61 (д, J=7,7 Гц, 1Н), 7,64-7,56 (м, 3Н), 7,53 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 7,43 (т,

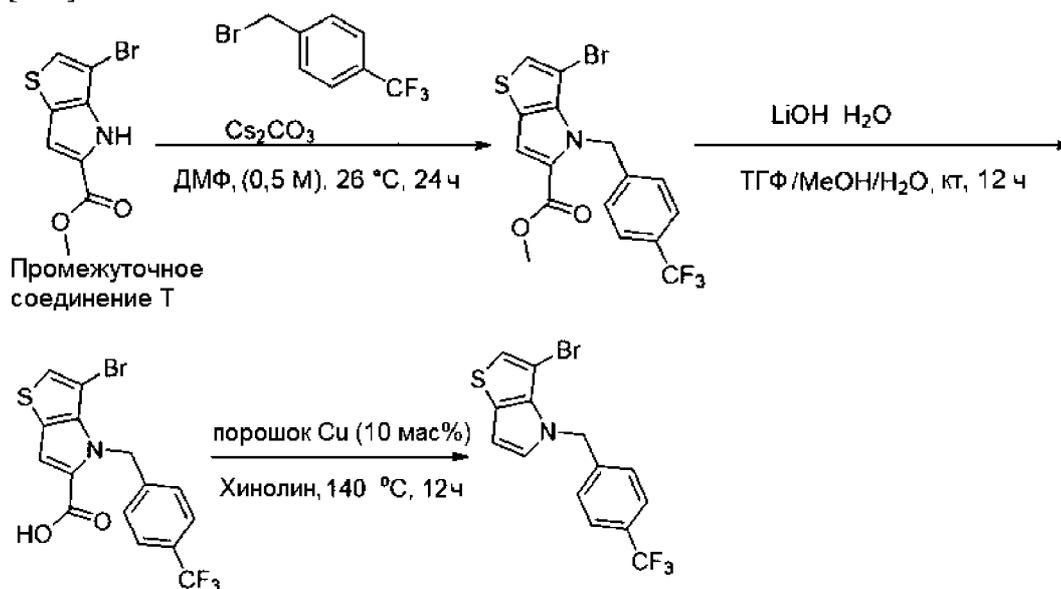
		J=7,4 Гц, 2H), 7,37-7,29 (м, 2H), 7,15 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,46 (д, J=2,9 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,31 (г, J=7,9 Гц, 1H), 2,84-2,69 (м, 1H), 2,44 (тд, J=8,3, 2,8 Гц, 2H), 2,16 (квд, J=9,5, 2,5 Гц, 2H).
85	[M+1]=501,4	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 12,03 (с, 1H), 8,48 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,57 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,40-7,27 (м, 2H), 7,18-7,05 (м, 4H), 6,94-6,82 (м, 1H), 6,44 (д, J=2,9 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,21 (г, J=8,1 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,92 (п, J=8,4 Гц, 1H), 2,46-2,35 (м, 1H), 2,30-2,18 (м, 3H), 2,13-1,85 (м, 4H).
86	519,3	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 12,03 (с, 1H), 8,49 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,4 Гц, 3H), 7,31 (дд, J=2,9, 1,1 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,02 (дт, J=12,2, 1,9 Гц, 2H), 6,81 (дт, J=10,9, 2,2 Гц, 1H), 6,45 (д, J=2,9 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,22 (п, J=8,2 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,93 (п, J=8,4 Гц, 1H), 2,40 (дт, J=11,7, 6,5 Гц, 1H), 2,24 (дтд, J=24,3, 13,7, 12,5, 3,8 Гц, 3H), 2,13-2,03 (м, 2H), 2,01-1,88 (м, 2H).
87	-	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 12,45 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 7,58 (дд, J=16,3, 8,0 Гц, 5H), 7,44 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,37-7,31 (м, 2H), 7,18 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,46 (д, J=2,9 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 2,28 (с, 6H).
88	485,3	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 12,05 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,63-7,51 (м, 5H), 7,44 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,37-7,28 (м, 2H), 7,18 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,44 (д, J=2,9 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 1,90 (дд, J=10,7, 4,4 Гц, 6H), 1,77 (дд, J=10,3, 4,5 Гц, 6H).
89	531,5	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 12,04 (с, 1H), 8,48 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,58 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,30 (дд, J=3,0, 1,3 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,70-6,69 (м, 2H), 6,47 (т, J=2,2 Гц, 1H), 6,44 (д, J=2,9 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,34-4,09 (м, 1H), 3,77 (с, 6H), 2,98-2,85 (м, 1H), 2,45-2,35 (м, 1H), 2,32-2,18 (м, 3H), 2,12-2,02 (м, 2H), 2,01-1,86 (м, 2H).

[946] **Пример 90: 6-(4-(4-(трифторметил)бензил)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты**

[947] Стадии 1-3: Синтез 3-бром-4-(4-(трифторметил)бензил)-4H-тиено[3,2-

## b]пиррола

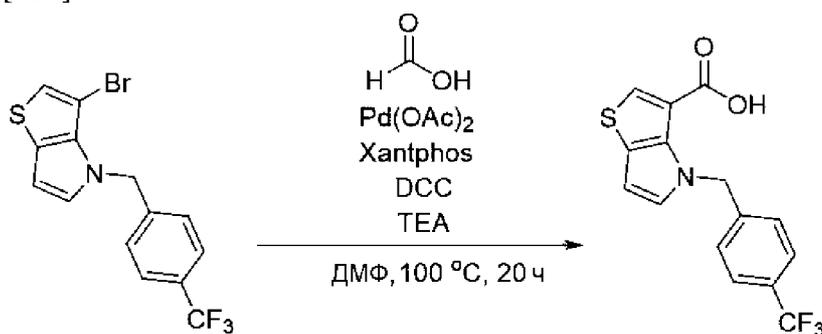
[948]



[949] 3-Бром-4-(4-(трифторметил)бензил)-4Н-тиено[3,2-*b*]пиррол получали в виде жидкости желтого цвета таким же образом, как на стадиях 1-3 примера 79, за исключением того, что 1-бромметил-4-(трифторметил)бензол использовали вместо 4-бромметилбифенила на стадии 1 примера 79.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,60-7,55 (м, 2H), 7,23-7,17 (м, 2H), 7,03-6,98 (м, 1H), 6,88-6,85 (м, 1H), 6,44 (д,  $J=3,0$  Гц, 1H), 5,57 (д,  $J=9,4$  Гц, 2H).

[950] Стадия 4: Синтез 4-(4-(трифторметил)бензил)-4Н-тиено[3,2-*b*]пиррол-3-карбоновой кислоты

[951]

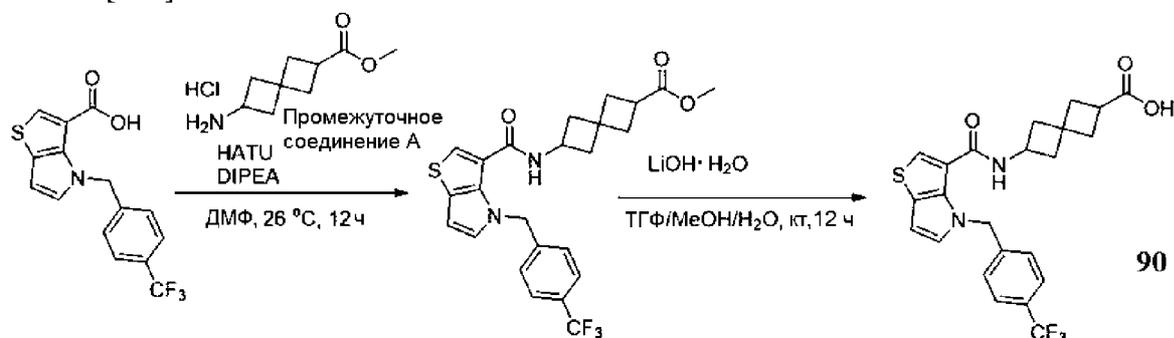


[952]  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (3 моль%) и Xantphos (3 моль%) помещали в высушенную в печи пробирку под вакуумом и трижды заменяли аргоном и затем добавляли раствор муравьиной кислоты (0,24 мл, 6,258 ммоль) и 3-бром-4-(4-(трифторметил)бензил)-4Н-тиено[3,2-*b*]пиррол (322 мг, 0,894 ммоль) в ДМФ (3,0 мл). Добавляли DCC (37 мг, 0,179 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,25 мл, 1,788 ммоль) и затем пробирку герметизировали и смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 20 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и затем сырой продукт очищали на хроматографической колонке с силикагелем с получением 4-(4-(трифторметил)бензил)-4Н-тиено[3,2-*b*]пиррол-3-карбоновой кислоты (124 мг, выход

43%) в виде твердого вещества белого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,09 (д,  $J=1,3$  Гц, 1H), 7,51 (д,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,11 (д,  $J=8,1$  Гц, 2H), 6,95 (дд,  $J=3,1, 1,3$  Гц, 1H), 6,51 (д,  $J=3,1$  Гц, 1H), 5,81 (с, 2H).

[953] Стадии 5 и 6: Синтез 6-(4-(4-(трифторметил)бензил)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты

[954]



[955] Соединения по примеру 90 получали путем взаимодействия 4-(4-(трифторметил)бензил)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-3-карбоновой кислоты таким же образом, как на стадиях 5 и 6 примера 79.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,0 (шир. с, 1H) 8,42 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,61 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,58 (д,  $J=1,3$  Гц, 1H), 7,30 (дд,  $J=3,0, 1,3$  Гц, 1H), 7,16 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 6,47 (д,  $J=3,0$  Гц, 1H), 5,68 (с, 2H), 4,18-4,04 (м, 1H), 2,96-2,85 (м, 1H), 2,39-2,00 (м, 6H), 1,92-1,85 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI)  $m/z$ : 463,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

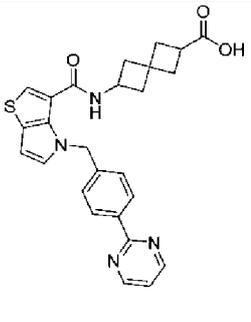
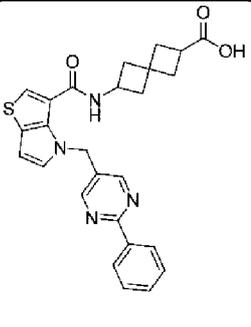
[956]

[957] Соединения по примерам 91-94 получали так же, как в примере 90, за исключением отличий в способах приготовления, описанных далее.

[958] [Таблица 15]

[959]

Пр. №	Химическая структура	Название	Отличие в способе получения
91		6-(4-(2-([1,1'-бифенил]-4-ил)этил)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-3-карбоксамидо)-спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	Промежуточное соединение ВВ использовали вместо 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензола на стадии 1
92		6-(4-((3'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-3-карбоксамидо)-спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты	Промежуточное соединение СС использовали вместо 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензола на стадии 1

93		6-(4-(4-(пириимдин-2-ил)бензил)-4Н-тиено[3,2- b]пиррол-3-карбоксамидо)спиро- [3,3]гептан-2-карбоновая кислота	Промежуточное соединение DD использовали вместо 1- (бромметил)-4- (трифторметил)бензола на стадии 1
94		6-(4-((2-фенилпириимдин-5-ил)метил)-4Н-тиено[3,2- b]пиррол-3-карбоксамидо)спиро- [3,3]гептан-2-карбоновая кислота	Промежуточное соединение EE использовали вместо 1- (бромметил)-4- (трифторметил)бензола на стадии 1

[960] [Таблица 16]

[961]

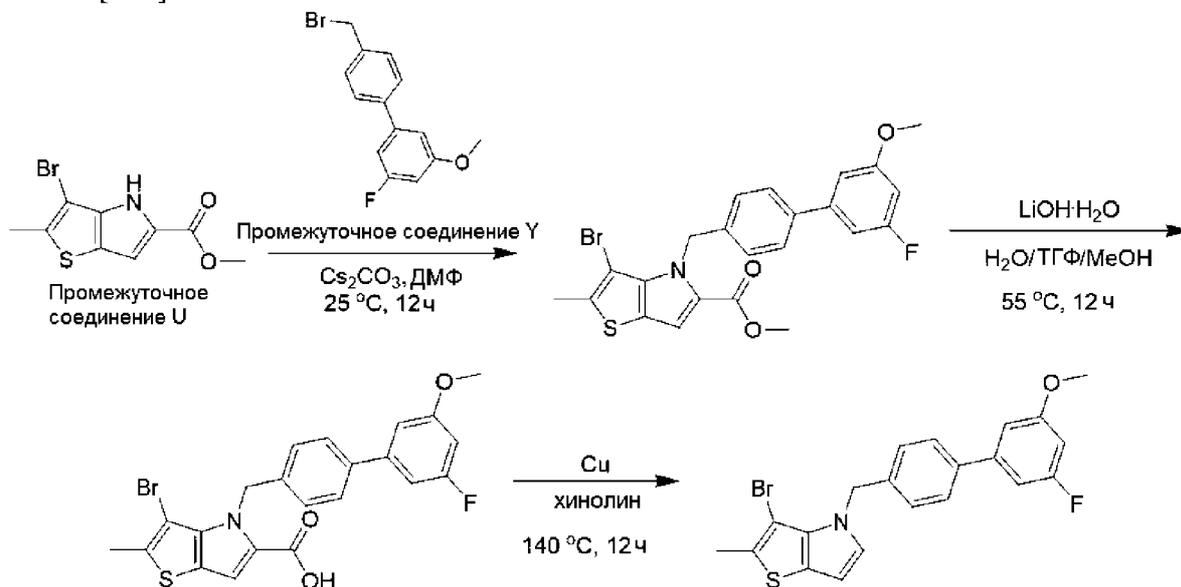
Пр. №	ЖХ/МС (ESI) m/z: [M+H] <sup>+</sup>	ЯМР
91	[M+H] <sup>+</sup> =485,4, [M+K] <sup>+</sup> =522,4, [M+H+ДМСО] <sup>+</sup> =56 3,4	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,69-8,59 (м, 1H), 7,74 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,70-7,62 (м, 2H), 7,60-7,56 (м, 2H), 7,48-7,43 (м, 2H), 7,37-7,32 (м, 1H), 7,31-7,21 (м, 3H), 4,57-4,52 (м, 2H), 4,31-4,24 (м, 1H), 2,99-2,87 (м, 3H), 2,48-2,38 (м, 1H), 2,32-2,21 (м, 3H), 2,15-1,99 (м, 4H).
92	489,4	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 12,06 (с, 1H), 8,48 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,64-7,53 (м, 3H), 7,52-7,45 (м, 3H), 7,31 (дд, J=3,0, 1,3 Гц, 1H), 7,20-7,14 (м, 1H), 7,16-7,11 (м, 2H), 6,45 (д, J=2,9 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,24-4,16 (м, 1H), 2,97-2,86 (м, 1H), 2,43-2,35 (м, 1H), 2,10-1,90 (м, 7H).
93	473,5	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 12,01 (с, 1H), 8,91-8,83 (м, 2H), 8,47 (д, J=7,4 Гц, 1H), 8,26 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,57 (с, 1H), 7,43-7,40 (м, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,17 (д, J=7,9 Гц, 2H), 6,46 (с, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,22-4,14 (м, 1H), 2,96-2,85 (м, 1H), 2,42-2,32 (м, 1H), 2,29-2,15 (м, 3H), 2,12-1,83 (м, 4H).
94	473,3	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 12,02 (с, 1H), 8,53 (с, 2H), 8,34-8,30 (м, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,54-7,48 (м, 3H), 7,40-7,36 (м, 1H), 6,50 (д, J=3,0 Гц, 1H), 5,68 (с, 2H), 5,57 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,24-4,10 (м, 1H), 2,98-2,83 (м, 1H), 2,42-2,32 (м, 1H), 2,30-2,14

	(м, 3H), 2,12-1,98 (м, 2H), 1,96-1,83 (м, 2H).
--	--

[962] **Пример 95: 6-(4-((3'-фтор-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-метил-4Н-тиено[3,2-б]пиррол-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота**

[963] Стадии 1-3: Синтез 3-бром-4-((3'-фтор-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-метил-4Н-тиено[3,2-б]пиррола

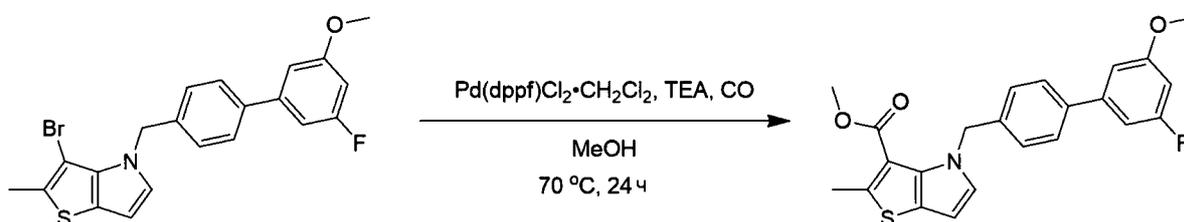
[964]



[965] 3-Бром-4-((3'-фтор-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)2-метил-4Н-тиено[3,2-б]пиррол получали с использованием промежуточного соединения U и промежуточного соединения Y в качестве исходных веществ таким же образом, как на стадиях 1-3 примера 79.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,50 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 7,18 (д,  $J=8,1$  Гц, 2H), 6,92-6,79 (м, 3H), 6,60 (тд,  $J=2,3, 10,5$  Гц, 1H), 6,37 (д,  $J=2,9$  Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 2,44 (с, 3H). ЖХ/МС (ESI)  $m/z$ : 430,2  $[\text{M}+1]$ .

[966] Стадия 4: Синтез метил 4-((3'-фтор-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-метил-4Н-тиено[3,2-б]пиррол-3-карбоксилата

[967]

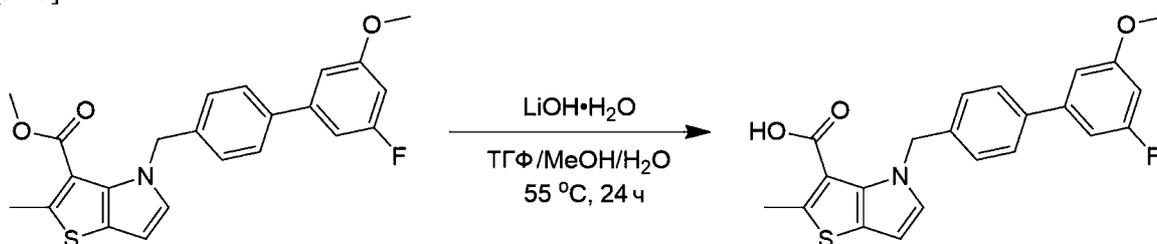


[968] К раствору 3-бром-4-((3'-фтор-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)2-метил-4Н-тиено[3,2-б]пиррола (410 мг, 953 мкмоль, 1,00 эквив.) в MeOH (4 мл) в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (156 мг, 191 мкмоль, 0,2 эквив.) и TEA (289 мг, 2,86 ммоль, 3,0 эквив.). Реакционную смесь замещали три раза атмосферой CO и затем перемешивали в атмосфере CO (50 фунтов на кв. дюйм) при температуре 70°C в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали и концентрировали и затем сырой продукт очищали на хроматографической колонке с силикагелем (петролейный

эфир/этилацетат=50/1-20/1) с получением метил 4-((3'-фтор-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-метил-4Н-тиено[3,2-б]пиррол-3-карбоксилата (280 мг, выход 71,7%) в виде масла желтого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  7,46 (д,  $J=8,40$  Гц, 2 Н), 7,07 (д,  $J=8,40$  Гц, 2 Н), 6,93-6,82 (м, 3 Н), 6,59 (тд,  $J=2,40, 10,4$  Гц, 1 Н), 6,40 (д,  $J=3,00$  Гц, 1 Н), 5,64 (с, 2 Н), 3,84 (с, 3 Н), 3,76 (с, 3 Н), 2,69 (с, 3 Н).

[969] Стадия 5: Синтез 4-((3'-фтор-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-метил-4Н-тиено[3,2-б]пиррол-3-карбоновой кислоты

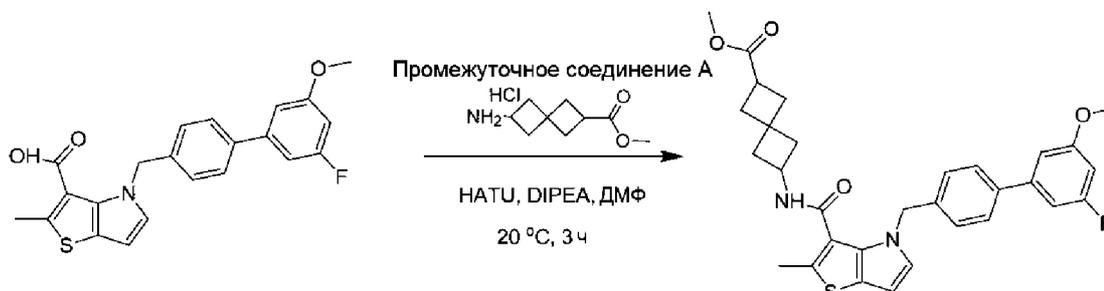
[970]

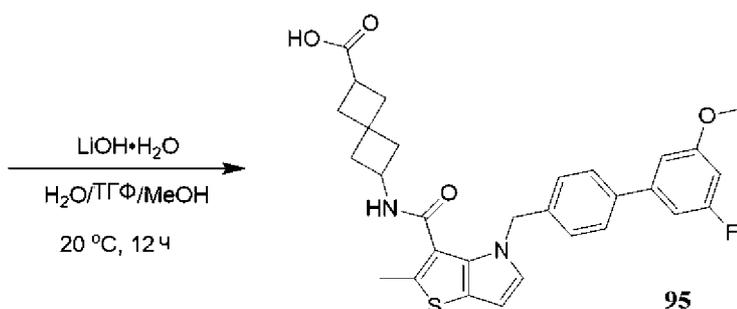


[971] К раствору метил 4-((3'-фтор-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-метил-4Н-тиено[3,2-б]пиррол-3-карбоксилата (250 мг, 611 мкмоль, 1,00 эквив.) в MeOH (1 мл) и ТГФ (1 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (1 М, 3,66 мл, 6,00 эквив.) и перемешивали при температуре 55°C в течение 24 часов. Реакционную смесь частично концентрировали и затем подкисляли 1н раствором HCl (pH=3) и водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл×1), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-((3'-фтор-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-метил-4Н-тиено[3,2-б]пиррол-3-карбоновой кислоты (220 мг, выход 91,1%) в виде твердого вещества желтого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  13,29-12,68 (м, 1 Н), 7,60 (д,  $J=8,40$  Гц, 2 Н), 7,21 (д,  $J=3,00$  Гц, 1Н), 7,09-6,98 (м, 4Н), 6,80 (тд,  $J=2,20, 11,2$  Гц, 1Н), 6,41 (д,  $J=3,00$  Гц, 1Н), 5,66 (с, 2Н), 3,81 (с, 3Н), 2,61 (с, 3Н).

[972] Стадии 6 и 7: Синтез 6-(4-((3'-фтор-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-метил-4Н-тиено[3,2-б]пиррол-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты

[973]

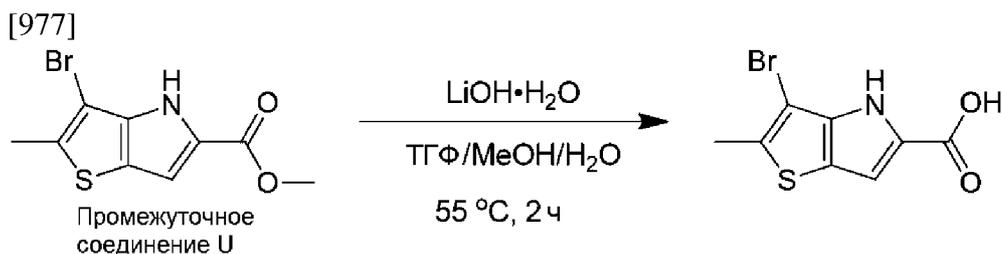




[974] Соединения по примеру 95 получали путем взаимодействия 4-((3'-фтор-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-метил-4Н-тиено[3,2-б]пиррол-3-карбоновой кислоты таким же образом, как на стадиях 5 и 6 примера 79.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  12,26-11,69 (м, 1 Н), 8,40 (д,  $J=7,60$  Гц, 1 Н), 7,57 (д,  $J=8,20$  Гц, 2 Н), 7,19 (д,  $J=3,00$  Гц, 1 Н), 7,10 (д,  $J=8,20$  Гц, 2 Н), 7,06-6,96 (м, 2 Н), 6,86-6,77 (м, 1 Н), 6,35 (д,  $J=2,80$  Гц, 1Н), 5,35 (с, 2 Н), 4,30-4,14 (м, 1 Н), 3,82 (с, 3 Н), 2,98-2,83 (м, 1 Н), 2,42 (с, 3 Н), 2,39-2,16 (м, 4 Н), 2,10-1,95 (м, 2 Н), 1,91-1,77 (м, 2 Н). ЖХ/МС (ESI)  $m/z$ : 533,1 [M+1].

[975] **Пример 96: 6-(2-метил-4-(3-фенилпроп-2-ин-1-ил)-4Н-тиено[3,2-б]пиррол-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота**

[976] Стадия 1: Синтез 3-бром-2-метил-4Н-тиено[3,2-б]пиррол-5-карбоновой кислоты



[978] К раствору промежуточного соединения U (3,00 г, 10,9 ммоль, 1,00 эквив.) в ТГФ (15 мл) и МеОН (15 мл) добавляли  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (1 М, 32,8 мл, 3,00 эквив.) и перемешивали при температуре  $55^\circ\text{C}$  в течение 2 часов. Реакционную смесь частично концентрировали и подкисляли 1н раствором  $\text{HCl}$  ( $\text{pH}=3$ ) и затем водный слой экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (50 мл $\times$ 2). Органический слой фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-бром-2-метил-4Н-тиено[3,2-б]пиррол-5-карбоновой кислоты (2,70 г, 10,38 ммоль, выход 94,8%) в виде твердого вещества желтого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,09 (д,  $J=8,60$  Гц, 2 Н), 6,91-6,82 (м, 2 Н), 6,77 (д,  $J=3,00$  Гц, 1 Н), 6,32 (д,  $J=3,00$  Гц, 1 Н), 5,47 (с, 2 Н), 3,79 (с, 3 Н), 2,44 (с, 3 Н).

[979] Стадия 2: Синтез 3-бром-2-метил-4Н-тиено[3,2-б]пиррола



[981] К раствору 3-бром-2-метил-4Н-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты (2,00 г, 7,69 ммоль, 1,00 эквив.) в хинолине (20 мл) добавляли порошок Cu (210 мг, 3,32 ммоль) и перемешивали при температуре 140°C в течение 12 часов. Реакционную смесь промывали 1н HCl (1×150 мл) и насыщенным соевым раствором (1×50 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем преп-ВЭЖХ (условие FA) с получением 3-бром-2-метил-4Н-тиено[3,2-*b*]пиррола (810 мг, 3,75 ммоль, выход 48,7%) в виде твердого вещества серого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,17 (шир. с, 1 H), 6,96 (т, J=2,60 Гц, 1 H), 6,44 (дд, J=2,00, 3,00 Гц, 1 H), 2,47 (с, 3 H).

[982] Стадия 3: Синтез 3-бром-2-метил-4-(3-фенилпроп-2-ин-1-ил)-4Н-тиено[3,2-*b*]пиррола

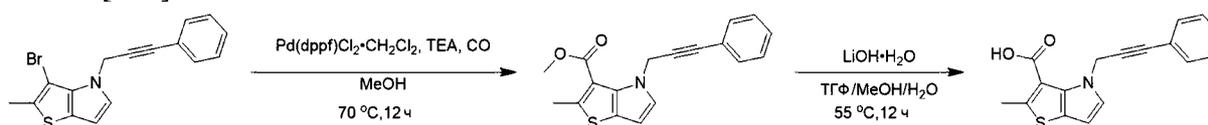
[983]



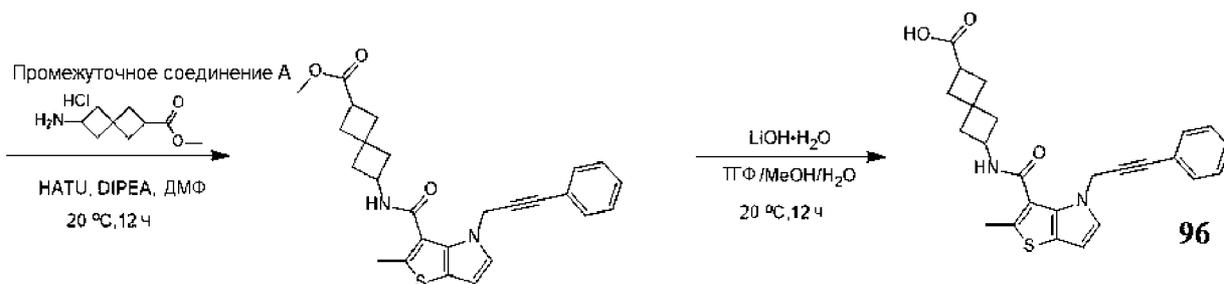
[984] К раствору 3-бром-2-метил-4Н-тиено[3,2-*b*]пиррола (300 мг, 1,39 ммоль, 1,00 эквив.) и промежуточного соединения FF (406 мг, 2,08 ммоль, 1,50 эквив.) в ДМФ (3 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,13 г, 3,47 ммоль, 2,50 эквив.) и перемешивали при температуре 20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь частично концентрировали и экстрагировали 50 мл дистиллированной воды и EA (2×50 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (3×20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем преп-ВЭЖХ (условие FA) с получением 3-бром-2-метил-4-(3-фенилпроп-2-ин-1-ил)-4Н-тиено[3,2-*b*]пиррола (180 мг, выход 39,2%) в виде твердого вещества желтого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52-7,43 (м, 2 H), 7,39-7,28 (м, 3 H), 7,04 (д, J=2,80 Гц, 1 H), 6,40-6,32 (м, 1 H), 5,35 (с, 2 H), 2,46 (с, 3 H).

[985] Стадии 4-7: Синтез 6-(2-метил-4-(3-фенилпроп-2-ин-1-ил)-4Н-тиено[3,2-*b*]пиррол-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты

[986]



[987]



[988] Соединения по примеру 96 получали в виде твердого вещества не совсем белого цвета путем взаимодействия 3-бром-2-метил-4-(3-фенилпроп-2-ин-1-ил)-4Н-тиено[3,2-*b*]пиррола таким же образом, как на стадиях 4-7 примера 95.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42-7,35 (м, 2H), 7,35-7,29 (м, 3H), 6,98 (д,  $J=3,00$  Гц, 1H), 6,34 (д,  $J=3,00$  Гц, 1H), 5,92 (шир. д,  $J=7,60$  Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,54-4,40 (м, 1H), 3,09-2,99 (м, 1H), 2,64-2,59 (м, 3H), 2,59-2,53 (м, 1H), 2,49-2,34 (м, 3H), 2,31-2,22 (м, 1H), 2,15-2,06 (м, 1H), 1,92 (ддд,  $J=8,60, 11,2, 16,0$  Гц, 2H). ЖХ/МС (ESI)  $m/z$ : 433,2  $[\text{M}+1]$ .

[989]

[990] Соединения по примерам 97 и 98 получали так же, как в примере 96, за исключением отличий в способах приготовления, описанных далее.

[991] [Таблица 17]

[992]

Пр. №	Химическая структура	Название	Отличие в способе получения
97		6-4-((3'-фтор-5'-метокси[1,1'-бифенил-4-ил)метил)-4Н-тиено[3,2- <i>b</i> ]пиррол-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	Промежуточное соединение Т использовали вместо промежуточного соединения U на стадии 1, и промежуточное соединение Y использовали вместо промежуточного соединения FF на стадии 3
98		6-(2-4-(3-фенилпроп-2-ин-1-ил)-4Н-тиено[3,2- <i>b</i> ]пиррол-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	Промежуточное соединение Т использовали вместо промежуточного соединения U на стадии 1

[993] [Таблица 18]

[994]

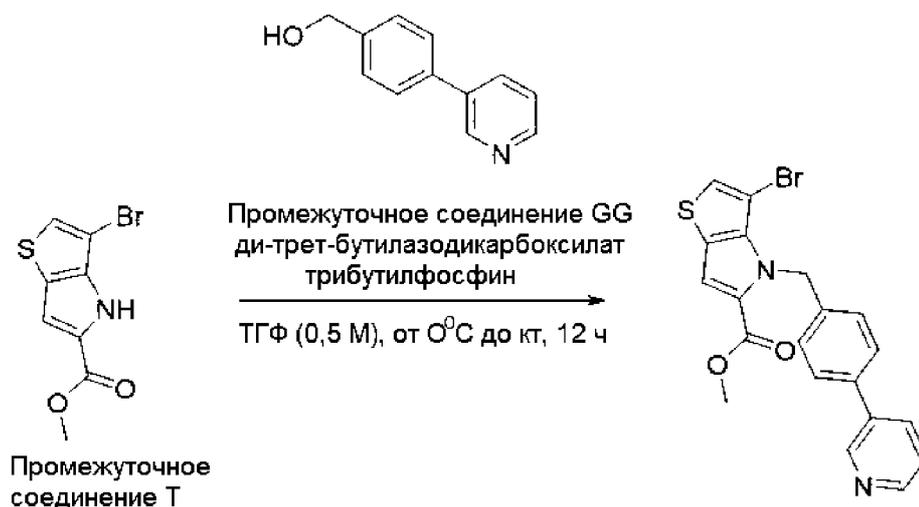
Прим	ЖХ/МС (ESI) $m/z$ :	ЯМР
------	---------------------	-----

ер №	[M+H] <sup>+</sup>	
97	519,0	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,35 (д, J=8,20 Гц, 2H), 7,19 (д, J=3,20 Гц, 1H), 7,03 (д, J=8,20 Гц, 2H), 6,92 (д, J=1,80 Гц, 1H), 6,80-6,71 (м, 2H), 6,51 (тд, J=2,20, 10,4 Гц, 1H), 6,37 (д, J=3,00 Гц, 1H), 5,86 (шир. д, J=7,60 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 4,32-4,18 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,96 (квин, J=8,40 Гц, 1H), 2,48-2,39 (м, 1H), 2,38-2,32 (м, 1H), 2,29 (шир. д, J=8,20 Гц, 2H), 2,19 (дд, J=8,2, 11,6 Гц, 1H), 2,09-2,00 (м, 1H), 1,75-1,64 (м, 2H).
98	418,9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 7,46 (д, J=1,20 Гц, 1H), 7,26-7,22 (м, 2H), 7,22-7,17 (м, 3H), 7,02 (дд, J=1,20, 3,00 Гц, 1H), 6,30 (д, J=3,00 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,19 (кв, J=8,20 Гц, 1H), 2,79 (шир. т, J=8,20 Гц, 1H), 2,39-2,33 (м, 1H), 2,19 (шир. д, J=8,20 Гц, 3H), 2,10-2,04 (м, 1H), 1,97-1,92 (м, 2H), 1,90-1,85 (м, 1H).

[995] **Пример 99: 6-(4-(4-(пиридин-3-ил)бензил)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота**

[996] Стадия 1: Синтез метил 3-бром-4-(4-(пиридин-3-ил)бензил)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-5-карбоксилата

[997]

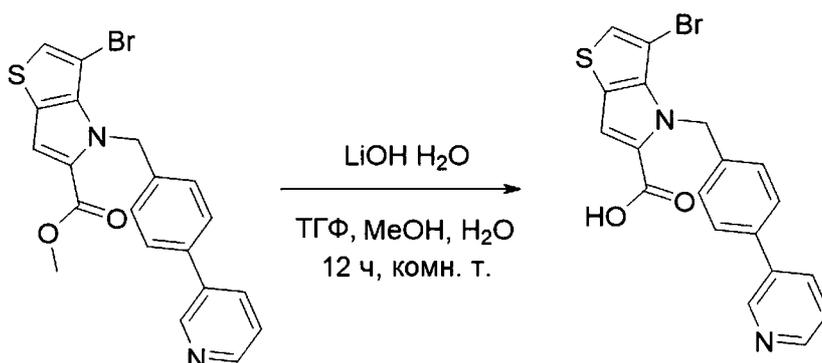


[998] Промежуточное соединение GG (392 мг, 2,1145 ммоль) растворяли в ТГФ и охлаждали до температуре 0°С и затем добавляли промежуточное соединение Т (500 мг, 1,9223 ммоль) и трибутилфосфин (0,62 мл, 2,499 ммоль). Медленно добавляли ди-трет-бутилазодикарбоксилат (0,49 мл, 2,499 ммоль) и перемешивали при температуре 50°С в течение 12 часов. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> и смесь перемешивали в течение 10 минут и затем экстрагировали EtOAc. Органический слой

промывали насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении и затем сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:  $\text{EtOAc}$  80:20→50:50) с получением метил 3-бром-4-(4-(пиридин-3-ил)бензил)-4Н-тиено[3,2-б]пиррол-5-карбоксилата (639 мг, выход 78%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,90-8,81 (м, 1H), 8,62 (дд,  $J=5,1, 1,5$  Гц, 1H), 8,17 (дт,  $J=8,1, 1,9$  Гц, 1H), 7,64 (дд,  $J=8,1, 5,1$  Гц, 1H), 7,51 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 7,27 (д,  $J=3,7$  Гц, 1H), 7,19 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 6,16 (с, 2H), 3,82 (с, 3H).

[999] Стадия 2: Синтез 3-бром-4-(4-(пиридин-3-ил)бензил)-4Н-тиено[3,2-б]пиррол-5-карбоновой кислоты

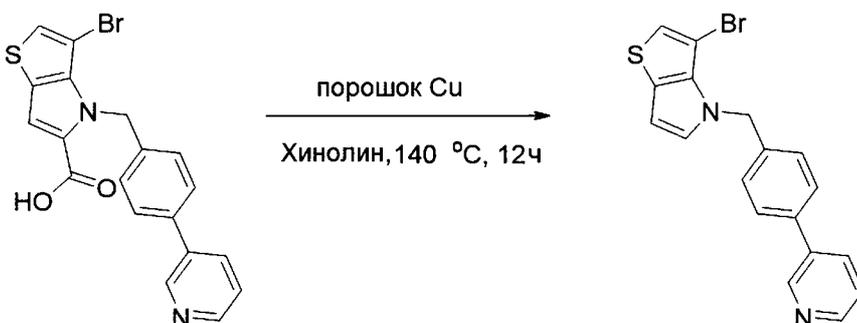
[1000]



[1001] К раствору метил 3-бром-4-(4-(пиридин-3-ил)бензил)-4Н-тиено[3,2-б]пиррол-5-карбоксилата (639 мг, 1,4954 ммоль) в смеси ТГФ/МеОН/Н<sub>2</sub>О (1/1/1) добавляли LiОН·Н<sub>2</sub>О (188 мг, 4,4862 ммоль) и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь частично концентрировали, затем подкисляли 1н раствором НСl и промывали дистиллированной водой с получением 3-бром-4-(4-(пиридин-3-ил)бензил)-4Н-тиено[3,2-б]пиррол-5-карбоновой кислоты (609 мг, выход 98%) в виде твердого вещества белого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,82 (с, 1H), 8,93 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,62 (дд,  $J=5,0, 1,5$  Гц, 1H), 8,21 (дт,  $J=8,2, 1,9$  Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,72-7,67 (м, 2H), 7,61 (дд,  $J=8,0, 5,0$  Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,06 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 6,11 (с, 2H).

[1002] Стадия 3: Синтез 3-бром-4-(4-(пиридин-3-ил)бензил)-4Н-тиено[3,2-б]пиррола

[1003]

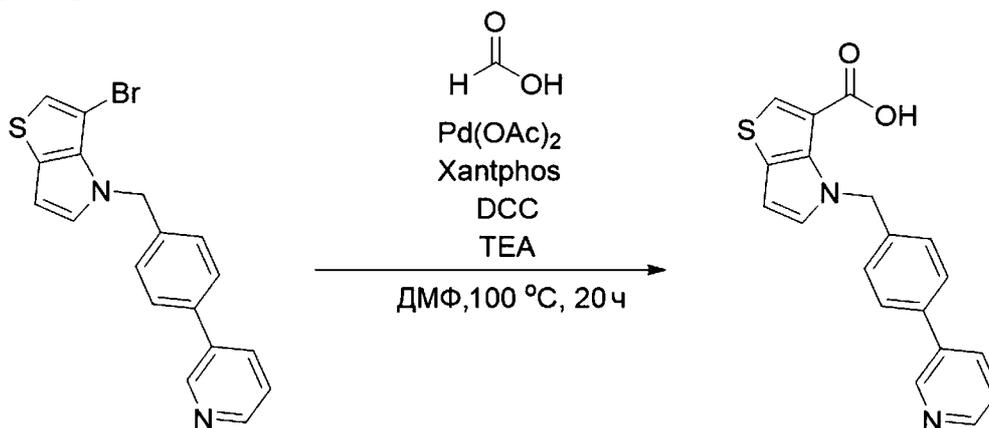


[1004] Раствор 3-бром-4-(4-(пиридин-3-ил)бензил)-4Н-тиено[3,2-б]пиррол-5-карбоновой кислоты (759 мг, 1,8365 ммоль) и порошка Cu (76 мг, 10 мас%) в хинолине (20

мл) перемешивали при температуре 140°C в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали, подкисляли 6N раствором HCl и затем экстрагировали Et<sub>2</sub>O. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и затем концентрировали при пониженном давлении, и сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией с получением 3-бром-4-(4-(пиридин-3-ил)бензил)-4H-тиено[3,2-b]пиррола (сырой продукт).

[1005] Стадия 4: Синтез 4-(4-(пиридин-3-ил)бензил)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-3-карбоновой кислоты

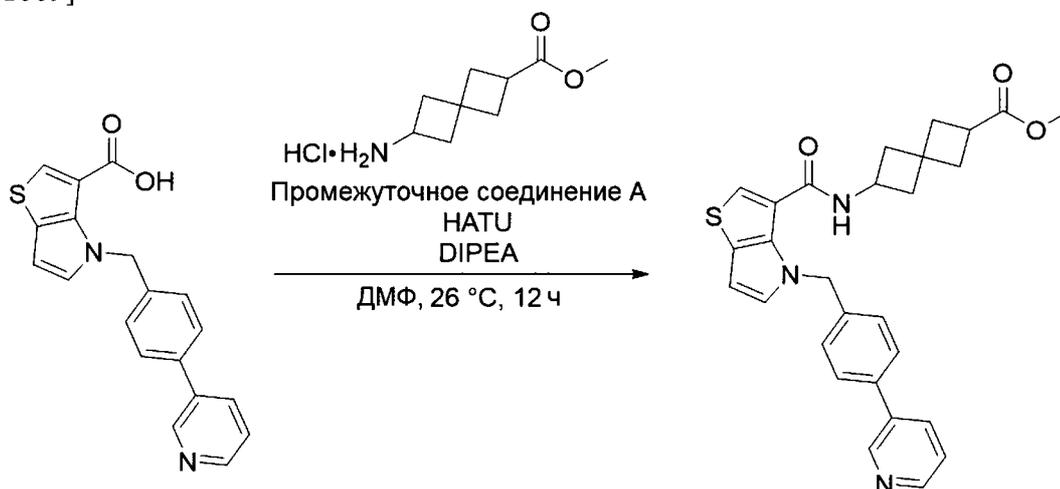
[1006]



[1007] Pd(OAc)<sub>2</sub> (3 моль%) и Xantphos (3 моль%) добавляли в высушенную в печи пробирку в атмосфере N<sub>2</sub> и затем трижды заполняли аргоном. Добавляли раствор муравьиной кислоты (0,4 мл, 10,5966 ммоль) и 3-бром-4-(4-(пиридин-3-ил)бензил)-4H-тиено[3,2-b]пиррола (559 мг, 1,5138 ммоль) в ДМФ (3,0 мл). Добавляли DCC (62 мг, 0,3028 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (0,42 мл, 3,0276 ммоль) и затем пробирку герметизировали и смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 20 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и затем сырой продукт очищали на хроматографической колонке с силикагелем с получением 4-(4-(пиридин-3-ил)бензил)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-3-карбоновой кислоты (сырой продукт).

[1008] Стадия 5: Синтез метил 6-(4-(4-(пиридин-3-ил)бензил)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата

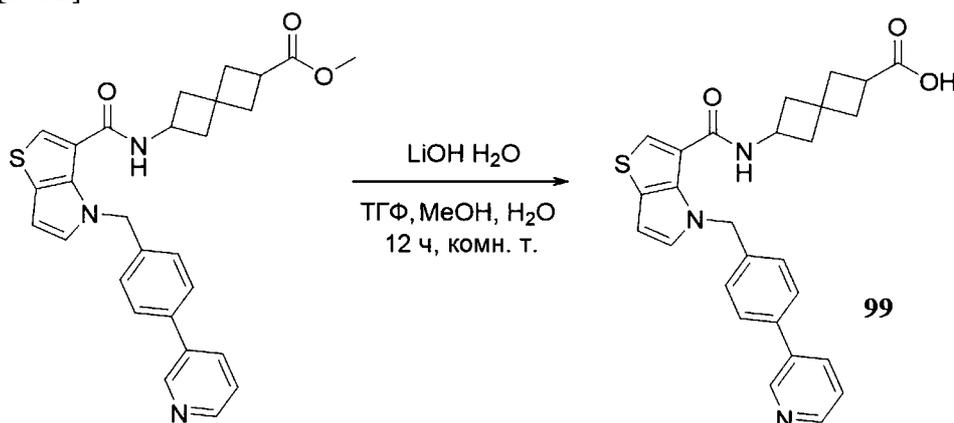
[1009]



[1010] К раствору 4-(4-(пиридин-3-ил)бензил)-4Н-тиено[3,2-б]пиррол-3-карбоновой кислоты (512 мг) и НАТУ (582 мг, 1,531 ммоль) в ДМФ (4 мл) добавляли DIPEA (0,8 мл, 4,593 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут и затем добавляли промежуточное соединение А (315 мг, 1,531 ммоль) и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали дистиллированной водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении и затем сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии с получением метил 6-(4-(4-(пиридин-3-ил)бензил)-4Н-тиено[3,2-б]пиррол-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (147 мг, выход 16%). <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,87 (д, J=2,1 Гц, 1Н), 8,64 (д, J=5,5 Гц, 1Н), 8,46 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 7,90 (дд, J=8,1, 5,5 Гц, 1Н), 7,48 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 7,36-7,32 (м, 1Н), 7,27 (с, 1Н), 7,24 (с, 1Н), 6,98 (дд, J=3,0, 1,3 Гц, 1Н), 6,47 (д, J=3,0 Гц, 1Н), 6,06 (д, J=7,7 Гц, 1Н), 5,71 (д, J=5,9 Гц, 2Н), 4,37-4,29 (м, 1Н), 3,66 (с, 3Н), 3,07-2,95 (м, 1Н), 2,62-2,47 (м, 1Н), 2,47-2,22 (м, 4Н), 2,19-2,07 (м, 1Н), 1,92-1,75 (м, 2Н).

[1011] Стадия 6: Синтез 6-(4-(4-(пиридин-3-ил)бензил)-4Н-тиено[3,2-б]пиррол-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты

[1012]



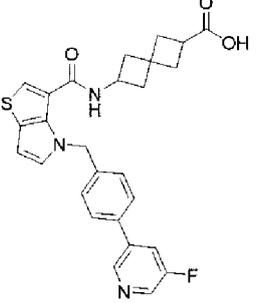
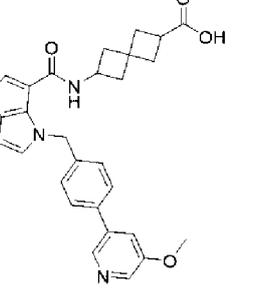
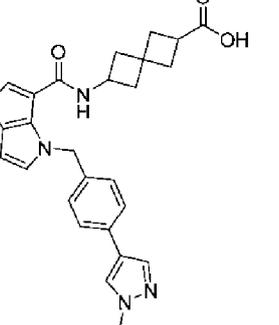
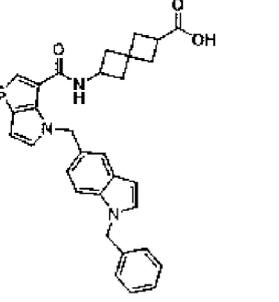
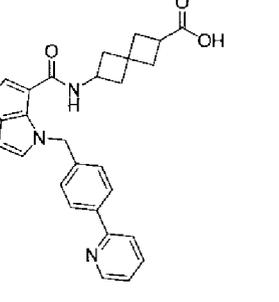
[1013] К раствору метил 6-(4-(4-(пиридин-3-ил)бензил)-4Н-тиено[3,2-б]пиррол-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (147 мг, 0,3027 ммоль) в смеси ТГФ/МеОН/Н<sub>2</sub>О (1/1/1) добавляли LiOH·Н<sub>2</sub>О (38 мг, 0,9081 ммоль) и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь частично концентрировали и затем подкисляли 1н раствором HCl и водный слой экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и затем концентрировали при пониженном давлении с получением соединения по примеру 99 (92 мг, выход 64%). <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,04 (с, 1Н), 8,83 (с, 1Н), 8,54 (д, J=4,6 Гц, 1Н), 8,48 (д, J=7,5 Гц, 1Н), 8,01 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,63-7,59 (м, 2Н), 7,58 (д, J=1,3 Гц, 1Н), 7,46 (т, J=6,3 Гц, 1Н), 7,31 (дд, J=3,0, 1,3 Гц, 1Н), 7,16 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 6,45 (д, J=3,0 Гц, 1Н), 5,63 (с, 2Н), 4,24-4,16 (м, 1Н), 2,99-2,85 (м, 1Н), 2,43-2,35 (м, 1Н), 2,32-1,85 (м, 7Н). ЖХ/МС (ESI) m/z: 472,4 [M+H]<sup>+</sup>.

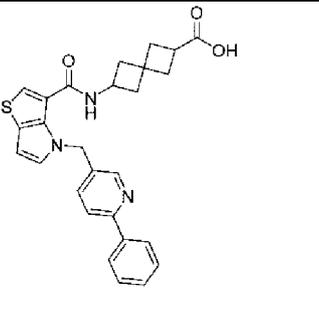
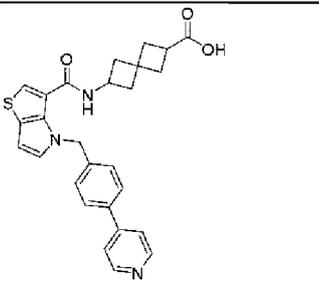
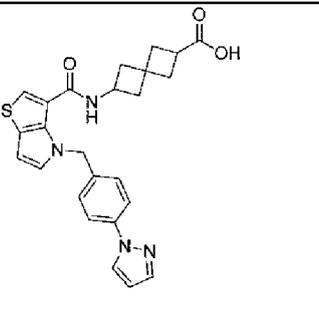
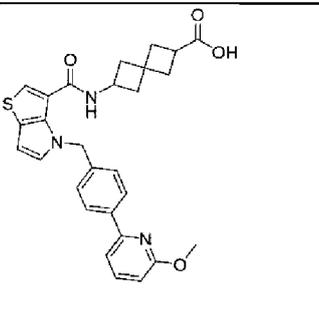
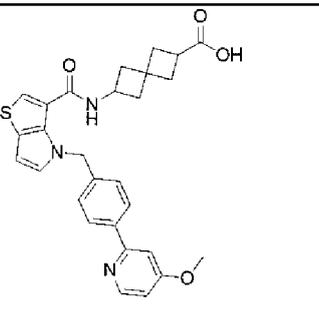
[1014]

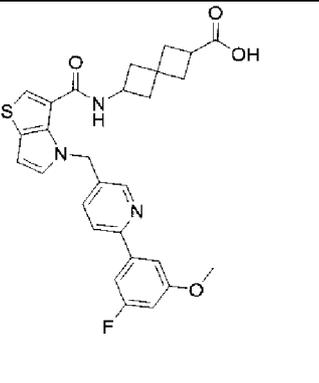
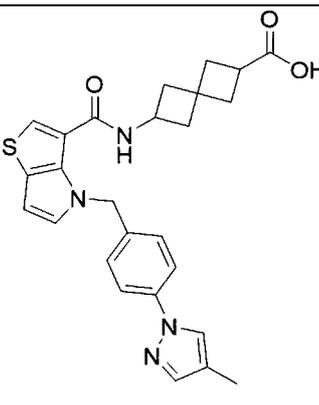
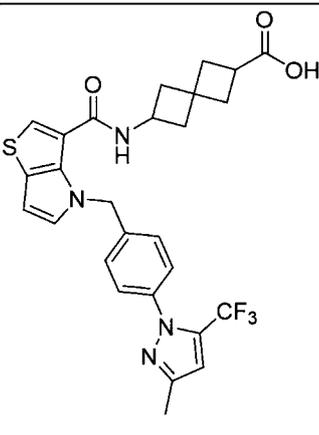
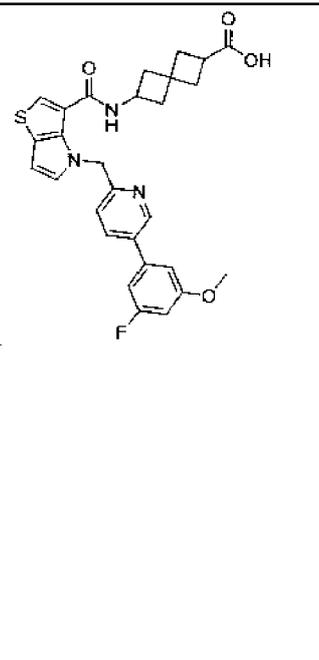
[1015] Соединения по примерам 100-113 получали так же, как в примере 99, за исключением отличий в способах приготовления, описанных далее.

[1016] [Таблица 19]

[1017]-[1020]

Пр. №	Химическая структура	Название	Отличие в способе получения
100		6-(4-(4-(5-фторпиридин-3-ил)бензил)-4Н-тиено[3,2-в]пиррол-3-карбоксамидо)спиро-[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	Промежуточное соединение НН использовали вместо промежуточного соединения GG на стадии 1
101		6-(4-(4-(5-метоксипиридин-3-ил)бензил)-4Н-тиено[3,2-в]пиррол-3-карбоксамидо)спиро-[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	Промежуточное соединение II использовали вместо промежуточного соединения GG на стадии 1
102		6-(4-(4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бензил)-4Н-тиено[3,2-в]пиррол-3-карбоксамидо)спиро-[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	Промежуточное соединение JJ использовали вместо промежуточного соединения GG на стадии 1
103		6-(4-((1-бензил-1Н-indol-5-ил)метил)-4Н-тиено[3,2-в]пиррол-3-карбоксамидо)спиро-[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	Промежуточное соединение КК использовали вместо промежуточного соединения GG на стадии 1
104		6-(4-(4-(пиридин-2-ил)бензил)-4Н-тиено[3,2-в]пиррол-3-карбоксамидо)спиро-[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	Промежуточное соединение LL использовали вместо промежуточного соединения GG на стадии 1

105		6-(4-((6-фенилпиридин-3-ил)метил)-4Н-тиено[3,2- b]пиррол-3- карбоксамидо)спиро- [3,3]гептан-2-карбоновая кислота	Промежуточное соединение ММ использовали вместо промежуточного соединения GG на стадии 1
106		6-(4-(4-(пиридин-4- ил)бензил)-4Н-тиено[3,2- b]пиррол-3- карбоксамидо)спиро[3,3]гепт ан-2-карбоновая кислота	Промежуточное соединение NN использовали вместо промежуточного соединения GG на стадии 1
107		6-(4-(4-(1Н-пиразол-1- ил)бензил)-4Н-тиено[3,2- b]пиррол-3- карбоксамидо)спиро- [3,3]гептан-2-карбоновая кислота	(4-пиразол-1- илфенил)метанол использовали вместо промежуточного соединения GG на стадии 1
108		6-(4-(4-(6-метоксипиридин-2- ил)бензил)-4Н-тиено[3,2- b]пиррол-3- карбоксамидо)спиро- [3,3]гептан-2-карбоновая кислота	Промежуточное соединение OO использовали вместо промежуточного соединения GG на стадии 1
109		6-(4-(4-(4-метоксипиридин-2- ил)бензил)-4Н-тиено[3,2- b]пиррол-3- карбоксамидо)спиро- [3,3]гептан-2-карбоновая кислота	Промежуточное соединение PP использовали вместо промежуточного соединения GG на стадии 1

110		6-(4-((6-(3-фтор-5-метоксифенил)пиридин-3-ил)метил)-4Н-тиено[3,2- <i>b</i> ]пиррол-3-карбоксамидо)спиро-[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	Промежуточное соединение QQ использовали вместо промежуточного соединения GG на стадии 1
111		6-(4-(4-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)бензил)-4Н-тиено[3,2- <i>b</i> ]пиррол-3-карбоксамидо)спиро-[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	Промежуточное соединение RR использовали вместо промежуточного соединения GG на стадии 1
112		6-(4-(4-(3-метил-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензил)-4Н-тиено[3,2- <i>b</i> ]пиррол-3-карбоксамидо)спиро-[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	Промежуточное соединение SS использовали вместо промежуточного соединения GG на стадии 1
113		6-(4-((5-(3-фтор-5-метоксифенил)пиридин-2-ил)метил)-4Н-тиено[3,2- <i>b</i> ]пиррол-3-карбоксамидо)спиро-[3,3]гептан-2-карбоновая кислота	Промежуточное соединение TT использовали вместо промежуточного соединения GG на стадии 1, и условие карбонилирования на стадии 4 было модифицировано следующим образом: CO <sub>2</sub> (избыток), TMEDA, <i>n</i> -BuLi, ТГФ, -65°С, 1 ч

[1021] [Таблица 20]

[1022]-[1024]

Пр. №	ЖХ/МС (ESI) m/z: [M+H] <sup>+</sup>	ЯМР
100	490,5	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,75 (с, 1H), 8,55 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,48 (д, J=7,4 Гц, 1H), 8,00 (дт, J=10,4, 2,3 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,60 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=2,9, 1,3 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,45 (д, J=2,9 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,26-4,15 (м, 1H), 2,95-2,84 (м, 1H), 2,45-2,33 (м, 1H), 2,30-2,11 (м, 3H), 2,11-1,87 (м, 4H).
101	502,5	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,48 (д, J=8,0 Гц, 2H), 8,34 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,71 (т, J=2,3 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,60 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=3,0, 1,3 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,45 (д, J=3,0 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,20 (кв, J=8,0 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,97-2,86 (м, 1H), 2,43-2,35 (м, 1H), 2,32-2,17 (м, 3H), 2,12-1,87 (м, 4H).
102	475,4	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,50 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,56 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,28 (дд, J=3,0, 1,3 Гц, 1H), 7,04 (д, J=8,1 Гц, 2H), 6,42 (д, J=3,0 Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 4,30-4,13 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,00-2,87 (м, 1H), 2,47-2,35 (м, 1H), 2,34-2,16 (м, 3H), 2,13-1,88 (м, 4H).
103	524,3	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,48 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,49 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,47 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,34-7,29 (м, 3H), 7,29-7,21 (м, 3H), 7,20-7,14 (м, 2H), 6,93 (дд, J=8,4, 1,7 Гц, 1H), 6,38 (дд, J=3,2, 2,0 Гц, 2H), 5,56 (с, 2H), 5,36 (с, 2H), 4,33-4,17 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,14-2,99 (м, 1H), 2,47-2,36 (м, 1H), 2,34-2,17 (м, 3H), 2,18-2,07 (м, 2H), 2,05-1,89 (м, 2H).
104	472,3	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 12,0 (с, 1H), 8,64 (дт, J=4,8, 1,3 Гц, 1H), 8,49 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,96 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,92-7,81 (м, 2H), 7,58 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,34-7,30 (м, 2H), 7,16 (д, J=8,3 Гц, 2H), 6,46 (д, J=3,0 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,27-4,14 (м, 1H), 2,97-2,86 (м, 1H), 2,43-2,35 (м, 1H), 2,34-2,13 (м, 3H), 2,13-1,86 (м, 4H).
105	ES+ 472,30	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8,35 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,22 (с,

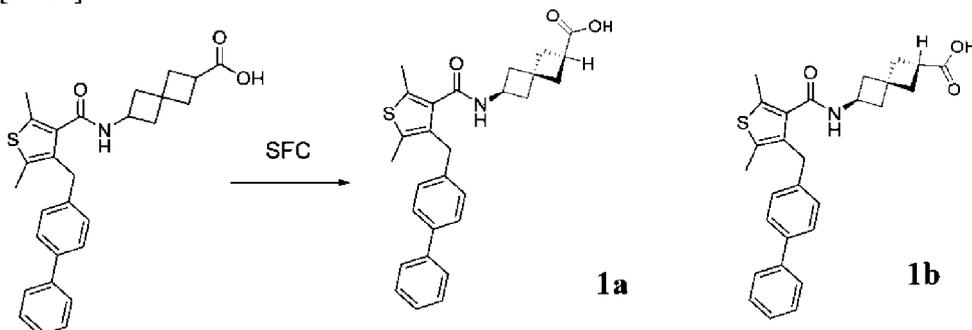
		1H), 7,88 (д, J=7,0 Гц, 2H), 7,72 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,54-7,43 (м, 5H), 7,42 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=3,1, 1,3 Гц, 2H), 6,47 (д, J=3,0 Гц, 1H), 5,66 (д, J=3,1 Гц, 2H), 4,33-4,13 (м, 1H), 2,96 (п, J=8,4 Гц, 1H), 2,43 (дт, J=11,9, 6,6 Гц, 1H), 2,37-2,23 (м, 3H), 2,21-2,11 (м, 1H), 2,05 (ддд, J=11,6, 8,6, 3,1 Гц, 1H), 1,94-1,82 (м, 2H).
106	472,4	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 12,0 (с, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,47 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,64 (д, J=4,9 Гц, 2H), 7,59 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=3,0, 1,3 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,3 Гц, 2H), 6,45 (д, J=3,0 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,22-4,12 (м, 1H), 2,97-2,86 (м, 1H), 2,43-2,31 (м, 1H), 2,31-2,13 (м, 3H), 2,12-2,01 (м, 2H), 2,01-1,87 (м, 2H).
107	461,3	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 12,03 (с, 1H), 8,49 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,75-7,69 (м, 3H), 7,57 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,32-7,30 (м, 1H), 7,16 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,51 (т, J=2,2 Гц, 1H), 6,44 (д, J=2,9 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 4,25-4,17 (м, 1H), 2,96-2,87 (м, 1H), 2,46-2,34 (м, 1H), 2,33-2,16 (м, 3H), 2,16-2,02 (м, 2H), 1,97-1,89 (м, 2H).
108	502,3	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 12,02 (с, 1H), 8,48 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,96 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,79-7,71 (м, 1H), 7,56 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,49 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=2,9, 1,1 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,3 Гц, 2H), 6,75 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,46 (д, J=2,9 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,21 (г, J=8,0 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,92 (п, J=8,4 Гц, 1H), 2,41 (ддд, J=11,1, 7,4, 4,9 Гц, 1H), 2,25 (ддд, J=14,1, 9,6, 6,6 Гц, 3H), 2,14-1,88 (м, 4H).
109	502,4	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,48 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,44 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,94 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,57 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,40 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=3,0, 1,3 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,92 (дд, J=5,7, 2,4 Гц, 1H), 6,45 (д, J=2,9 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,23-4,12 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,96-2,85 (м, 1H), 2,42-2,35 (м, 1H), 2,29-2,16 (м, 3H), 2,13-2,01 (м, 2H), 2,01-1,91 (м, 2H).
110	520,5	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 12,01 (с, 1H), 8,50 (д, J=7,4 Гц, 1H), 8,36 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,62 (с,

		1H), 7,50-7,34 (м, 4H), 6,89 (дт, J=10,8, 2,3 Гц, 1H), 6,48 (д, J=3,0 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 4,18 (кв, J=7,9 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,92 (п, J=8,4 Гц, 1H), 2,40 (ддт, J=11,4, 7,9, 4,0 Гц, 1H), 2,26 (ддд, J=22,1, 12,5, 5,6 Гц, 3H), 2,14-2,01 (м, 2H), 1,93 (кв, J=9,1 Гц, 2H).
111	475,4	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 11,22 (с, 1H), 8,49 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,63 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,56 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,30 (дд, J=3,0, 1,3 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,44 (д, J=3,0 Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 4,20 (м, 1H), 2,92 (м, 1H), 2,40 (м, 1H), 2,32-2,15 (м, 3H), 2,13-2,02 (м, 5H), 2,01-1,86 (м, 2H).
112	543,4	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,48 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,59 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,32 (дд, J=3,0, 1,3 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,73 (с, 1H), 6,47 (д, J=3,0 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 4,23 -4,09 (м, 1H), 2,96-2,85 (м, 1H), 2,41-2,33 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,28-2,12 (м, 3H), 2,12-1,85 (м, 4H).
113	520,3	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 11,99 (с, 1H), 8,81 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,44 (д, J=7,4 Гц, 1H), 8,00 (дд, J=8,2, 2,4 Гц, 1H), 7,63 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=2,9, 1,2 Гц, 1H), 7,16-7,07 (м, 2H), 6,87 (дт, J=11,0, 2,2 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,47 (д, J=3,0 Гц, 1H), 5,75 (с, 2H), 4,19-4,05 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,89 (п, J=8,4 Гц, 1H), 2,37-2,26 (м, 1H), 2,25-2,15 (м, 2H), 2,10 (кв, J=5,2, 4,8 Гц, 2H), 2,05-1,95 (м, 1H), 1,93-1,82 (м, 2H).

[1025] [Получение изомеров]

[1026] Примеры **1a** и **1b**: (2S,4S,6S)-6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота (**1a**) и (2R,4R,6R)-6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота (**1b**)

[1027]



[1028] Соединения по примеру 1 (106 г, 231 ммоль, 1,00 эквив.) очищали методом сверхкритической флюидной хроматографии (SFC) в следующих условиях для выделения примера 1a (66,06 г, 143 ммоль, выход 61,9%, чистота 99,3%) и примера 1b (16,02 г, 34,4 ммоль, выход 14,9%, чистота 98,6%) в виде твердого вещества белого цвета, соответственно.

[1029] Колонка: колонка DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мм×50 мм, 10 мкм)

[1030] Подвижная фаза: [Neu-MeOH]; В%: 30%-30%, 4,6; 1860 минут.

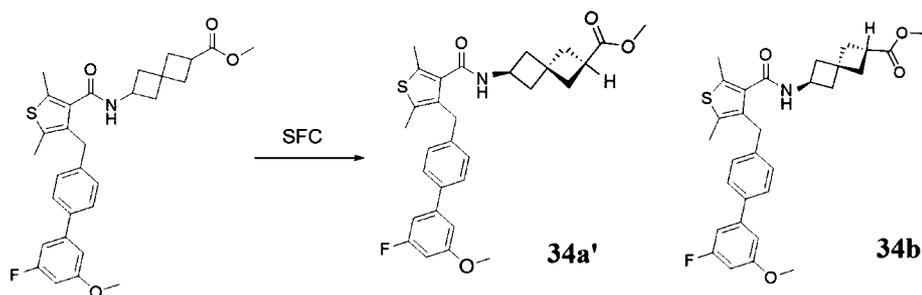
[1031] **Пример 1a:**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  12,00 (шир. с, 1H), 8,26 (шир. д,  $J=7,60$  Гц, 1H), 7,60 (шир. д,  $J=7,20$  Гц, 2H), 7,51 (д,  $J=8,40$  Гц, 2H), 7,45 (т,  $J=7,60$  Гц, 2H), 7,37-7,31 (м, 1H), 7,18 (д,  $J=8,00$  Гц, 2H), 4,22-4,11 (м, 1H), 3,90 (с, 2H), 2,91 (м, 1H), 2,38 (шир. с, 1H), 2,33 (шир. д,  $J=7,60$  Гц, 6H), 2,29-2,14 (м, 3H), 2,12-1,98 (м, 2H), 1,94-1,80 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI)  $m/z=460,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1032] **Пример 1b:**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  11,99 (шир. с, 1H), 8,26 (д,  $J=7,60$  Гц, 1H), 7,65-7,57 (м, 2H), 7,51 (д,  $J=8,00$  Гц, 2H), 7,45 (т,  $J=7,60$  Гц, 2H), 7,37-7,31 (м, 1H), 7,19 (д,  $J=8,00$  Гц, 2H), 4,16 (м, 1H), 3,90 (с, 2H), 2,91 (м, 1H), 2,40-2,35 (м, 1H), 2,33 (д,  $J=7,20$  Гц, 6H), 2,29-2,14 (м, 3H), 2,12-1,99 (м, 2H), 1,93-1,80 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI)  $m/z=460,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1033] **Примеры 34a и 34b: (2S,4S,6S)-6-(4-((3'-фтор-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота (34a) и (2R,4R,6R)-6-(4-((3'-фтор-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота (34b)**

[1034] Стадия 1: Выделение метил (2S,4S,6S)-6-(4-((3'-фтор-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (34a') и метил (2R,4R,6R)-6-(4-((3'-фтор-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (34b')

[1035]



[1036] Метил 6-(4-((3'-фтор-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоксилат (91,0 г, 174 ммоль, 1,00 эквив.), полученный на стадии 1 примера 34, очищали методом сверхкритической флюидной хроматографии (SFC) в следующих условиях с получением промежуточного соединения 34a' (62,2 г, 119 ммоль, выход 68,3%) и промежуточного соединения 34b' (24,2 г, 46,4 ммоль, выход 26,5%) в виде твердого вещества серого цвета и в виде твердого вещества не совсем белого цвета, соответственно.

[1037] Нейтральные условия: колонка DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм×50 мм, 10 мкм)

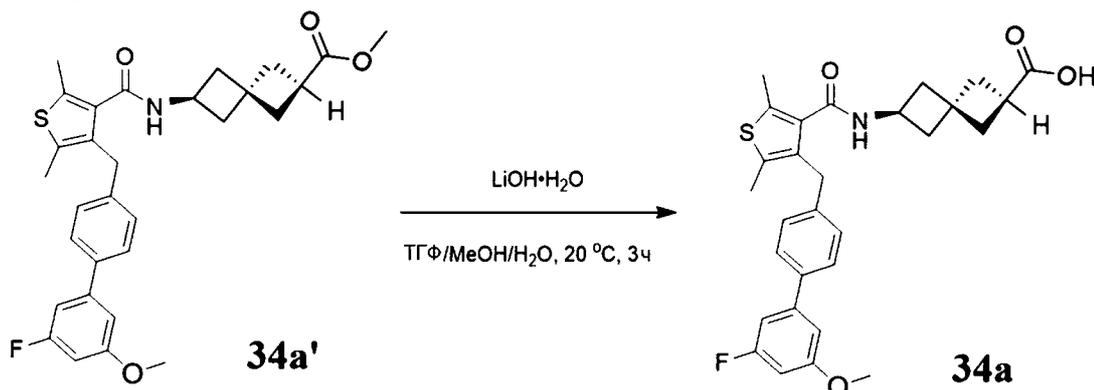
[1038] Подвижная фаза: [Неу-ЕТОН]; В%: 50%-50%, 6,0; 1200 минут

[1039] Промежуточное соединение **34a'**:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 7,17 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 6,91-6,80 (м, 2H), 6,60 (тд,  $J=2,2$ , 10,6 Гц, 1H), 5,37 (шир. д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 4,27 (кв,  $J=8,2$  Гц, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,65 (с, 3H), 3,02-2,90 (м, 1H), 2,44 (с, 4H), 2,38-2,24 (м, 6H), 2,17 (дд,  $J=8,3$ , 11,6 Гц, 1H), 1,98 (ддд,  $J=2,5$ , 8,7, 11,5 Гц, 1H), 1,54 (дт,  $J=8,6$ , 12,3 Гц, 2H). ЖХ/МС (ESI)  $m/z$ : 522,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1040] Промежуточное соединение **34b'**:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 7,16 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 6,90-6,81 (м, 2H), 6,60 (тд,  $J=2,2$ , 10,5 Гц, 1H), 5,40 (шир. д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 4,34-4,20 (м, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,64 (с, 3H), 2,96 (квин,  $J=8,5$  Гц, 1H), 2,43 (с, 4H), 2,38-2,24 (м, 6H), 2,17 (дд,  $J=8,4$ , 11,7 Гц, 1H), 2,05-1,92 (м, 1H), 1,54 (дт,  $J=8,6$ , 12,3 Гц, 2H). ЖХ/МС (ESI)  $m/z$ : 522,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1041] Стадия 2а: Получение (2S,4S,6S)-6-(4-((3'-фтор-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты (34a)

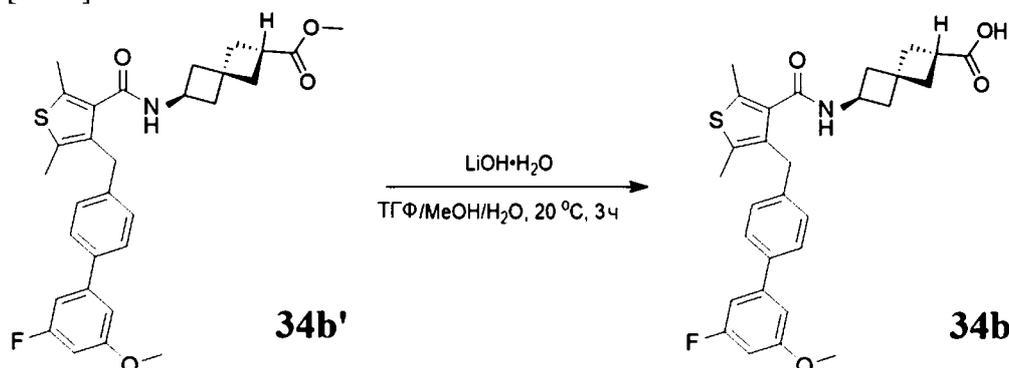
[1042]



[1043] К раствору промежуточного соединения **34a'** (62,2 г, 119 ммоль, 1,00 эквив.) в смеси ТГФ/MeOH/H<sub>2</sub>O (200 мл, 100 мл, 200 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (15,0 г, 358 ммоль, 3,00 эквив.) и перемешивали при температуре 20°C в течение 3 часов. Смесь частично концентрировали, затем разбавляли H<sub>2</sub>O (2,00 л) и подкисляли 1н раствором HCl (pH 3). Водный слой экстрагировали EtOAc (1,50 л×2) и органический слой промывали насыщенным солевым раствором (2×1,00 л), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт растирали в МТВЕ (300 мл) при температуре 20°C в течение 12 часов и затем растирали в МТВЕ (100 мл) при температуре 25°C в течение 30 минут с получением соединения по примеру 34a (30,0 г, 59,1 ммоль, выход 49,7%) в виде твердого вещества белого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  12,01 (шир. д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 8,27 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,54 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 7,17 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 7,07-6,96 (м, 2H), 6,80 (тд,  $J=2,1$ , 11,0 Гц, 1H), 4,23-4,10 (м, 1H), 3,89 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,97-2,84 (м, 1H), 2,40-2,33 (м, 1H), 2,31 (д,  $J=3,3$  Гц, 6H), 2,28-2,13 (м, 3H), 2,12-1,97 (м, 2H), 1,92-1,79 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI)  $m/z$ =508,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1044] Стадия 2b: Получение (2R,4R,6R)-6-(4-((3'-фтор-5'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,5-диметилтиофен-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновой кислоты (34b)

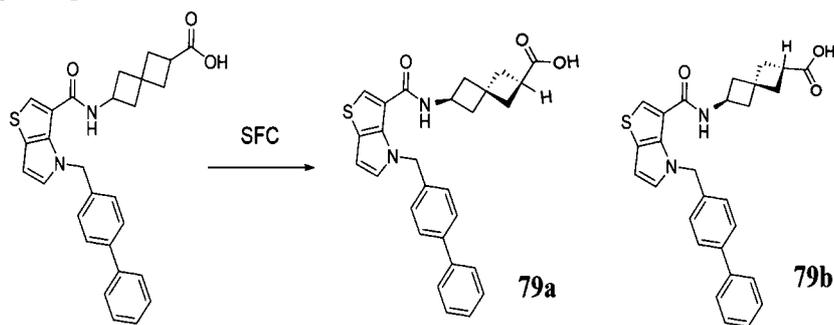
[1045]



[1046] Соединения по примеру 34b (10,0 г, 19,7 ммоль, выход 42,4%) получали в виде твердого вещества не совсем белого цвета с использованием промежуточного соединения 34b' таким же образом, как на стадии 2a.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  12,00 (шир. с, 1H), 8,27 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,54 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 7,17 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 7,06-6,96 (м, 2H), 6,80 (тд,  $J=2,2, 10,9$  Гц, 1H), 4,21-4,09 (м, 1H), 3,89 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,90 (квин,  $J=8,5$  Гц, 1H), 2,39-2,33 (м, 1H), 2,31 (д,  $J=3,3$  Гц, 6H), 2,28-2,13 (м, 3H), 2,11-1,95 (м, 2H), 1,93-1,78 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI)  $m/z$ : 508,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1047] Примеры 79a и 79b: (2S,4S,6S)-6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота (79a) и (2R,4R,6R)-6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-4H-тиено[3,2-b]пиррол-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота (79b)

[1048]



[1049] Соединения по примеру 79 очищали методом сверхкритической флюидной хроматографии (SFC) в следующих условиях.

[1050] Колонка: колонка Daicel ChiralPak IG (250 мм×30 мм, 10 мкм)

[1051] Подвижная фаза: [0,1%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  ЕТОН]; V%/ 50%-50%, 4,4 минут; 70 минут

[1052] Элюат концентрировали и остаток добавляли в дистиллированную воду (10 мл) и подкисляли водным раствором  $\text{HCl}$  (1 М) (рН 1-2). Суспензию фильтровали и белый твердый продукт на фильтре концентрировали для разделения соединения по примеру 79a (171 мг, 356 мкмоль, выход 55,9%, чистота 98,0%) и соединения по примеру 79b (36 мг,

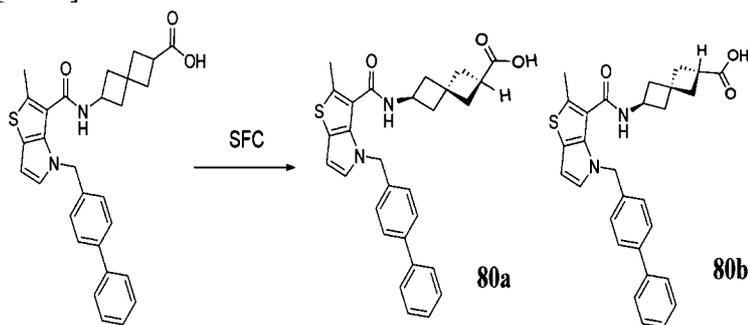
выход 11,7%, чистота 98%), соответственно.

[1053] **Пример 79а:**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  12,71-11,10 (м, 1H), 8,50 (шир. д,  $J=7,60$  Гц, 1H), 7,64-7,56 (м, 3H), 7,54 (д,  $J=8,20$  Гц, 2H), 7,44 (т,  $J=7,60$  Гц, 2H), 7,39-7,29 (м, 2H), 7,15 (д,  $J=8,20$  Гц, 2H), 6,46 (д,  $J=2,80$  Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,23 (секст,  $J=8,20$  Гц, 1H), 2,94 (квин,  $J=8,20$  Гц, 1H), 2,45-2,37 (м, 1H), 2,33-2,19 (м, 3H), 2,16-2,03 (м, 2H), 2,02-1,89 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI)  $m/z$ : 470,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1054] **Пример 79b:**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  12,02 (шир. с, 1H), 8,49 (д,  $J=7,60$  Гц, 1H), 7,63-7,56 (м, 3H), 7,53 (д,  $J=8,20$  Гц, 2H), 7,43 (т,  $J=7,60$  Гц, 2H), 7,36-7,29 (м, 2H), 7,14 (д,  $J=8,20$  Гц, 2H), 6,45 (д,  $J=3,00$  Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,30-4,13 (м, 1H), 2,99-2,90 (м, 1H), 2,44-2,36 (м, 1H), 2,32-2,18 (м, 3H), 2,16-2,02 (м, 2H), 2,01-1,86 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI)  $m/z$ : 471,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1055] **Примеры 80а и 80b: (2S,4S,6S)-6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота (80а) и (2R,4R,6R)-6-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2-метил-4H-тиено[3,2-b]пиррол-3-карбоксамидо)спиро[3,3]гептан-2-карбоновая кислота (80b)**

[1056]



[1057] Соединения по примеру 80 (80,0 г, 165 ммоль, 1,00 эквив.) очищали методом сверхкритической флюидной хроматографии (SFC) в следующих условиях для выделения соединения по примеру 80а (30,0 г, 61,9 ммоль, выход 37,5%) и соединения по примеру 80b (10,0 г, 20,6 ммоль, выход 12,5%) в виде твердого вещества белого цвета и в виде твердого вещества не совсем белого цвета, соответственно.

[1058] Колонка: колонка DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм×50 мм, 10 мкм)

[1059] Подвижная фаза: [Neu-ЕТОН]; В%: 40%-40%, 14,2; 870 минут

[1060] **Пример 80а:**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  11,74-12,27 (м, 1H) 8,43 (д,  $J=7,58$  Гц, 1H) 7,60 (д,  $J=7,58$  Гц, 2H) 7,54 (д,  $J=8,19$  Гц, 2H) 7,45 (т,  $J=7,64$  Гц, 2H) 7,32-7,38 (м, 1H) 7,20 (д,  $J=2,81$  Гц, 1H) 7,16 (д,  $J=8,19$  Гц, 2H) 6,36 (д,  $J=2,81$  Гц, 1H) 5,35 (с, 2H) 4,18-4,29 (м, 1H) 2,86-2,95 (м, 1H) 2,43 (с, 3H) 2,33-2,40 (м, 1H) 2,16-2,31 (м, 3H) 1,96-2,11 (м, 2H) 1,79-1,93 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI)  $m/z=485,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1061] **Пример 80b:**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  11,44-12,66 (м, 1H) 8,42 (д,  $J=7,58$  Гц, 1H) 7,60 (д,  $J=7,46$  Гц, 2H) 7,54 (д,  $J=8,19$  Гц, 2H) 7,45 (т,  $J=7,64$  Гц, 2H) 7,32-7,37 (м, 1H) 7,20 (д,  $J=2,81$  Гц, 1H) 7,13 (д,  $J=8,19$  Гц, 2H) 6,35 (д,  $J=2,93$  Гц, 1H) 5,35 (с, 2H) 4,19-4,29 (м, 1H) 2,90 (квин,  $J=8,47$  Гц, 1H) 2,43 (с, 3H) 2,34-2,39 (м, 1H) 2,17-2,28 (м, 3H) 1,96-2,10 (м, 2H) 1,79-1,91 (м, 2H). ЖХ/МС (ESI)  $m/z=485,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1062]

[1063] **[Экспериментальный пример: оценка ингибирующей активности в отношении EP2 и/или EP4]**

[1064] **1. Анализ hEP2 cAMP**

[1065] Анализ (GM: MEM (Gibco™, 11095080)/10% HI FBS (Gibco™, 10082147)/1% пенициллин/стрептомицин). Перед экспериментом ростовую среду удаляли и добавляли голодную среду (HBSS (Gibco™, 14025076)/10% GM). После этого клетки инкубировали в течение 4 часов. Клетки HEK293, несущие hEP2, отделяли от чашки для культивирования с помощью неферментативного буфера для диссоциации клеток (Gibco™, 15040066). Клетки ресуспендировали в буфере для анализа (AB: HBSS, 0,1% стабилизатор BSA, 0,5 мм IBMX, 5 мм HEPES).

[1066] 1,000 клеток в 5 мкл AB высевали на лунку в 384-луночный планшет (Corning®, 3570) и готовили исходные растворы исследуемых соединений в концентрации 1 мМ в ДМСО и серийно разбавляли в ДМСО до концентрации, необходимой для кривой ингибирования доза-ответ (диапазон исследуемых концентраций 10 мкМ-0,001 нМ). PGE<sub>2</sub> (Sigma, P0409, исходный раствор: 1 мкМ) использовали в качестве агониста в конечной концентрации 400 пМ, соответствующей EC<sub>50-80</sub>. 2,5 мкл разведенного соединения и 2,5 мкл PGE<sub>2</sub> (конечная концентрация 400 пМ) переносили на планшет для анализа, а затем планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 12 минут.

[1067] Добавляли по 5 мкл каждого донора (трассер Eu-cAMP) и акцептора (ULight-анти-cAMP), и планшет инкубировали в темноте в течение 1 часа при комнатной температуре, а затем использовали многорежимный считыватель микропланшетов Varioskan LUX для получения результата (возбуждение: 334 нм, эмиссия: 615 и 665 нм). Полученное значение флуоресценции FRET (665 нм/615 нм \* 10000) преобразовывали и затем рассчитывали как процент cAMP относительно контрольного значения ДМСО. Значения и кривые IC<sub>50</sub> были созданы с помощью программного обеспечения GraphPad Prism с использованием логарифма (ингибитор) в зависимости от наклона переменной реакции (4 параметра), и в качестве результата эксперимента была принята медиана нескольких экспериментов.

[1068] **2. Анализ hEP4 cAMP**

[1069] Клетки HEK293, сверхэкспрессирующие hEP4, культивировали в питательной среде (GM: MEM (Gibco™, 11095080)/10% HI FBS (Gibco™, 10082147)/1% пенициллин/стрептомицин). Перед экспериментом ростовую среду удаляли и добавляли голодную среду (HBSS (Gibco™, 14025076)/10% GM). После этого клетки инкубировали в течение 4 часов. Клетки HEK293, несущие hEP4, отделяли от чашки для культивирования с помощью неферментативного буфера для диссоциации клеток (Gibco™, 15040066). Клетки ресуспендировали в буфере для анализа (AB: HBSS, 0,1% стабилизатор BSA, 0,5 мм IBMX, 5 мм HEPES).

[1070] 1000 клеток в 5 мкл AB высевали на лунку в 384-луночный планшет (Corning®, 3570) и готовили исходные растворы исследуемых соединений в концентрации

1 мМ в ДМСО и серийно разбавляли в ДМСО до концентрации, необходимой для кривая ингибирования доза-ответ (диапазон исследуемых концентраций 10 мкМ-0,001 нМ). PGE<sub>2</sub> (Sigma, P0409, исходный раствор: 100 мкМ) использовали в качестве агониста в конечной концентрации 20 нМ, соответствующей EC<sub>50-80</sub>. 2,5 мкл разведенного соединения и 2,5 мкл PGE<sub>2</sub> (конечная концентрация 20 нМ) переносили на планшет для анализа, а затем планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 18,5 минут.

[1071] Добавляли по 5 мкл каждого донора (трассер Eu-cAMP) и акцептора (ULight-анти-cAMP), и планшет инкубировали в темноте в течение 1 часа при комнатной температуре, а затем для получения результатов использовали многорежимный считыватель микропланшетов Varioskan LUX (возбуждение: 334 нм, эмиссия: 615 и 665 нм). Полученное значение флуоресценции FRET (665 нм/615 нм\*10000) преобразовывали и затем рассчитывали как процент cAMP по сравнению с контрольным значением ДМСО. Значения и кривые IC<sub>50</sub> были созданы с помощью программного обеспечения GraphPad Prism с использованием логарифма (ингибитор) в зависимости от наклона переменной отклика (4 параметра), и в качестве результата эксперимента была взята медиана нескольких экспериментов.

### [1072] 3. Экспериментальные результаты

[1073] Ингибирующую активность соединений из примеров 1-113 в отношении EP<sub>2</sub> и EP<sub>4</sub>, определяли описанным выше экспериментальным методом, оценивали на основании критериев, приведенных в таблице 11 ниже, и результаты представлены в таблице 12.

[1074] [Таблица 21]

[1075]

Диапазон IC <sub>50</sub>	≤500 нМ	500 нМ < IC <sub>50</sub> ≤ 5000 нМ	5000 нМ < IC <sub>50</sub> ≤ 10000	>10000 нМ
Класс	A	B	C	D

[1076] [Таблица 22]

[1077]

Пример	IC <sub>50</sub> (нМ)	
	EP2 cAMP	EP4 cAMP
<b>1</b>	B	A
<b>1a</b>	D	D
<b>1b</b>	B	A
<b>2</b>	D	D
<b>3</b>	D	C
<b>4</b>	D	D
<b>5</b>	D	C
<b>6</b>	D	D

7	B	A
8	D	B
9	D	D
10	D	B
11	D	A
12	D	D
13	B	B
14	B	B
15	A	A
16	D	B
17	C	A
18	B	B
19	B	A
20	B	A
21	D	D
22	B	B
23	D	D
24	D	B
25	D	C
26	D	B
27	D	B
28	B	A
29	B	A
30	D	A

[1078] [Таблица 23]

[1079]

Пример	IC <sub>50</sub> (нМ)	
	EP2 cAMP	EP4 cAMP
31	C	A
32	D	B
33	B	A
34	B	A
34a	C	B
34b	A	A

35	D	C
36	C	A
37	D	C
38	D	B
39	D	B
40	C	A
41	B	A
42	D	B
43	B	A
44	B	A
45	B	A
46	B	B
47	D	B
48	D	A
49	D	D
50	D	A
51	B	A
52	C	A
53	B	A
54	B	A
55	B	A
56	D	C
57	B	A
58	B	A
59	D	B
60	C	A

[1080] [Таблица 24]

[1081]

Пример	IC <sub>50</sub> (нМ)	
	EP2 cAMP	EP4 cAMP
61	D	B
62	B	A
63	A	A
64	D	B

<b>65</b>	D	B
<b>66</b>	D	B
<b>67</b>	D	C
<b>68</b>	D	D
<b>69</b>	B	A
<b>70</b>	C	A
<b>71</b>	B	A
<b>72</b>	D	D
<b>73</b>	D	D
<b>74</b>	D	D
<b>75</b>	D	D
<b>76</b>	D	B
<b>77</b>	D	D
<b>78</b>	D	C
<b>79</b>	A	A
<b>79a</b>	B	B
<b>79b</b>	A	A
<b>80</b>	B	A
<b>80a</b>	B	D
<b>80b</b>	B	A
<b>81</b>	B	D
<b>82</b>	B	A
<b>83</b>	B	D
<b>84</b>	D	D
<b>85</b>	A	A
<b>86</b>	A	A
<b>87</b>	D	D
<b>88</b>	B	C
<b>89</b>	A	A
<b>90</b>	B	B

[1082] [Таблица 25]

[1083]

<b>Пример</b>	<b>IC<sub>50</sub> (нМ)</b>	
	<b>EP2 cAMP</b>	<b>EP4 cAMP</b>

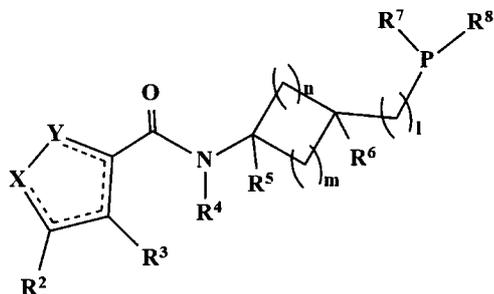
<b>91</b>	D	D
<b>92</b>	A	A
<b>93</b>	C	B
<b>94</b>	B	A
<b>95</b>	B	A
<b>96</b>	D	B
<b>97</b>	A	A
<b>98</b>	D	B
<b>99</b>	D	A
<b>100</b>	B	A
<b>101</b>	B	A
<b>102</b>	D	A
<b>103</b>	D	A
<b>104</b>	C	A
<b>105</b>	B	A
<b>106</b>	C	A
<b>107</b>	D	B
<b>108</b>	B	A
<b>109</b>	B	A
<b>110</b>	A	A
<b>111</b>	D	A
<b>112</b>	D	B
<b>113</b>	B	A

[1084]Как показано в таблице 12 выше, соединения примеров 1-113 проявляли превосходную ингибирующую активность в отношении EP<sub>2</sub> и EP<sub>4</sub>.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I или а его сольват, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль:

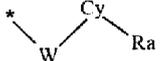
[Формула I]



где

один из X и Y представляет собой S и другой представляет собой CR<sup>1</sup>, и  обозначает собой прямую связь или двойную связь, где две связи являются двойными связями;

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> выбраны из группы, включающей водород, галоген, гидроксид, циано, амино, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкил и C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, где указанные C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, каждый, независимо, могут быть, необязательно, замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксид, циано или амино, и указанные C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкил и C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, каждый, независимо, могут быть, необязательно, замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксид, циано, амино, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкокси; и

R<sup>3</sup> представляет собой ; или

R<sup>1</sup> выбран из группы, включающей водород, галоген, гидроксид, циано, амино, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкил и C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, где указанные C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, каждый, независимо, могут быть, необязательно, замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксид, циано или амино, и указанные C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкил и C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, каждый, независимо, могут быть, необязательно, замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксид, циано, амино, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкокси; и

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют

, где  связан с атомом азота в  и либо один, либо оба атома углерода в , необязательно, могут быть замещены галогеном, гидроксидом, циано, C<sub>1</sub>-

$C_6$  алкилом,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_1-C_6$  галогеналкилом или  $C_1-C_6$  галогеналкокси;

W представляет собой  $-(CH_2)_0-$ ,  $-(CH_2)_0-C\equiv C-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NH-$  или  $-N(C_1-C_6$  алкил)-, где Н в указанных  $CH_2$ , необязательно, может быть заменен одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксид, циано,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_1-C_6$  галогеналкил или  $C_1-C_6$  галогеналкокси;

$S_u$  выбран из группы, включающей  $C_6-C_{14}$  арил, 4-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил,  $C_3-C_8$  циклоалкил и  $C_3-C_8$  циклоалкенил, и, необязательно, может быть замещен одним или несколькими  $R'$ ;

$R_a$  представляет собой водород, галоген, гидроксид, циано, амино,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  алкокси,  $-NH-(C_1-C_6$  алкил),  $-N(C_1-C_6$  алкил) $_2$ , оксо или  $-V-Su_2$ , где указанные  $C_1-C_6$  алкил и  $C_1-C_6$  алкокси, необязательно, могут быть замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксид, циано или амино,

где V отсутствует или представляет собой  $-NH-$ ,  $-NHCH_2-$ ,  $-NHCH_3-$ ,  $-CONH-$ ,  $-NHCO-$ ,  $-NHSO_2-$ ,  $-S-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-OCH_2-$  или  $-O-$ ,

$S_{u2}$  выбран из группы, включающей  $C_6-C_{14}$  арил, 4-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил,  $C_3-C_8$  циклоалкил и  $C_3-C_8$  циклоалкенил, и, необязательно, может быть замещен одним или несколькими  $R''$ ;

$R'$ , каждый, независимо, выбран из группы, включающей галоген, гидроксид, циано, амино, оксо,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  алкокси,  $-NH-(C_1-C_6$  алкил) и  $-N(C_1-C_6$  алкил) $_2$ , где указанные  $C_1-C_6$  алкил и  $C_1-C_6$  алкокси, необязательно, могут быть замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксид, циано или амино;

$R''$  выбран из группы, включающей галоген, гидроксид, циано, амино, оксо,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  алкокси,  $-S-(C_1-C_6$  алкил),  $-SO_2-(C_1-C_6$  алкил),  $-CO-(C_1-C_6$  алкил),  $-C(O)H$ ,  $-COO-(C_1-C_6$  алкил),  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONH-(C_1-C_6$  алкил),  $-CON(C_1-C_6$  алкил) $_2$ ,  $-(CH_2)_p-$   $NH_2$ ,  $-(CH_2)_p-NH-(C_1-C_6$  алкил),  $-(CH_2)_p-N(C_1-C_6$  алкил) $_2$ ,  $-(CH_2)_p-NH-CO-(C_1-C_6$  алкил),  $-(CH_2)_p-NH-COO-(C_1-C_6$  алкил),  $-(CH_2)_p-OH$ , 3-7-членный гетероциклоалкил,  $C_3-C_8$  циклоалкил и  $-(CH_2)_p-(C_3-C_8$  циклоалкил), где указанные  $C_1-C_6$  алкил и  $C_1-C_6$  алкокси, необязательно, могут быть замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксид, циано или амино, и указанные 3-7-членный гетероциклоалкил и  $C_3-C_8$  циклоалкил, необязательно, могут быть замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксид, циано, оксо или амино;

$R^4$  представляет собой водород, или  $C_1-C_6$  алкил;

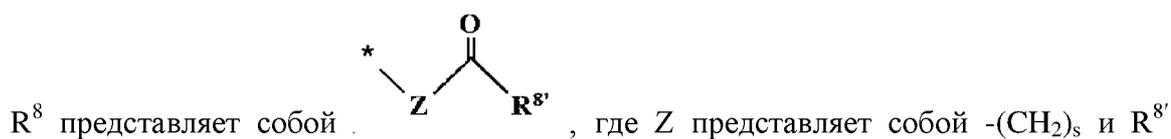
$R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$ , каждый, имеет следующие определения:

(i)  $R^5$  и  $R^6$  представляют собой H и  $R^7$  отсутствует,

(ii)  $R^5$  и  $R^6$  вместе представляют  $-(CH_2)_q-$ , и  $R^7$  отсутствует, или

(iii)  $R^5$  представляет собой H, и  $R^6$  и  $R^7$  вместе представляют  $-(CH_2)_r-$ ; и

P отсутствует или представляет собой  $-CH_2-$ , при условии, что, если  $R^7$  отсутствует, тогда P тоже отсутствует;



представляет собой водород, гидроксид,  $C_1$ - $C_6$  алкил или  $C_1$ - $C_6$  алкокси;

l, m и n, каждый, независимо, обозначают целое число от 0 до 2, где по меньшей мере один из m и n не обозначает 0, и, если P и  $R^7$  отсутствуют, тогда l обозначает 0;

o и p, каждый, независимо, обозначают целое число от 0 до 3;

q и r, каждый, независимо, обозначают целое число 1 или 2; и

s обозначает целое число от 0 до 3.

2. Соединение формулы I или его сольват, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п.1, где

$R^1$  представляет собой водород, галоген, гидроксид, циано, amino,  $C_1$ - $C_3$  алкил,  $C_1$ - $C_3$  алкокси,  $\text{---NH---}(C_1\text{---}C_3 \text{ алкил})$  или  $\text{---N}(C_1\text{---}C_3 \text{ алкил})_2$ , где указанные  $C_1$ - $C_3$  алкил и  $C_1$ - $C_3$  алкокси, каждый, независимо, могут быть, необязательно, замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксид, циано или amino; и

$R^2$  представляет собой водород, галоген, гидроксид,  $C_1$ - $C_3$  алкил,  $C_1$ - $C_3$  алкокси,  $C_1$ - $C_3$  галогеналкил,  $C_1$ - $C_3$  галогеналкокси,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил или фенил, где указанные  $C_1$ - $C_3$  алкил и  $C_1$ - $C_3$  алкокси, каждый, независимо, могут быть, необязательно, замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксид, циано или amino.

3. Соединение формулы I или его сольват, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п.1, где

$Su$  выбран из группы, включающей  $C_6$ - $C_{10}$  арил, 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, и 4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, и, необязательно, может быть замещен одним или несколькими  $R'$ ;

$Su_2$  выбран из группы, включающей  $C_6$ - $C_{10}$  арил, 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, 4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкил и  $C_3$ - $C_8$  циклоалкенил, и, необязательно, может быть замещен одним или несколькими  $R''$ ;

$R'$  представляет собой галоген, гидроксид, циано, amino, оксо,  $C_1$ - $C_3$  алкил,  $C_1$ - $C_3$  галогеналкил,  $C_1$ - $C_3$  алкокси,  $C_1$ - $C_3$  галогеналкокси,  $\text{---NH---}(C_1\text{---}C_3 \text{ алкил})$  или  $\text{---N}(C_1\text{---}C_3 \text{ алкил})_2$ ; и

$R''$  выбран из группы, включающей галоген, гидроксид, циано, amino, оксо,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  алкокси,  $\text{---S---}(C_1\text{---}C_6 \text{ алкил})$ ,  $\text{---SO}_2\text{---}(C_1\text{---}C_6 \text{ алкил})$ ,  $\text{---COO---}(C_1\text{---}C_6 \text{ алкил})$ ,  $\text{---COOH}$ ,  $\text{---CONH}_2$ ,  $\text{---(CH}_2)_p\text{---NH}_2$ ,  $\text{---(CH}_2)_p\text{---NH---}(C_1\text{---}C_6 \text{ алкил})$ ,  $\text{---(CH}_2)_p\text{---N}(C_1\text{---}C_6 \text{ алкил})_2$ ,  $\text{---(CH}_2)_p\text{---NH---COO---}(C_1\text{---}C_6 \text{ алкил})$ ,  $\text{---(CH}_2)_p\text{---OH}$ , 3-5-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из N, O и S,  $C_3$ - $C_5$  циклоалкил и  $\text{---(CH}_2)_p\text{---}(C_3\text{---}C_5 \text{ циклоалкил})$ , где указанные  $C_1$ - $C_6$  алкил и  $C_1$ - $C_6$  алкокси, необязательно, могут быть замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксид, циано или amino, и указанные 3-5-членный

гетероциклоалкил и  $C_3$ - $C_5$  циклоалкил, необязательно, могут быть замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксигруппа, циано, оксо или амино.

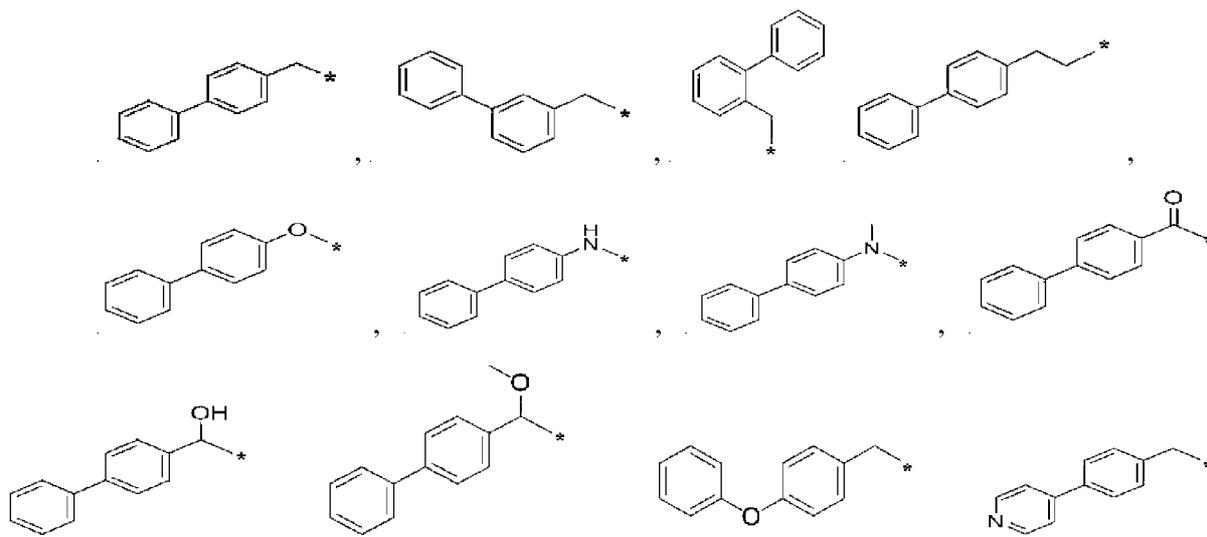
4. Соединение формулы I или его сольват, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п.3, где

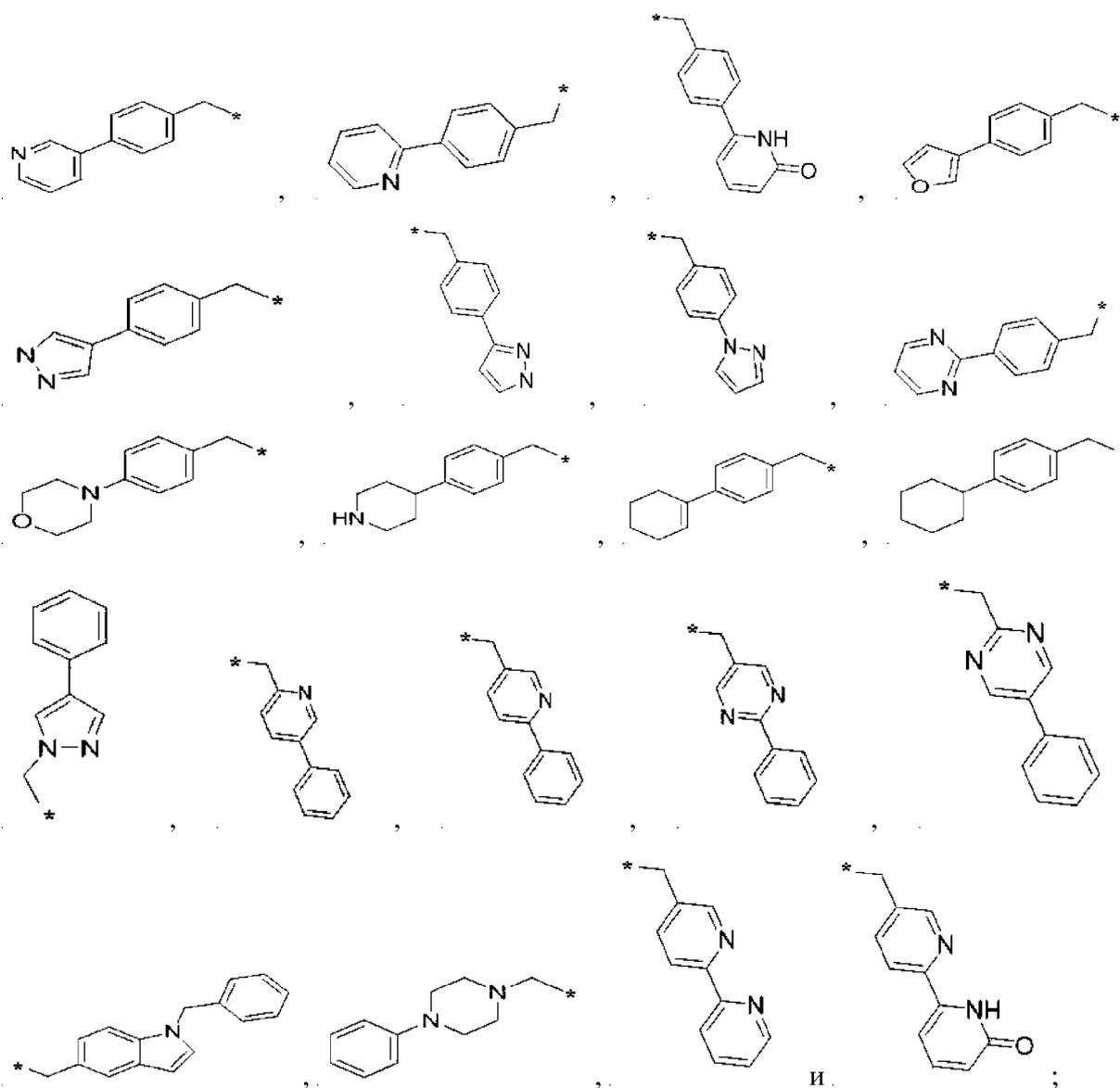
$Su$  представляет собой фенил; гетероарил, выбранный из пирролила, фурила, тиофенила, пиразолила, имидазолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, триазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, индолила, бензимидазолила, бензофурила, бензотиазолила, хинолинил и изохинолинил; или гетероциклоалкил, выбранный из азетидинила, оксетанила, пирролидинила, тетрагидрофурила, пиразолидинила, имидазолидинила, тиазолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, пиперидинила, пиперазинила и морфолинила; и

$Su_2$  представляет собой фенил; гетероарил, выбранный из пирролила, фурила, тиофенила, пиразолила, имидазолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, триазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, индолила, бензимидазолила, бензофурила, бензотиазолила, хинолинил и изохинолинил; гетероциклоалкил, выбранный из азетидинила, оксетанила, пирролидинила, тетрагидрофурила, пиразолидинила, имидазолидинила, тиазолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, пиперидинила, пиперазинила и морфолинила; циклобутила, циклопентила, циклогексила или циклогептила; или циклобутенила, циклопентенила, циклогексенила или циклогептенила.

5. Соединение формулы I или его сольват, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п.1, где

$R_a$  представляет собой  $-V-Su_2$ , и  $\begin{matrix} * & & Su \\ & \diagdown & / \\ & W & \\ & / & \diagdown \\ Ra & & \end{matrix}$  имеет структуру, выбранную из:





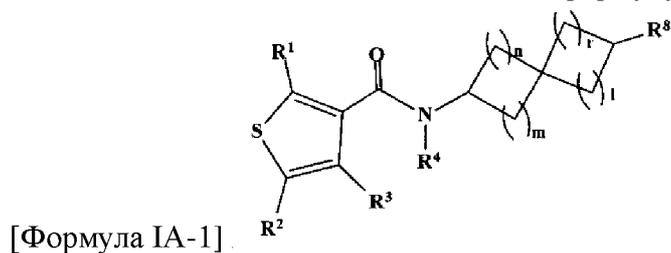
где  $S_1$  и  $S_2$ , каждый, необязательно, могут быть замещены  $R'$  и  $R''$ .

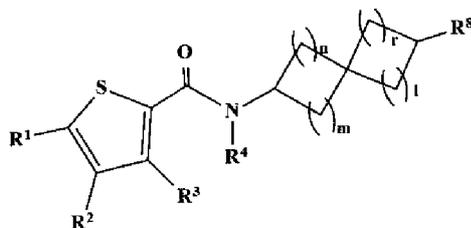
6. Соединение формулы I или его сольват, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п.1, где

$R^8$  представляет собой  $\text{---}Z\text{---}C(=O)R^{8'}$ , где  $Z$  представляет собой  $-(CH_2)_s$  и  $R^{8'}$  представляет собой гидроксильную или  $C_1$ - $C_6$  алкокси; и

$s$  обозначает целое число 0 или 1.

7. Соединение формулы I или его сольват, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п.1, где соединение имеет формулу IA-1 или IA-2:

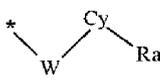




[Формула IA-2]

где

$R^1$  и  $R^2$  выбраны из группы, включающей водород, галоген, гидроксид, циано, амино,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  алкокси,  $-NH-(C_1-C_6)$  алкил,  $-N(C_1-C_6)$  алкил) $_2$ ,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкил и  $C_6$ - $C_{10}$  арил, где указанные  $C_1$ - $C_6$  алкил и  $C_1$ - $C_6$  алкокси, каждый, независимо, могут быть, необязательно, замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксид, циано или амино, и указанные  $C_3$ - $C_8$  циклоалкил и  $C_6$ - $C_{10}$  арил, каждый, независимо, могут быть, необязательно, замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксид, циано, амино, оксо,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$  алкокси или  $C_1$ - $C_6$  галогеналкокси;

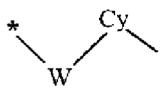
$R^3$  представляет собой  ; и

$W$ ,  $Cy$ ,  $Ra$ ,  $R^4$ ,  $R^8$ ,  $n$ ,  $m$ ,  $l$  и  $1$  определены в п.1.

8. Соединение формулы I или его сольват, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п.7, где

$R^1$  представляет собой водород, галоген, гидроксид, циано, амино,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  алкокси,  $-NH-(C_1-C_6)$  алкил) или  $-N(C_1-C_6)$  алкил) $_2$ , где указанные  $C_1$ - $C_6$  алкил и  $C_1$ - $C_6$  алкокси, каждый, независимо, могут быть, необязательно, замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксид, циано или амино;

$R^2$  представляет собой водород, галоген, гидроксид,  $C_1$ - $C_3$  алкил,  $C_1$ - $C_3$  алкокси,  $C_1$ - $C_3$  галогеналкил,  $C_1$ - $C_3$  галогеналкокси,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил или фенил, где указанные  $C_1$ - $C_3$  алкил и  $C_1$ - $C_3$  алкокси, каждый, независимо, могут быть, необязательно, замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксид, циано или амино;

$R^3$  представляет собой  ;

$W$  представляет собой  $-(CH_2)_0-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-O-$ ,  $-NH-$  или  $-N(C_1-C_6)$  алкил)-, где  $H$  в указанных  $CH_2$ , необязательно, может быть заменен одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксид или  $C_1$ - $C_6$  алкокси;

$Cy$  выбран из группы, включающей  $C_6$ - $C_{10}$  арил, 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из  $N$ ,  $O$  и  $S$ , и 4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из  $N$ ,  $O$  и  $S$ , и, необязательно, может быть замещен одним или несколькими  $R'$ ;

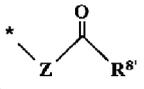
$Ra$  представляет собой водород, галоген,  $C_1$ - $C_3$  алкил,  $C_1$ - $C_3$  галогеналкил или  $-V-Cy_2$ , где  $V$  отсутствует или представляет собой  $-NH-$ ,  $-NHCH_2-$ ,  $-NHCH_3-$ ,  $-S-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-OCH_2-$  или  $-O-$ , и  $Cy_2$  выбран из группы, включающей  $C_6$ - $C_{10}$  арил, 5-10-членный

гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, 4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкил и C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкенил, и, необязательно, может быть замещен одним или несколькими R'',

R' представляет собой галоген, гидроксид, циано, амино, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкокси, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил) или -N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил)<sub>2</sub>;

R'' выбран из группы, включающей галоген, гидроксид, циано, амино, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), -COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OH, 3-5-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из N, O и S, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> циклоалкил и -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> циклоалкил), где указанные C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, необязательно, могут быть замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксид, циано или амино, и указанные 3-5-членный гетероциклоалкил и C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> циклоалкил, необязательно, могут быть замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксид, циано, оксо или амино;

R<sup>4</sup> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил;

R<sup>8</sup> представляет собой , где Z представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub> и R<sup>8'</sup> представляет собой гидроксид или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси;

l, m, n и r, каждый, независимо, обозначают целое число 1 или 2;

o и p, каждый, обозначают целое число 0, 1 или 2; и

s обозначает целое число 0 или 1.

9. Соединение формулы I или его сольват, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п.8, где

R<sup>1</sup> представляет собой водород, галоген, гидроксид, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкил или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкокси;

R<sup>2</sup> представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкил, циклопропил, циклобутил, или фенил;

Su представляет собой фенил, 5-10-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 атома азота, или 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 атома азота, и, необязательно, может быть замещен одним или несколькими R';

R<sub>a</sub> представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкил или -V-Su<sub>2</sub>, где V отсутствует или представляет собой -CH<sub>2</sub>- или -O-, и Su<sub>2</sub> выбран из группы, включающей фенил, 5-10-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из N или O, 4- или 7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из N или O, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкил и C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкенил, и, необязательно, может быть замещен одним или несколькими R'';

R' представляет собой галоген, амино, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкил; и

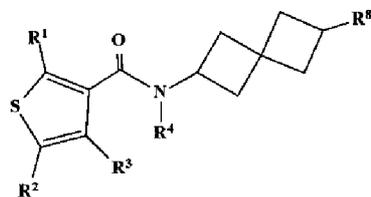
R'' выбран из группы, включающей галоген, гидроксид, циано, амино, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкокси, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), -COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OH; азетидинил или оксетанил, необязательно замещенный гидроксид или оксо; и циклопропил или циклопропилметил, необязательно замещенный гидроксид или оксо.

10. Соединение формулы I или его сольват, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п.9, где

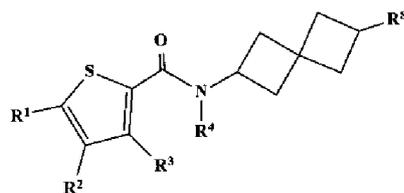
Su представляет собой фенил, пиразолил или пиперазинил; и

Su<sub>2</sub> представляет собой фенил, фуранил, пиразолил, пиридинил, морфолинил, пиперидинил, циклогексил или циклогексенил.

11. Соединение формулы I или его сольват, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п.7, где соединение имеет формулу IA-3 или IA-4:



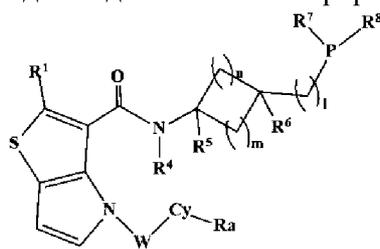
[Формула IA-3].



[Формула IA-4].

где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>8</sup> определены в п.7.

12. Соединение формулы I или его сольват, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п.1, где соединение имеет формулу IB-1:



[Формула IB-1].

где

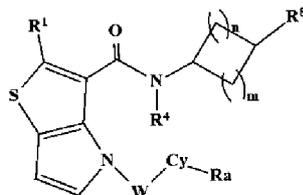
R<sup>1</sup> выбран из группы, включающей водород, галоген, гидроксид, циано, амино, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкил и C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, где указанные C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, каждый, независимо, могут быть, необязательно, замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксид, циано или амино, и указанные C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкил и C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, каждый, независимо, могут быть, необязательно, замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксид, циано, амино, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

галогеналкокси;

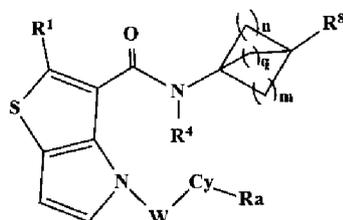
один или оба атома углерода в , необязательно, могут быть замещены галогеном, гидроксигруппой, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкокси; и

W, Cy, R<sub>a</sub>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, P, n, m и l определены в п.1.

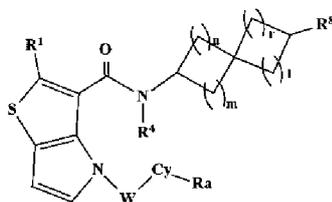
13. Соединение формулы I или его сольват, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п.12, где соединение имеет формулу IB-2, IB-3 или IB-4:



[Формула IB-2]



[Формула IB-3]



[Формула IB-4]

где

R<sup>1</sup> представляет собой водород, галоген, гидроксигруппу, циано, амино, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил) или -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>, где указанные C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, каждый, независимо, могут быть, необязательно, замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксигруппа, циано или амино;

один или оба атома углерода в , необязательно, могут быть замещены галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкилом;

W представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>- или -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-C≡C-, где Н в указанных CH<sub>2</sub>, необязательно, может быть заменен одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксигруппа или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси;

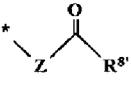
Cy выбран из группы, включающей C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, и 4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, и, необязательно, может быть замещен одним или несколькими R<sup>1</sup>;

$R_a$  представляет собой водород, галоген,  $C_1-C_3$  алкил,  $C_1-C_3$  галогеналкил или  $-V-Cy_2$ , где  $V$  отсутствует или представляет собой  $-NH-$ ,  $-NHCH_2-$ ,  $-NHCH_3-$ ,  $-S-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-OCH_2-$  или  $-O-$ , и  $Cy_2$  выбран из группы, включающей  $C_6-C_{10}$  арил, 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, 4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S,  $C_3-C_8$  циклоалкил и  $C_3-C_8$  циклоалкенил, и, необязательно, может быть замещен одним или несколькими  $R''$ ;

$R'$  представляет собой галоген, гидроксид, циано, амино, оксо,  $C_1-C_3$  алкил,  $C_1-C_3$  галогеналкил,  $C_1-C_3$  алкокси,  $C_1-C_3$  галогеналкокси,  $-NH-(C_1-C_3$  алкил) или  $-N(C_1-C_3$  алкил) $_2$ ;

$R''$  выбран из группы, включающей галоген, гидроксид, циано, амино, оксо,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  алкокси,  $-S-(C_1-C_6$  алкил),  $-SO_2-(C_1-C_6$  алкил),  $-COO-(C_1-C_6$  алкил),  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-(CH_2)_p-NH_2$ ,  $-(CH_2)_p-NH-(C_1-C_6$  алкил),  $-(CH_2)_p-N(C_1-C_6$  алкил) $_2$ ,  $-(CH_2)_p-NH-COO-(C_1-C_6$  алкил),  $-(CH_2)_p-OH$ , 3-5-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из N, O и S,  $C_3-C_5$  циклоалкил и  $-(CH_2)_p-(C_3-C_5$  циклоалкил), где указанные  $C_1-C_6$  алкил и  $C_1-C_6$  алкокси, необязательно, могут быть замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксид, циано или амино, и указанные 3-5-членный гетероциклоалкил и  $C_3-C_5$  циклоалкил, необязательно, могут быть замещены одним или несколькими из следующих: галоген, гидроксид, циано, оксо или амино;

$R^4$  представляет собой водород или  $C_1-C_3$  алкил;

$R^8$  представляет собой , где  $Z$  представляет собой  $-(CH_2)_s$  и  $R^{8'}$  представляет собой гидроксид или  $C_1-C_6$  алкокси,

$l$ ,  $m$  и  $n$ , каждый, независимо, обозначают целое число 1 или 2;

$o$  и  $p$ , каждый, независимо, обозначают целое число от 0 до 2;

$q$  и  $r$ , каждый, независимо, обозначают целое число 1 или 2; и

$s$  обозначает целое число 0 или 1.

14. Соединение формулы I или его сольват, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п.13, где

$R^1$  представляет собой водород, галоген, гидроксид,  $C_1-C_3$  алкил,  $C_1-C_3$  алкокси,  $C_1-C_3$  галогеналкил или  $C_1-C_3$  галогеналкокси;

один или оба атома углерода в , необязательно, могут быть замещены галогеном,  $C_1-C_3$  алкилом или  $C_1-C_3$  галогеналкилом;

$Su$  представляет собой фенил или 5-10-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 атома азота;

$R_a$  представляет собой водород, галоген,  $C_1-C_3$  алкил,  $C_1-C_3$  галогеналкил или  $-V-Cy_2$ , где  $V$  отсутствует или представляет собой  $-CH_2-$  и  $Cy_2$  представляет собой фенил или 5-10-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 атома азота;

R' представляет собой галоген, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> галогеналкил; и

R'' представляет собой галоген, гидроксид, циано, amino, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкокси, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>; азетидинил или оксетанил, необязательно замещенный гидроксид или оксо; циклопропил или циклопропилметил, необязательно замещенный гидроксид или оксо.

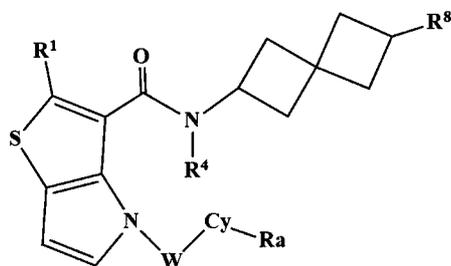
15. Соединение формулы I или его сольват, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п.14, где

Cy выбран из группы, включающей фенил, пиридинил, пиримидинил и индолил; и

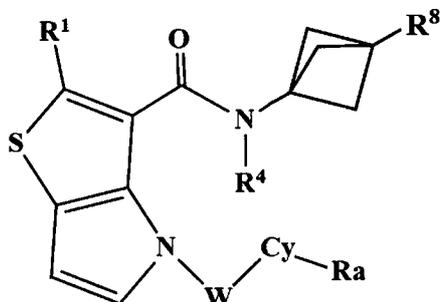
Cy<sub>2</sub> выбран из группы, включающей фенил, пиразолил, пиридинил и пиримидинил.

16. Соединение формулы I или его сольват, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п.12, где соединение имеет формулу IB-5, IB-6, IB-7 или IB-8:

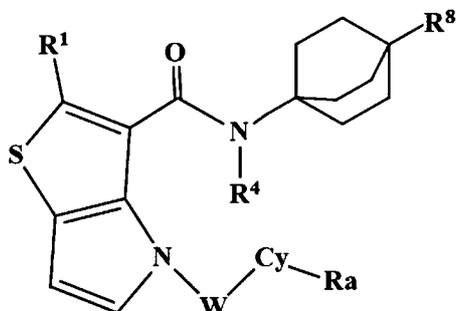
[Формула IB-5]



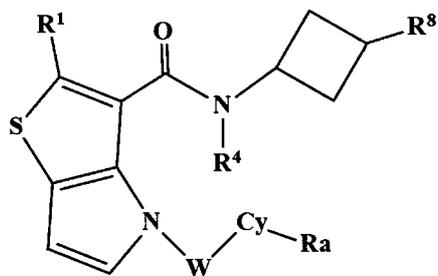
[Формула IB-6]



[Формула IB-7]

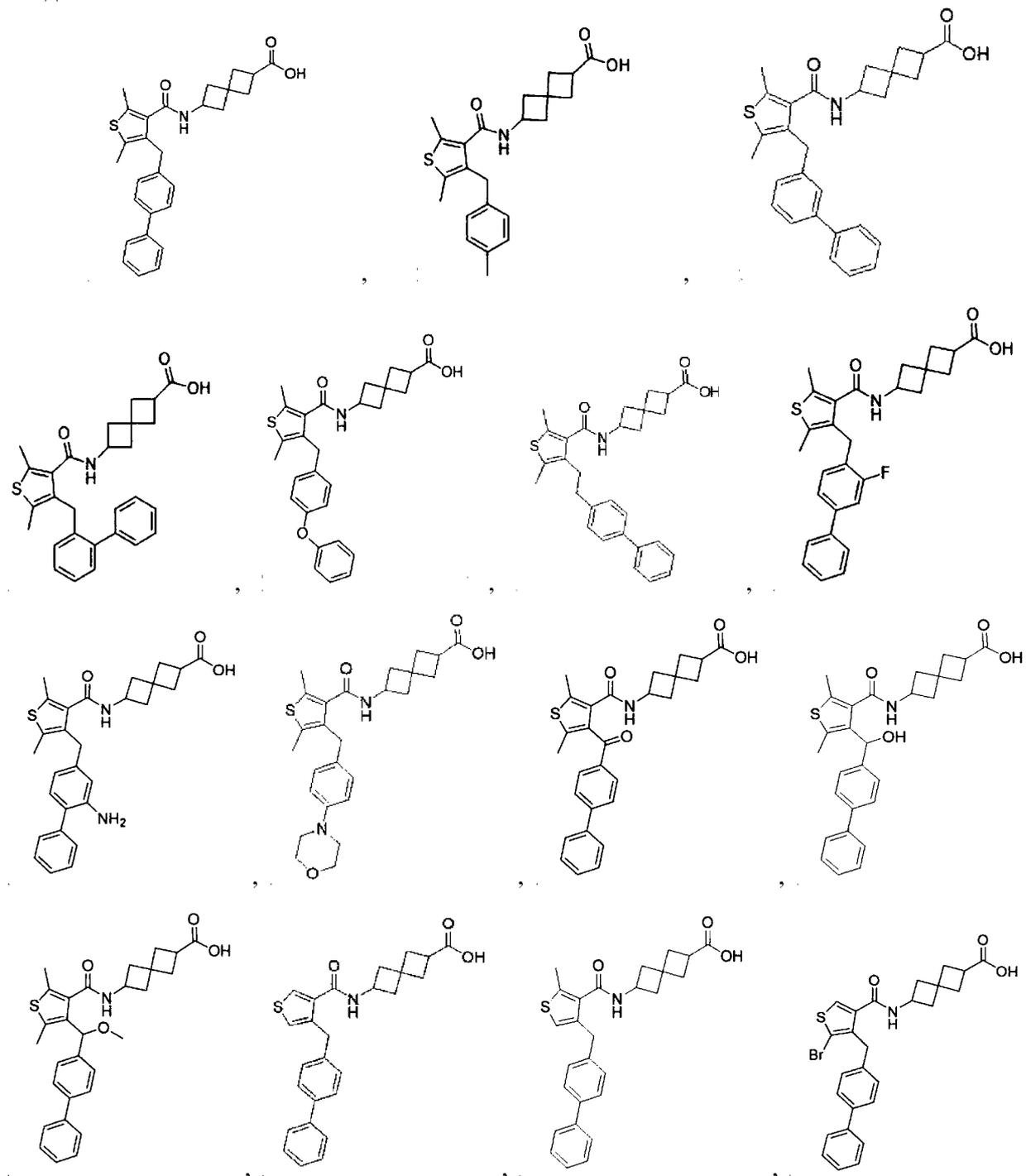


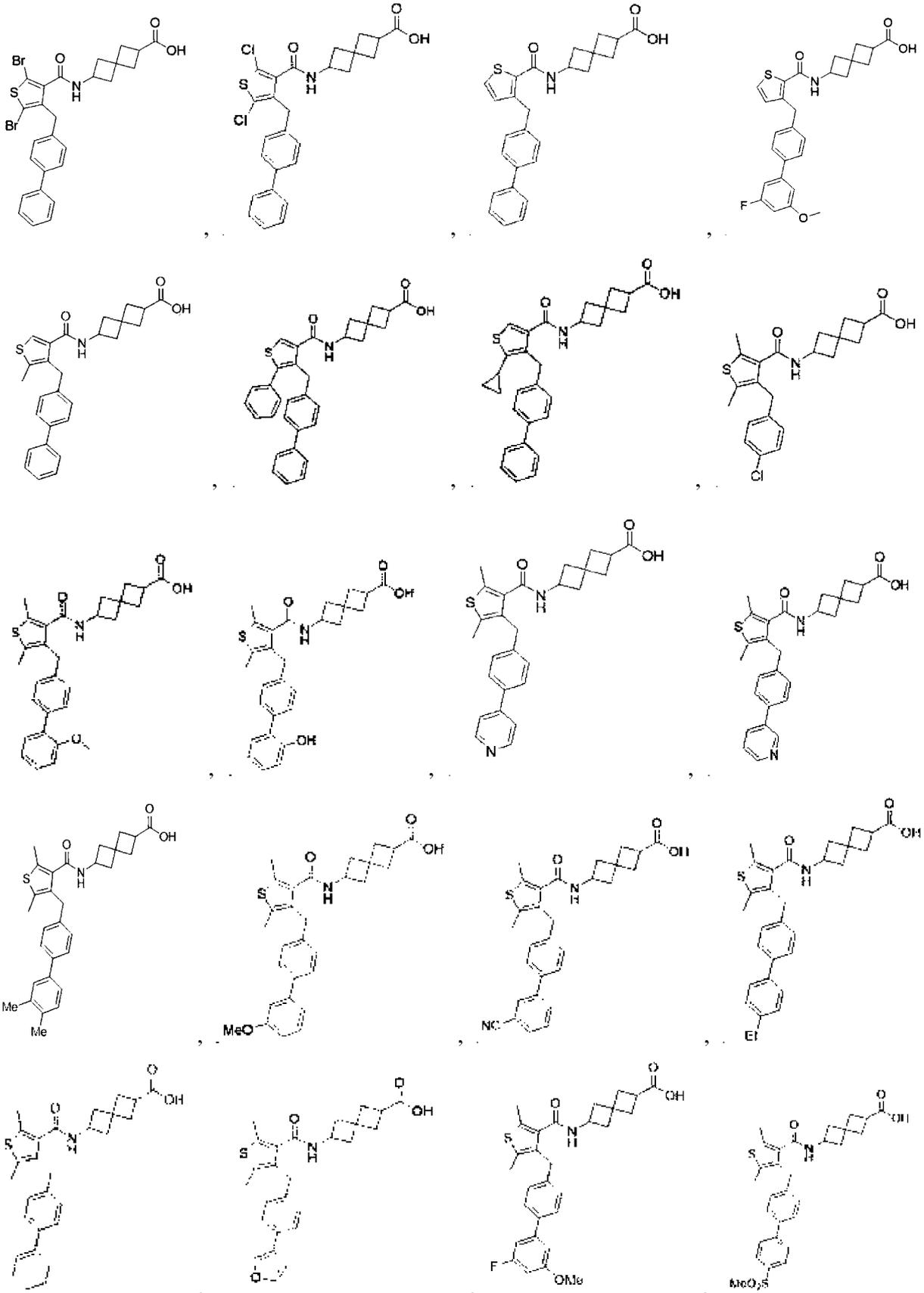
[Формула IB-8]



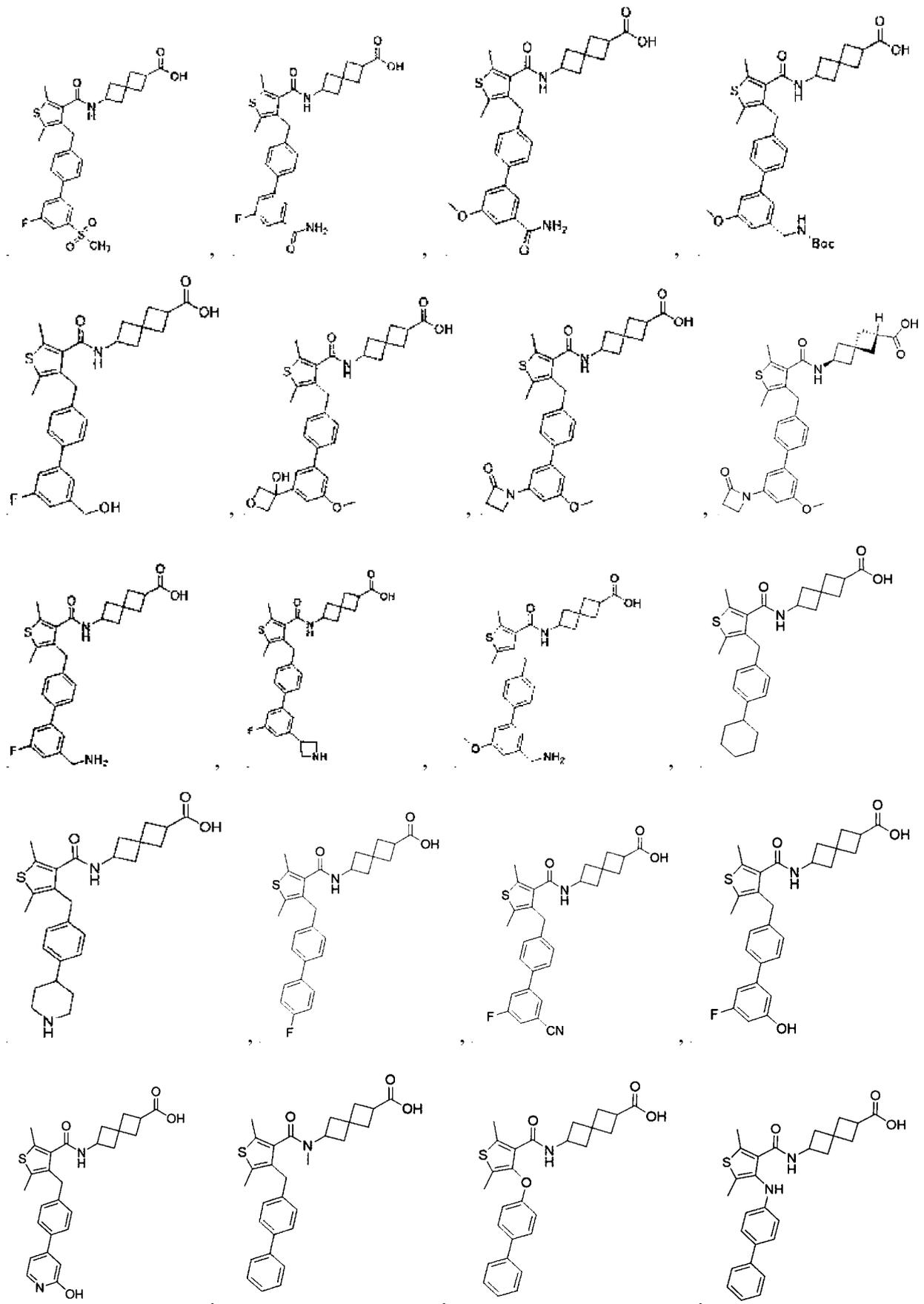
где  $R^1$ , W, Cy,  $R_a$ ,  $R^4$  и  $R^8$  определены в п.12.

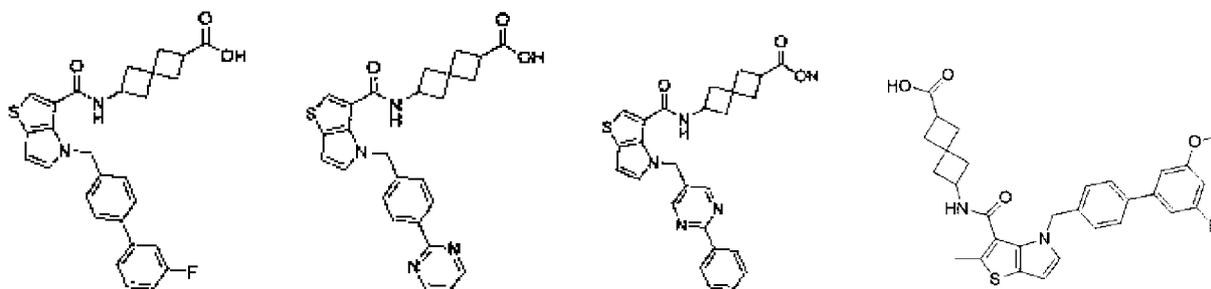
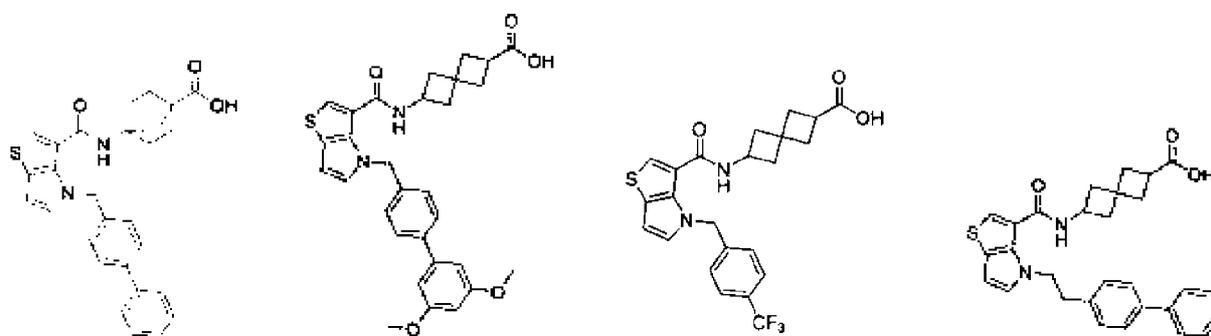
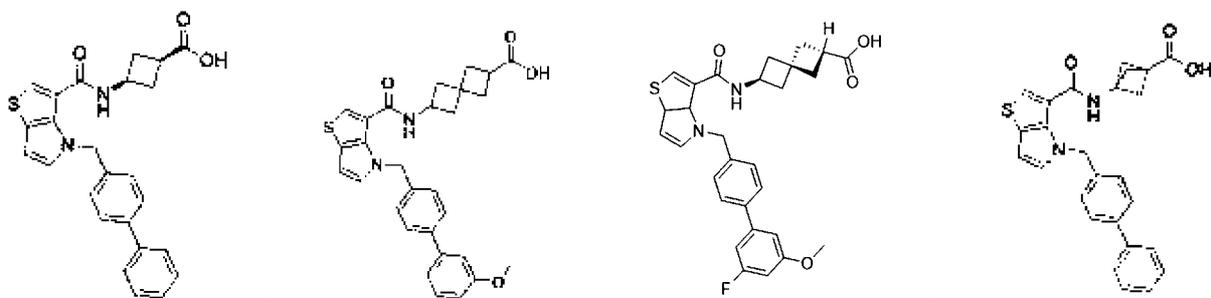
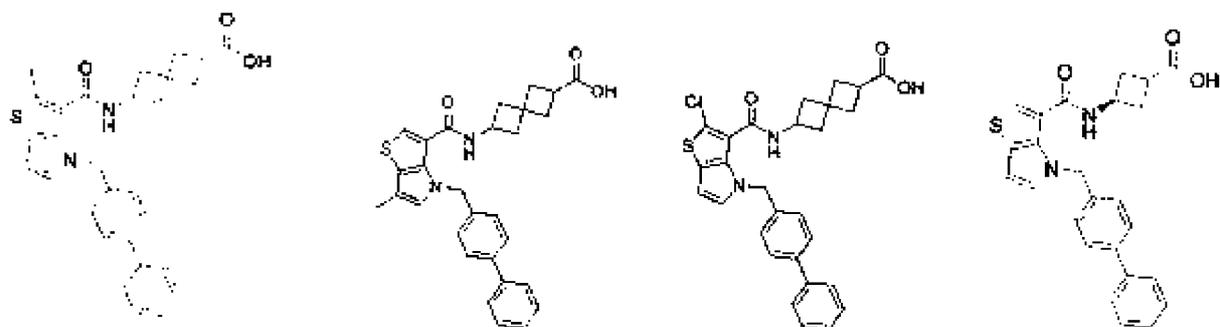
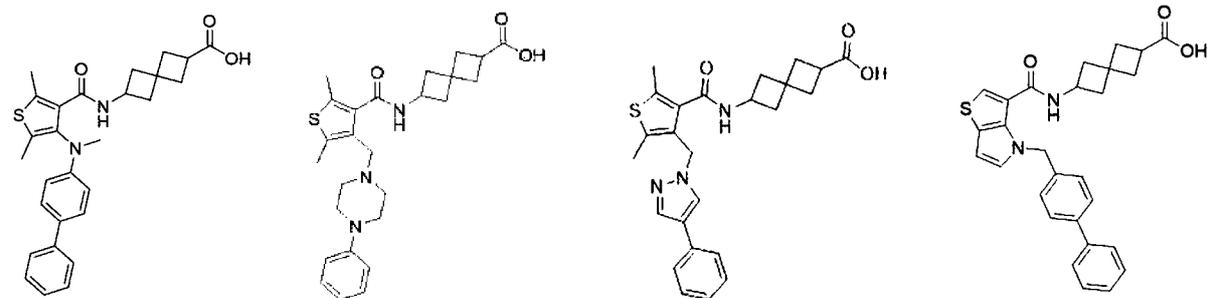
17. Соединение формулы I или его сольват, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п.1, где соединение выбрано из группы, включающей следующие соединения:

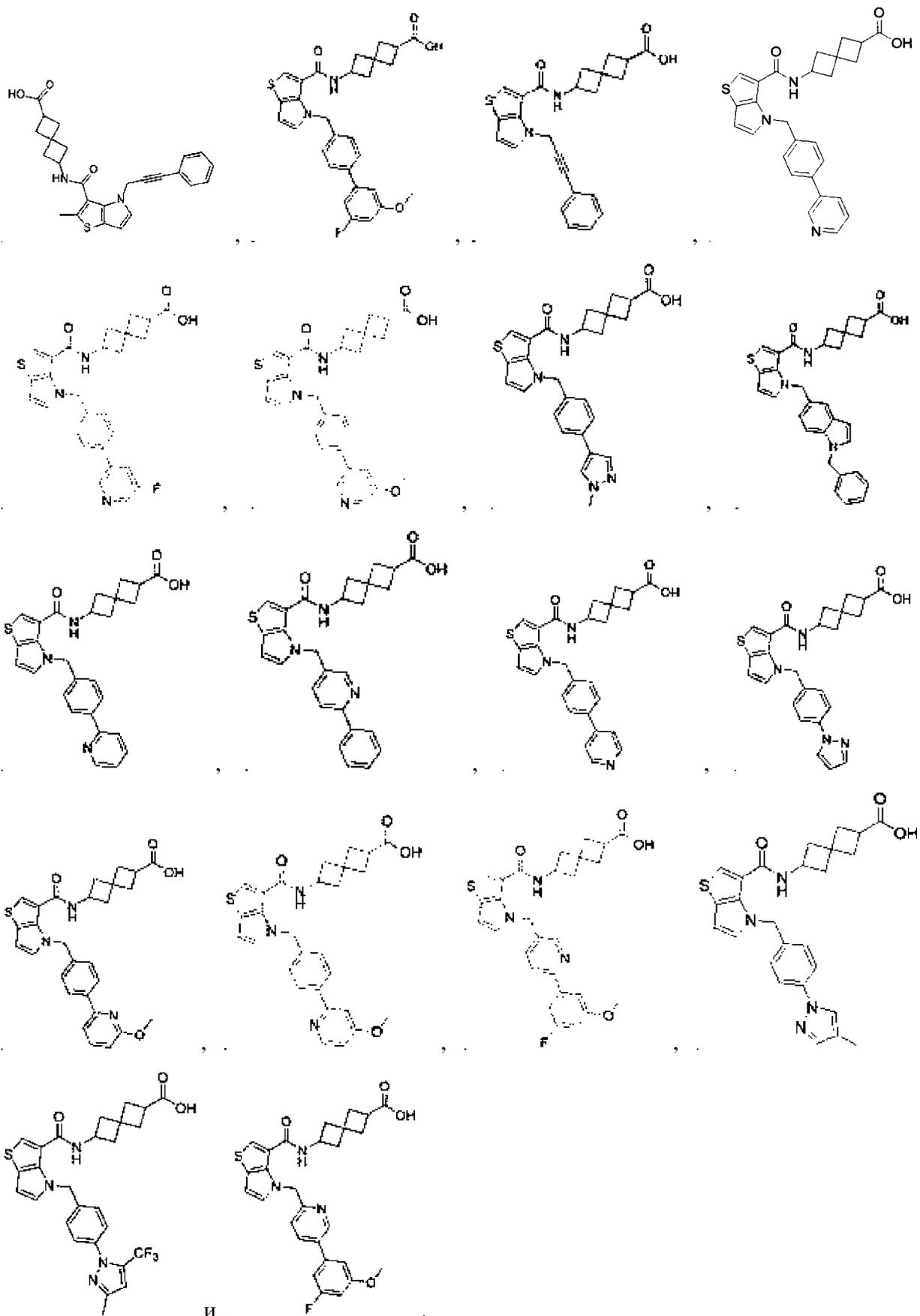




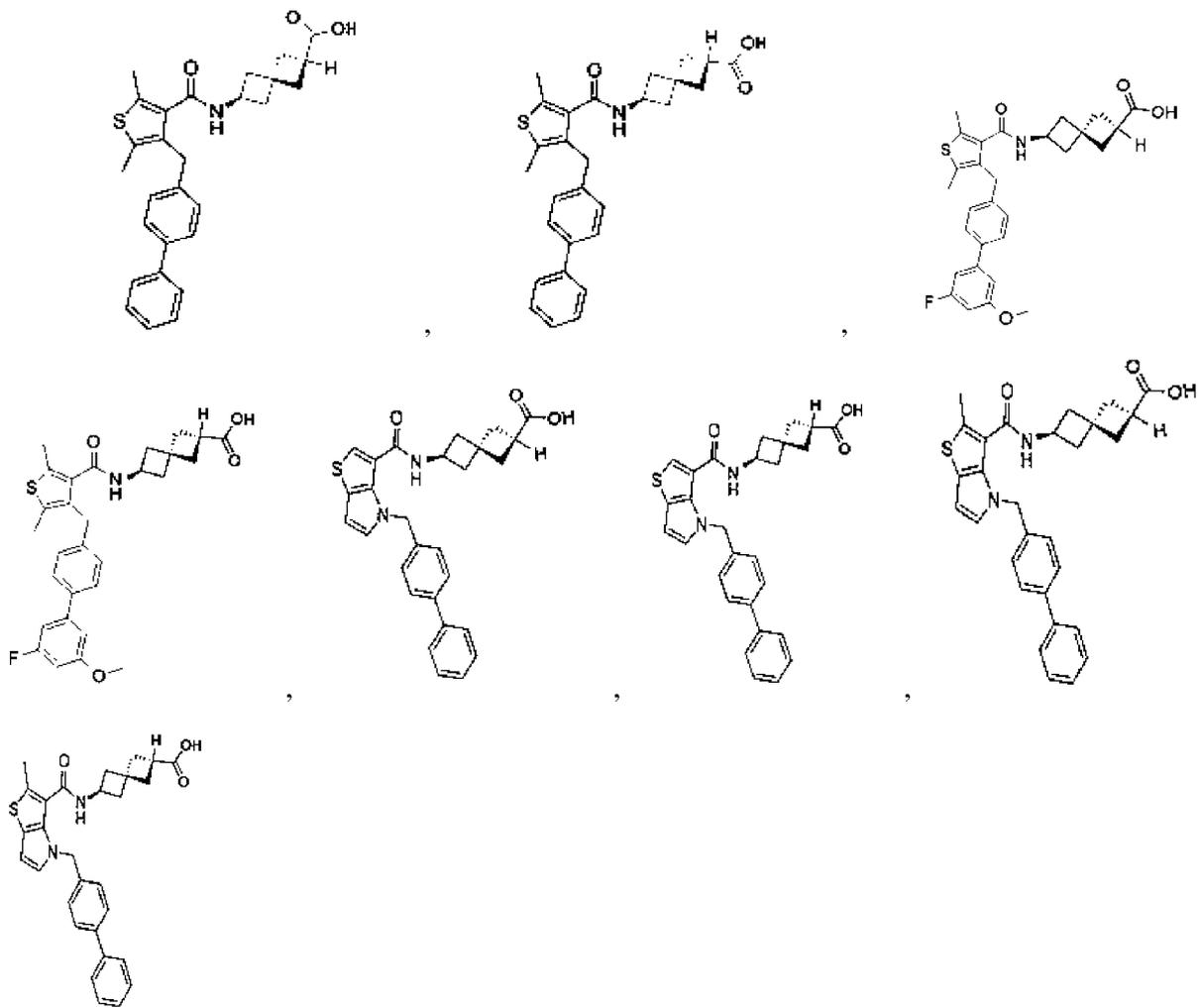








18. Соединение формулы I или его сольват, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п.17, где соединение выбрано из группы, включающей следующие соединения:



И

19. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, его сольват, стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-18 в качестве активного ингредиента.

20. Фармацевтическая композиция по п.19, где фармацевтическая композиция предназначена для профилактики или лечения заболевания, связанного со сверхэкспрессией простагландина  $E_2$  и/или сверхэкспрессией рецептора простагландина  $E_2$ .

21. Фармацевтическая композиция по п.20, где заболевание, связанное со сверхэкспрессией простагландина  $E_2$  и/или сверхэкспрессией рецептора простагландина  $E_2$ , представляет собой рак, нейродегенеративное заболевание или воспалительное заболевание.

22. Фармацевтическая композиция по п.21, где рак выбран из группы, включающей плоскоклеточный рак, базальноклеточный рак, глиобластому, рак костей, рак желудка, рак почки, рак легких, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак яичников, рак эндометрия, рак шейки матки, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, почечно-клеточный рак, рак пищевода, рак поджелудочной железы, рак головного мозга, рак желудочно-кишечного тракта, рак печени, лейкемию, лимфому, меланому, множественную миелому, остеосаркому, колоректальный рак, холангиокарциному,

хориокарциному, рак ротовой полости, нейробластому, рак кожи, рак яичка, опухоль стромы, опухоль зародышевых клеток и рак щитовидной железы.

23. Фармацевтическая композиция по п.21, где нейродегенеративное заболевание выбрано из группы, включающей эпилепсию, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз и черепно-мозговую травму.

24. Фармацевтическая композиция по п.21, где воспалительное заболевание выбрано из группы, включающей отек, аллергию, астму, конъюнктивит, пародонтит, ринит, средний отит, фаринголарингит, тонзиллит, пневмонию, язву желудка, гастрит, болезнь Крона, колит, геморрой, подагру, болезнь Бехтерева, ревматизм, волчанку, фибромиалгию, псориатический артрит, остеоартрит, ревматоидный артрит, периартрит плеча, тендинит, теносиновит, миозит, гепатит, цистит, нефрит, синдром Шегрена и рассеянный склероз.

25. Способ профилактики или лечения заболевания, связанного со сверхэкспрессией простагландина  $E_2$  и/или сверхэкспрессией рецептора простагландина  $E_2$ , включающий введение субъекту соединения, сольвата, стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-18 или фармацевтической композиции по любому из пп.19-24.

По доверенности