

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **020816**(13) **B1**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2015.01.30**

(21) Номер заявки  
**201290053**

(22) Дата подачи заявки  
**2010.07.19**

(51) Int. Cl. **C07D 409/12** (2006.01)  
**C07D 417/12** (2006.01)  
**C07D 333/68** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 493/04** (2006.01)  
**A61K 31/381** (2006.01)  
**C07D 409/14** (2006.01)  
**A61P 31/12** (2006.01)

### (54) ИНГИБИТОРЫ ВИРУСОВ FLAVIVIRIDAE

(31) 61/227,367; 61/240,911; 61/359,466

(32) 2009.07.21; 2009.09.09; 2010.06.29

(33) US

(43) 2012.07.30

(86) PCT/US2010/042394

(87) WO 2011/011303 2011.01.27

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ДЖИЛИД САЙЭНС, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:  
**Каналес Эда, Чун Ли С., Кларк  
Майкл О'Нэйл Ханрахан, Дорфлер  
Эдвард, Лазервит Скотт И., Лью  
Виллард, Лю Ци, Мертцман Майкл,  
Морганелли Филип А., Уоткинс  
Уильям Дж., Йе Хун (US)**

(74) Представитель:  
**Нилова М.И. (RU)**

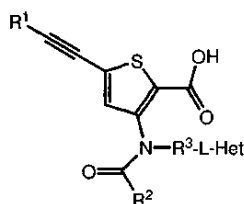
(56) WO-A1-2008058393

WO-A1-2005095386

WO-A2-2007093365

K. J. HERLIHY ET AL.: "Development of intergenotypic chimeric replicons to determine the broad-spectrum antiviral activities of hepatitis C virus polymerase inhibitors", *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY*, vol. 52, no. 10, 11 August 2008 (2008-08-11), pages 3523-3531, XP002601089, fig. 1

(57) Предложены соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли. Предложенные соединения, композиции и способы подходят для применения для лечения вирусных инфекций Flaviviridae, в частности инфекций гепатита С.



Формула (I)

**020816 B1**

**020816 B1**

### Область изобретения

Данная заявка включает новые ингибиторы вирусов Flaviviridae, композиции, содержащие такие соединения, терапевтические способы, которые включают введение таких соединений.

### Предпосылки изобретения

Вирусы, включающие представителей семейства Flaviviridae, включают по меньшей мере три различных рода, включая пестивирусы, флавивирусы и гепацивирусы (Calisher, et al., J. Gen. Virol., 1993, 70, 37-43). Так как пестивирусы вызывают многие экономически важные болезни животных, например, вирус диареи крупного рогатого скота (BVDV), вирус классической чумы свиней (CSFV, холера свиней) и пограничная болезнь овец (BDV), их важность в болезни человека охарактеризована менее хорошо (Moennig V. et al., Adv. Vir. Res. 1992, 48, 53-98). Флавивирусы ответственны за важные болезни человека, такие как лихорадка денге и желтая лихорадка, тогда как гепацивирусы вызывают инфекции вируса гепатита С у людей. Другие важные вирусные инфекции, вызванные семейством Flaviviridae, включают вирус Западного Нила (WNV), вирус японского энцефалита (JEV), вирус клещевого энцефалита, вирус Кунджин, вирус энцефалита долины Муррея, вирус энцефалита Сент-Луиса, вирус омской геморрагической лихорадки и вирус Зика.

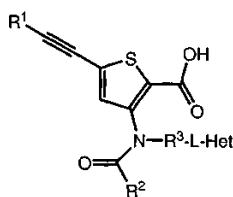
Вирус гепатита С (HCV) является главной причиной хронической болезни печени во всем мире (Boyer N. et al. J Hepatol. 32:98-112, 2000), поэтому основное внимание противовирусного исследования в настоящее время направлено на развитие важных способов лечения хронических инфекций HCV у людей (Di Besceglie, A.M. and Bacon, B. R., Scientific American, Oct.: 80-85, (1999); Gordon C. P. et al., J. Med. Chem. 2005, 48, 1-20; Maradpour, D.; et al., Nat. Rev. Micro. 2007, 5(6), 453-463). Ряд методов лечения HCV рассматривается Dymock et al. в Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 11:2; 79-95 (2000). Вирусологическое лечение пациентов с хронической инфекцией HCV является трудным из-за огромного количества ежедневного продуцирования вирусов у хронически инфицированных пациентов и высокой спонтанной мутабельности вируса HCV (Neumann, et al., Science 1998, 282, 103-7; Fukimoto, et al., Hepatology, 1996, 24, 1351-4; Domingo, et al., Gene, 1985, 40, 1-8; Martell et al., J. Virol. 1992, 66, 3225-9).

В настоящее время главным образом существует два противовирусных соединения - рибавирин, нуклеозидный аналог, и интерферон-альфа ( $\alpha$ ) (IFN), используемые для лечения хронической инфекции HCV у людей. Рибавирин отдельно не является эффективным в снижении уровней вирусной РНК, обладает значительной токсичностью и, как известно, индуцирует анемию. Комбинация IFN и рибавирина, как сообщили, эффективна в контроле хронического гепатита С (Scott L. J. et al. Drugs 2002, 62, 507-556), но менее чем у половины пациентов, получивших такое лечение, показан стойкий эффект.

Комбинированные инфекции вирусов семейства Flaviviridae вызывают значительную смертность, заболеваемость и экономические потери во всем мире. Замещенные алкинилом тиофены с активностью против вирусов Flaviviridae раскрыты Chan et al., WO 2008058393; Wunberg et al., WO 2006072347; и Chan et al., WO 2002100851; но ни один из них не является в настоящее время клинически одобренным противовирусным терапевтическим средством. Поэтому остается потребность в разработке эффективных методов лечения инфекций вирусов Flaviviridae.

### Краткое описание изобретения

Предложены соединения формулы I



Формула (I), или их фармацевтически приемлемые соли, где

$R^1$  выбран из группы, включающей необязательно замещенный  $C_{1-12}$  алкил и необязательно замещенный  $C_{3-12}$  циклоалкил, где каждый замещенный  $R^1$  замещен одним или несколькими  $Q^1$ ;

каждый  $Q^1$  независимо выбран из группы, включающей галоген, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, 4-12-членный гетероциклилокси и -ОН, где указанный гетероциклильный фрагмент указанного 4-12-членного гетероциклилокси содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из O, S или N;

где каждый замещенный  $Q^1$  независимо замещен одним или несколькими галогенами;

$R^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{3-12}$  циклоалкил;

где каждый замещенный  $R^2$  замещен одним или несколькими членами, независимо выбранными из группы, включающей  $C_{1-6}$  алкил и -ОН;

$R^3$  выбран из группы, включающей необязательно замещенный  $C_{1-12}$  алкилен,  $C_{3-12}$  циклоалкилен, замещенный  $C_{3-12}$  циклоалкилен, необязательно замещенный  $C_{6-14}$  арилен и необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклилен, где указанный необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклилен содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из O, S или N;

где каждый замещенный  $R^3$  замещен одним или несколькими  $Q^3$ ;

каждый  $Q^3$  независимо выбран из группы, включающей необязательно замещенный  $C_{1-6}$ алкил и -ОН;

где каждый замещенный  $Q^3$  независимо замещен 3-10-членным гетероциклилом, содержащим от одного до четырех гетероатомов, выбранных из О, S или N;

L выбран из группы, включающей -O-, -S-, -S(O)- и -S(O)<sub>2</sub>-;

Нет представляет собой необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклил или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, где указанный необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклил или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из О, S или N;

где каждый замещенный Нет замещен одним или несколькими  $Q^4$ ;

каждый  $Q^4$  независимо выбран из группы, включающей галоген, оксо, оксид, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>40</sup>, -C(O)NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, необязательно замещенный  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный  $C_{3-6}$ циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкилокси, необязательно замещенный 3-10-членный гетероциклил, -ОН, -NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, -C(O)OR<sup>40</sup> и -CN, где указанный необязательно замещенный 3-10-членный гетероциклил содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из О, S или N;

каждый R<sup>40</sup>, R<sup>41</sup> и R<sup>42</sup> независимо выбран из группы, включающей H, необязательно замещенный  $C_{1-12}$  алкил и необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклил, где указанный необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклил содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из О, S или N;

или R<sup>41</sup> и R<sup>42</sup>, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил, где указанный 3-10-членный гетероциклил содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из О, S или N;

где каждый замещенный  $Q^4$ , замещенный R<sup>40</sup>, замещенный R<sup>41</sup> или замещенный R<sup>42</sup> независимо замещен одним или несколькими  $Q^5$ ;

каждый  $Q^5$  индивидуально выбран из группы, включающей галоген, оксо, необязательно замещенный 3-10 членный гетероциклил и -NR<sup>51</sup>R<sup>52</sup>, где указанный необязательно замещенный 3-10-членный гетероциклил содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из О, S или N;

каждый R<sup>51</sup> и R<sup>52</sup> независимо представляет собой  $C_{1-12}$ алкил;

где каждый замещенный  $Q^5$  независимо замещен одним или несколькими  $Q^6$ ;

каждый  $Q^6$  независимо выбран из группы, включающей галоген, оксо, 3-10-членный гетероциклил, -ОН и -NR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>, где указанный 3-10-членный гетероциклил содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из О, S или N; и

каждый R<sup>61</sup> и R<sup>62</sup> независимо представляет собой  $C_{1-12}$ алкил.

В другом аспекте представлен способ лечения вирусных инфекций Flaviviridae, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I млекопитающему, нуждающемуся в этом. Соединение формулы I вводится человеку, нуждающемуся в этом.

В другом варианте осуществления предложен способ лечения и/или предупреждения болезни, вызванной вирусной инфекцией, где вирусная инфекция вызвана вирусом гепатита С, путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте предложено применение соединения формулы I для для лечения вирусных инфекций Flaviviridae.

В другом аспекте предложен способ лечения HCV, включающий введение эффективного количества соединения формулы I пациенту, нуждающемуся в этом.

В другом аспекте предложена фармацевтическая композиция для ингибирования вирусных инфекций Flaviviridae, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и один или нескольких фармацевтически приемлемых носителей или наполнителей. Фармацевтическая композиция формулы I может дополнительно содержать одно или нескольких дополнительных терапевтических средств. Одно или несколько дополнительных терапевтических средств могут быть без ограничения выбраны из интерферонов, рибавирина или его аналогов, ингибиторов протеазы NS3 HCV, ингибиторов NS5a, ингибиторов альфа-глюкозидазы 1, гепатопротекторов, антагонистов мевалонат-декарбоксилазы, антагонистов ренин-ангиотензиновой системы, противифиброзных средств, антагонистов эндотелина, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов полимеразы NS5B HCV, ненуклеозидных ингибиторов полимеразы NS5B HCV, ингибиторов NS5A HCV, агонистов TLR-7, ингибиторов циклофилина, ингибиторов IRES HCV, фармакокинетических усилителей и лекарственных средств для лечения HCV, или их смесей.

В другом аспекте предложен способ лечения инфекции HCV у животного, включающий введение указанному животному фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения формулы I.

В другом варианте осуществления представлены соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли.

Данное изобретение включает комбинации аспектов и вариантов осуществления, а также предпоч-

тения, как описано в данном документе во всем описании.

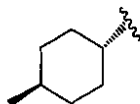
### Подробное описание

Будет сделана ссылка на подробное описание определенных вариантов осуществления данного изобретения, примеры которых иллюстрированы в сопровождающих структурах и формулах. Тогда как данное изобретение будет описано вместе с приведенными вариантами осуществления, будет понятно, что данное изобретение не ограничивается этими вариантами осуществления. С другой стороны, данное изобретение предназначено покрывать все альтернативы, модификации и эквиваленты, которые могут быть включены в объем данного изобретения, как определено в данном документе.

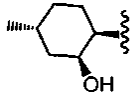
Каждый документ, упомянутый в данном описании, включен ссылкой во всей его полноте для всех целей.

В одном варианте осуществления формулы I  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-12}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{3-12}$  циклоалкил. В другом аспекте этого варианта осуществления  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-12}$  алкил. В другом аспекте этого варианта осуществления  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_3-C_7$  вторичный или третичный алкил. В другом аспекте этого варианта осуществления  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_3-C_5$  циклоалкил. В другом аспекте этого варианта осуществления  $R^1$  представляет собой проп-2-ил (изопропил) или 2-метилпроп-2-ил (т-бутил).

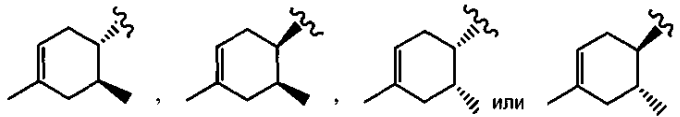
В другом варианте осуществления формулы I  $R^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{3-12}$  циклоалкил. В другом аспекте этого варианта осуществления  $R^2$  представляет собой необязательно замещенный метилциклогексил. В другом аспекте этого варианта осуществления  $R^2$  представляет собой необязательно замещенный метилциклогексенил. В другом аспекте этого варианта осуществления  $R^2$  представляет собой необязательно замещенный 4-метилциклогексил. В предпочтительном аспекте этого варианта осуществления  $R^2$  представляет собой



В другом предпочтительном аспекте этого варианта осуществления  $R^2$  представляет собой



В другом предпочтительном аспекте этого варианта осуществления  $R^2$  представляет собой



В другом предпочтительном аспекте этого варианта осуществления  $R^2$  представляет собой



В другом варианте осуществления формулы I  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-12}$  алкилен,  $C_{3-12}$  циклоалкилен, замещенный  $C_{3-12}$  циклоалкилен, необязательно замещенный  $C_{6-14}$  арилен или необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклилен. В другом аспекте этого варианта осуществления  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный  $C_2-C_8$  алкилен. В другом аспекте этого варианта осуществления  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный  $C_3-C_6$  циклоалкилен. В другом аспекте этого варианта осуществления  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный 4-6-членный гетероциклилен. В другом аспекте этого варианта осуществления  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный 4-6-членный содержащий азот гетероциклилен.

В одном варианте осуществления формулы I L представляет собой -O-. В другом варианте осуществления формулы I L представляет собой -S-. В другом варианте осуществления формулы I L представляет собой -S(O)-. В другом варианте осуществления формулы I L представляет собой -S(O)<sub>2</sub>-.

В другом варианте осуществления формулы I Het представляет собой необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклил или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, где указанный необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклил или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил включает один-четыре гетероатома, выбранных из O, S или N. В другом аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклил, включающий один или два гетероатома, выбранных из O, S или N. В другом аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, включающий один-четыре гетероатома, выбранных из O, S или N. В другом аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный пиридинил. В другом аспекте этого варианта осуществ-

В другом варианте осуществления формулы I R<sup>1</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>3-12</sub>-циклоалкил. В другом аспекте этого варианта осуществления R<sup>2</sup> представляет собой необязательно замещенный метилциклогексил или необязательно замещенный метилциклогексенил. В другом аспекте этого варианта осуществления R<sup>3</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>1-12</sub>-алкилен, C<sub>3-12</sub>-циклоалкилен, замещенный C<sub>3-12</sub> циклоалкилен, необязательно замещенный C<sub>6-14</sub> арилен или необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклинен. В другом аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклил или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, где указанный необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклил или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил включает один-четыре гетероатома, выбранных из O, S или N. В другом аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный пиридирил, необязательно замещенный пиримидинил, необязательно замещенный тетрагидро-2Н-пиранил, обяза-

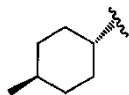
тельно замещенный пиперидинил, необязательно замещенный пирролидинил, необязательно замещенный тетрагидротиофенил, необязательно замещенный пиазинил, необязательно замещенный 1Н-тетразолил, необязательно замещенный азетидинил, необязательно замещенный тетрагидрофуранил, необязательно замещенный тетрагидро-2Н-фуро[2,3-*b*]фуранил, необязательно замещенный тиазолил, необязательно замещенный 1Н-имидазолил, необязательно замещенный 4Н-1,2,4-триазолил, необязательно замещенный 1Н-пиразолил, необязательно замещенный 1,3,4-гиадиазолил, необязательно замещенный хинолинил, необязательно замещенный [1,2,4]триаоло[4,3-*a*]пиридинил, необязательно замещенный тиофенил, необязательно замещенный 1,2,4-гиадиазолил, необязательно замещенный пиримидинил, необязательно замещенный 1Н-1,2,3-триазолил, необязательно замещенный 1,3,4-оксадиазолил или необязательно замещенный имидазо[1,2-*b*]пиридазинил. В другом аспекте этого варианта осуществления L представляет собой -O-. В другом аспекте этого варианта осуществления L представляет собой -S-. В другом аспекте этого варианта осуществления L представляет собой -S(O)-. В другом аспекте этого варианта осуществления L представляет собой -S(O)<sub>2</sub>-.

В другом варианте осуществления формулы I  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-12}$ алкил, а  $R^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{3-12}$  циклоалкил. В другом аспекте этого варианта осуществления  $R^2$  представляет собой необязательно замещенный метилциклогексил или необязательно замещенный метилциклогексенил. В другом аспекте этого варианта осуществления  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-12}$ алкилен,  $C_{3-12}$ циклоалкилен, замещенный  $C_{3-12}$ циклоалкилен, необязательно замещенный  $C_{6-14}$ арил и необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклический. В другом аспекте этого варианта осуществления L представляет собой -O-, -S-, -S(O)- или -S(O)<sub>2</sub>-. В другом аспекте этого варианта осуществления L представляет собой -O-. В другом аспекте этого варианта осуществления L представляет собой -S-. В другом аспекте этого варианта осуществления L представляет собой -S(O)-. В другом аспекте этого варианта осуществления L представляет собой -S(O)-.

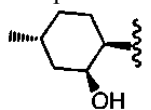
В другом варианте осуществления формулы I R<sup>1</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>циклоалкил, а R<sup>2</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>3-12</sub>циклоалкил. В другом аспекте этого варианта осуществления R<sup>2</sup> представляет собой необязательно замещенный метилциклогексил или необязательно замещенный метилциклогексенил. В другом аспекте этого варианта осуществления R<sup>3</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>1-12</sub>алкилен, C<sub>3-12</sub> циклоалкилен, замещенный C<sub>3-12</sub> циклоалкилен, необязательно замещенный C<sub>6-14</sub> арилен и необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклилен. В другом аспекте этого варианта осуществления L представляет собой -O-, -S-, -S(O)- или -S(O)<sub>2</sub>-. В другом аспекте этого варианта осуществления L представляет собой -O-. В другом аспекте этого варианта осуществления L представляет собой -S-. В другом аспекте этого варианта осуществления L представляет собой -S(O)-. В другом аспекте этого варианта осуществления L представляет собой -S(O)<sub>2</sub>-.

В другом варианте осуществления формулы I R<sup>1</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкил, R<sup>2</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>3-12</sub>циклоалкил, а R<sup>3</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>1-12</sub>алкилен, C<sub>3-12</sub>циклоалкилен, замещенный C<sub>3-12</sub>циклоалкилен, необязательно замещенный C<sub>6-14</sub>арилен или необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклилен. В другом аспекте этого варианта осуществления R<sup>3</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкилен. В другом аспекте этого варианта осуществления R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>4-6</sub> циклоалкилен или замещенный C<sub>4-6</sub>циклоалкилен. В другом аспекте этого варианта осуществления R<sup>3</sup> представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный гетероциклилен. В другом аспекте этого варианта осуществления L представляет собой -O-, -S-, -S(O)- или -S(O)<sub>2</sub>-. В другом аспекте этого варианта осуществления L представляет собой -O-. В другом аспекте этого варианта осуществления L представляет собой -S-. В другом аспекте этого варианта осуществления L представляет собой -S(O)-. В другом аспекте этого варианта осуществления L представляет собой -S(O)<sub>2</sub>-. В другом аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклил или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, где указанный необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклил или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил включает один-четыре гетероатома, выбранных из O, S или N. В другом аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклил, включающий один или два гетероатома, выбранных из O, S или N. В другом аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, включающий один-четыре гетероатома, выбранных из O, S или N.

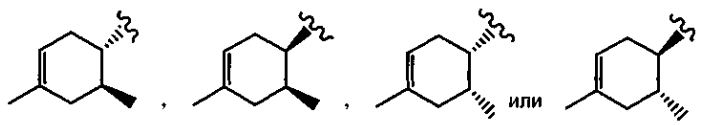
В другом варианте осуществления формулы I R<sup>1</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> вторичный или третичный алкил, а R<sup>2</sup> представляет собой необязательно замещенный метилциклогексил или необязательно замещенный метилциклогексенил. В другом аспекте этого варианта осуществления R<sup>1</sup> представляет собой проп-2-ил (изопропил) или 2-метилпроп-2-ил (т-бутил). В другом аспекте этого варианта осуществления R<sup>2</sup> представляет собой необязательно замещенный 4-метилциклогексил. В предпочтительном аспекте этого варианта осуществления R<sup>2</sup> представляет собой



В другом предпочтительном аспекте этого варианта осуществления  $R^2$  представляет собой



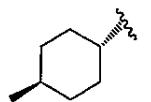
В другом предпочтительном аспекте этого варианта осуществления  $R^2$  представляет собой



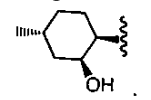
В другом предпочтительном аспекте этого варианта осуществления  $R^2$  представляет собой



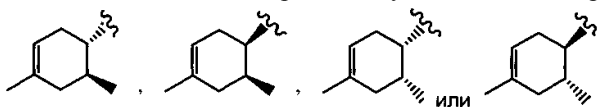
В другом варианте осуществления формулы I  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_3$ - $C_5$  циклоалкил, и  $R^2$  представляет собой необязательно замещенный метилциклогексил или необязательно замещенный метилциклогексенил. В другом аспекте этого варианта осуществления  $R^1$  представляет собой проп-2-ил (изопропил) или 2-метилпроп-2-ил (t-бутил). В другом аспекте этого варианта осуществления  $R^2$  представляет собой необязательно замещенный 4-метилциклогексил. В предпочтительном аспекте этого варианта осуществления  $R^2$  представляет собой



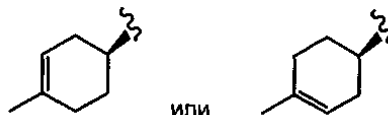
В другом предпочтительном аспекте этого варианта осуществления  $R^2$  представляет собой



В другом предпочтительном аспекте этого варианта осуществления  $R^2$  представляет собой



В другом предпочтительном аспекте этого варианта осуществления  $R^2$  представляет собой

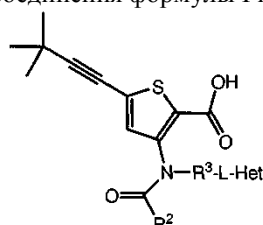


В другом варианте осуществления формулы I  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_3$ - $C_7$  вторичный или третичный алкил, а  $R^2$  представляет собой необязательно замещенный метилциклогексил или необязательно замещенный метилциклогексенил. В другом аспекте этого варианта осуществления  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкилен. В другом аспекте этого варианта осуществления  $R^3$  представляет собой  $C_{4-6}$  циклоалкилен или замещенный  $C_{4-6}$  циклоалкилен. В другом аспекте этого варианта осуществления  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный 4-6-членный содержащий азот гетероциклилен. В другом аспекте этого варианта осуществления L представляет собой -O-, -S-, -S(O)- или -S(O)<sub>2</sub>-. В другом аспекте этого варианта осуществления L представляет собой -O-. В другом аспекте этого варианта осуществления L представляет собой -S-. В другом аспекте этого варианта осуществления L представляет собой -S(O)-. В другом аспекте этого варианта осуществления L представляет собой -S(O)<sub>2</sub>-. В другом аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклил или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, где указанный необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклил или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил включает один-четыре гетероатома, выбранных из O, S или N. В другом аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклил, включающий один или два гетероатома, выбранных из O, S или N. В аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, включающий один-четыре гетероатома, выбранных из O, S или N.

В другом варианте осуществления формулы I L представляет собой -O-,  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_3$ - $C_7$  вторичный или третичный алкил, а  $R^2$  представляет собой необязательно замещенный метилциклогексил или необязательно замещенный метилциклогексенил. В другом аспекте этого варианта осуществления  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкилен. В другом

аспекте этого варианта осуществления  $R^3$  представляет собой  $C_{4-6}$  циклоалкилен или замещенный  $C_{4-6}$  циклоалкилен. В другом аспекте этого варианта осуществления  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный гетероциклический. В другом аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклический или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, где указанный необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклический или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил включает один-четыре гетероатома, выбранных из O, S или N. В другом аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклический, включающий один или два гетероатома, выбранных из O, S или N. В аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, включающий один-четыре гетероатома, выбранных из O, S или N.

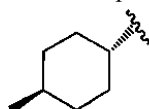
В другом варианте осуществления соединения формулы I представлены соединениями формулы II



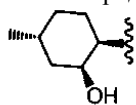
или их фармацевтически приемлемыми солями, где

$R^2$  представляет собой необязательно замещенный 4-метилциклогексил или необязательно замещенный метилциклогексенил, и остальные переменные определены как для формулы I.

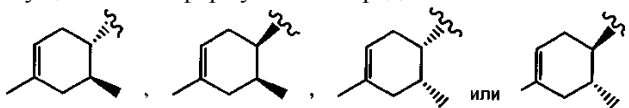
В одном варианте осуществления формулы II  $R^2$  представляет собой



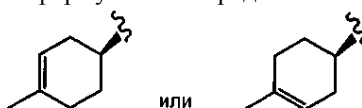
В одном варианте осуществления формулы II  $R^2$  представляет собой



В другом варианте осуществления формулы II  $R^2$  представляет собой



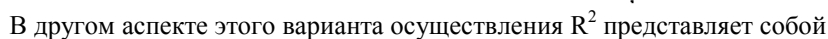
В другом варианте осуществления формулы II  $R^2$  представляет собой

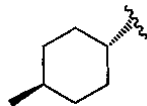


В одном варианте осуществления формулы II  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкилен. В другом варианте осуществления формулы II  $R^3$  представляет собой  $C_{4-6}$  циклоалкилен или замещенный  $C_{4-6}$  циклоалкилен. В одном варианте осуществления формулы II  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный гетероциклический. В другом варианте осуществления формулы II L представляет собой -O-, -S-, -S(O)- или -S(O)<sub>2</sub>-. В другом варианте осуществления формулы II L представляет собой -O-. В другом варианте осуществления формулы II L представляет собой -S-. В другом варианте осуществления формулы II L представляет собой -S(O)-. В другом варианте осуществления формулы II L представляет собой -S(O)<sub>2</sub>-. В другом варианте осуществления формулы II Het представляет собой необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклический или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, где указанный необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклический или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил включает один-четыре гетероатома, выбранных из O, S или N. В другом варианте осуществления формулы II Het представляет собой необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклический, включающий один или два гетероатома, выбранных из O, S или N. В другом варианте осуществления формулы II Het представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, включающий один-четыре гетероатома, выбранных из O, S или N.

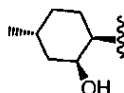
В другом варианте осуществления формулы II Het представляет собой необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклический или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, где указанный необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклический или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил включает один-четыре гетероатома, выбранных из O, S или N. В другом аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный пиридинил. В другом аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный пиридин-2-ил. В дру-



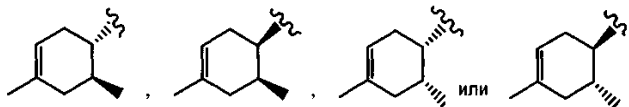


[illegible]

В другом аспекте этого варианта осуществления  $R^2$  представляет собой



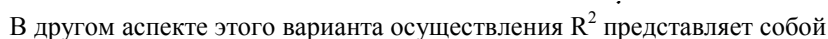
В другом предпочтительном аспекте этого варианта осуществления  $R^2$  представляет собой



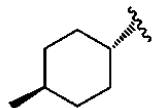
В другом предпочтительном аспекте этого варианта осуществления  $R^2$  представляет собой



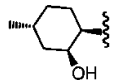
В одном варианте осуществления формулы II L представляет собой -O-, а R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>4-6</sub>-циклоалкилен или замещенный C<sub>4-6</sub>-циклоалкилен. В другом аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный 3-12-членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, где указанный необязательно замещенный 3-12-членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил включает один-четыре гетероатома, выбранных из O, S или N. В другом аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный 3-12-членный гетероцикл, включающий один или два гетероатома, выбранных из O, S или N. В другом аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, включающий один-четыре гетероатома, выбранных из O, S или N. В другом аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный пиридинил. В другом аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный пиридазинил. В другом аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный тетрагидро-2H-пиранил. В другом аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный тетрагидро-2H-пиранил. В другом аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный тетрагидро-2H-пиранил.



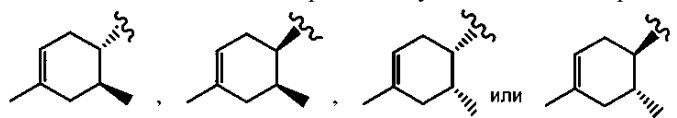
пиразинил. В другом аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный 1Н-тетразолил. В другом аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный азетидинил. В другом аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный тетрагидрофуранил. В другом аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный тетрагидро-2Н-фуоро[2,3-*b*]фуранил. В другом аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный тиазолил. В другом аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный 1Н-имидазолил. В другом аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный 4Н-1,2,4-триазолил. В другом аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный 1Н-пиразолил. В другом аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный 1,3,4-тиадиазолил. В другом аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный хинолинил. В другом аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридинил. В другом аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный тиофенил. В другом аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный 1,2,4-тиадиазолил. В другом аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный пиримидинил. В другом аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный 1Н-1,2,3-триазолил. В другом аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный 1,3,4-оксадиазолил. В другом аспекте этого варианта осуществления Het представляет собой необязательно замещенный имидазо[1,2-*b*]пиридазинил. В другом аспекте этого варианта осуществления  $R^2$  представляет собой



В другом аспекте этого варианта осуществления  $R^2$  представляет собой



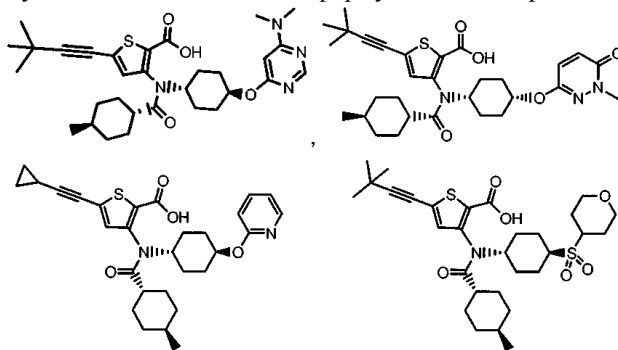
В другом предпочтительном аспекте этого варианта осуществления  $R^2$  представляет собой

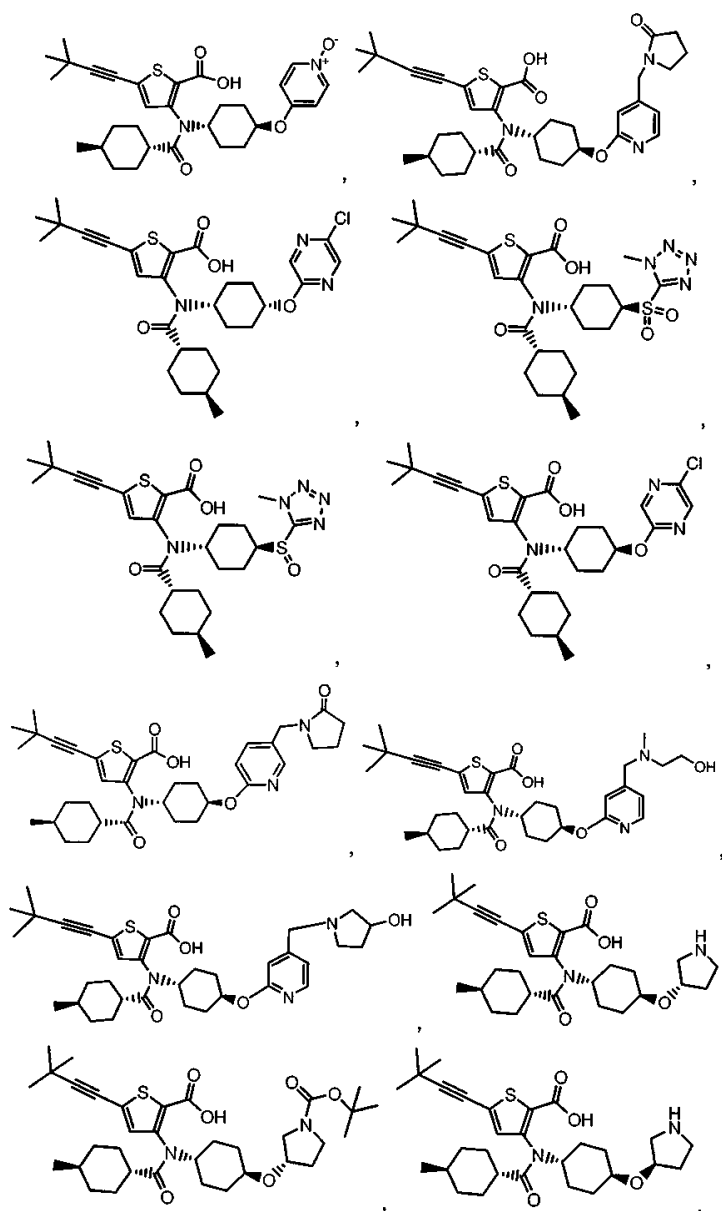


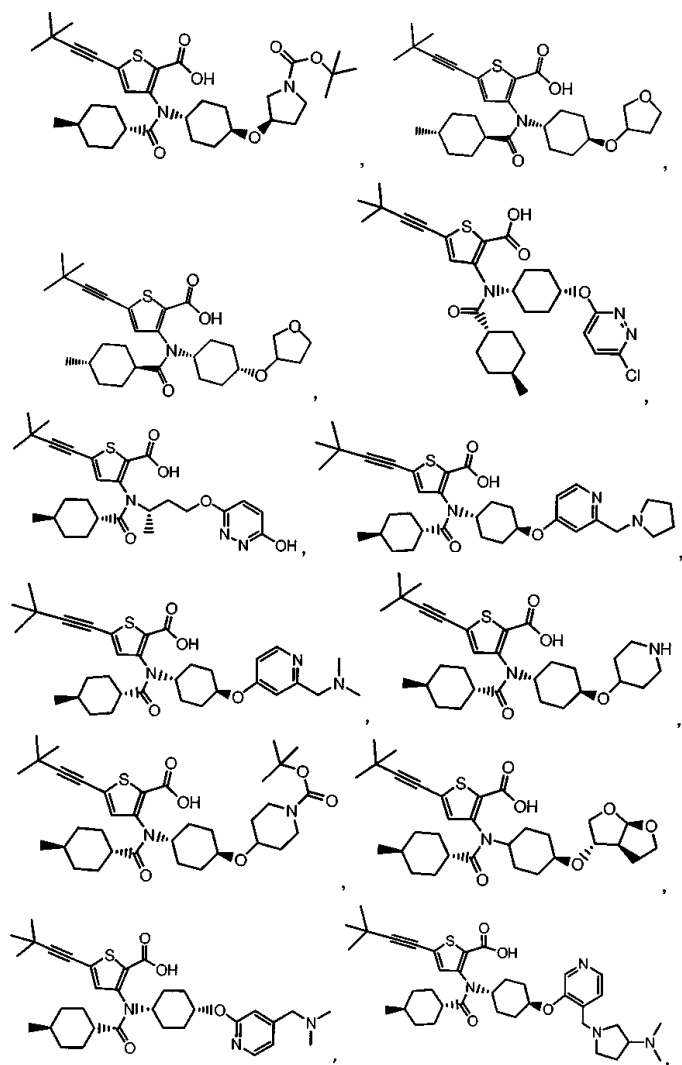
В другом предпочтительном аспекте этого варианта осуществления  $R^2$  представляет собой

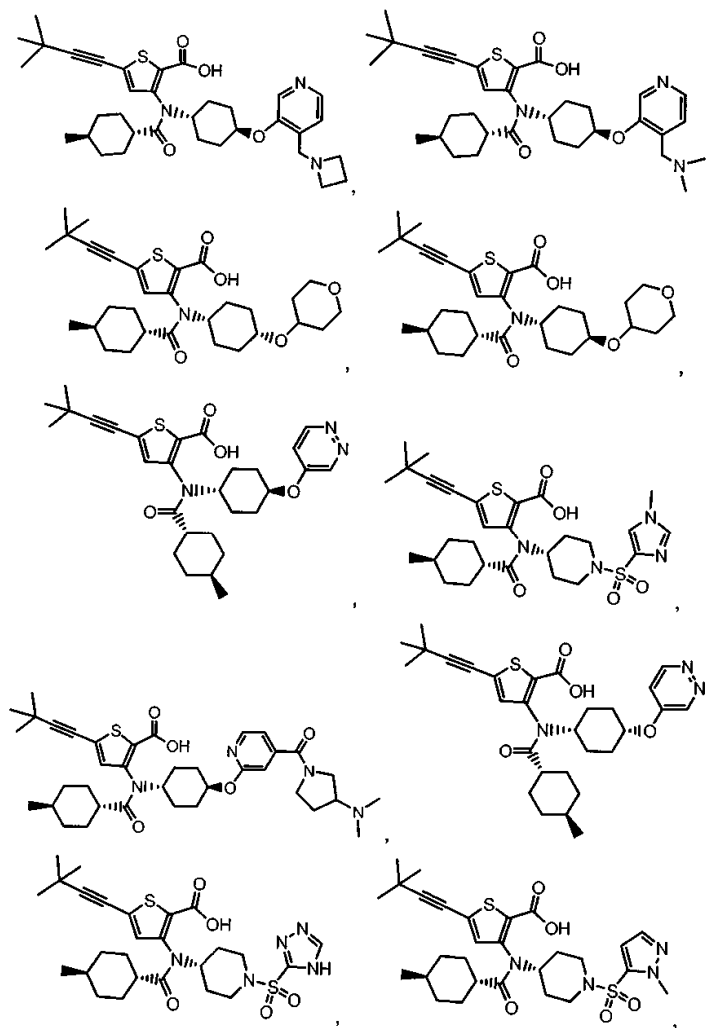


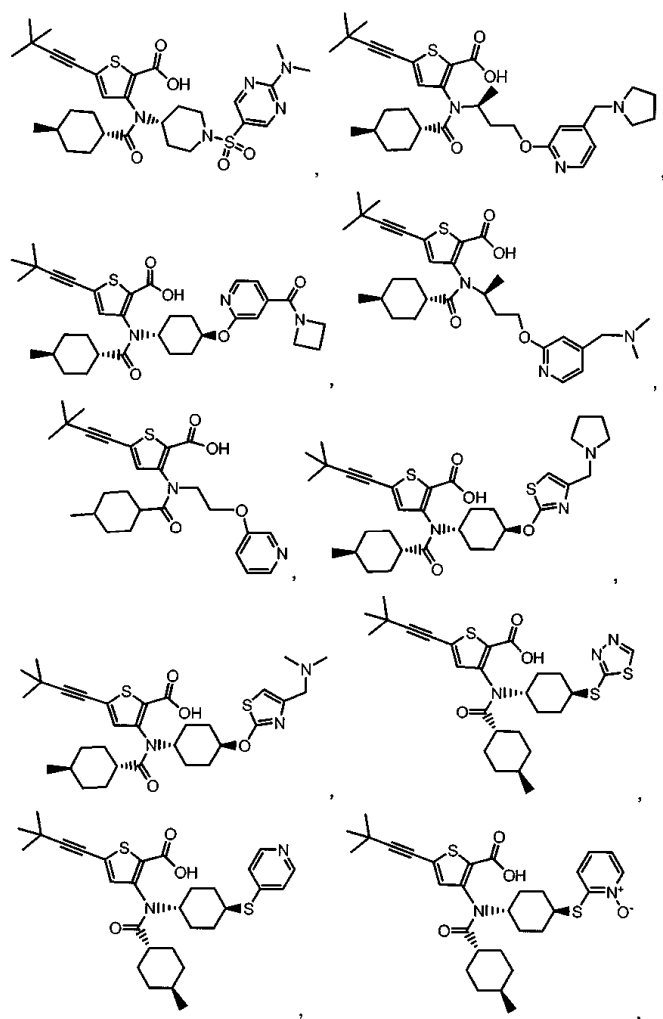
В другом варианте осуществления соединение формулы I или II представляет собой



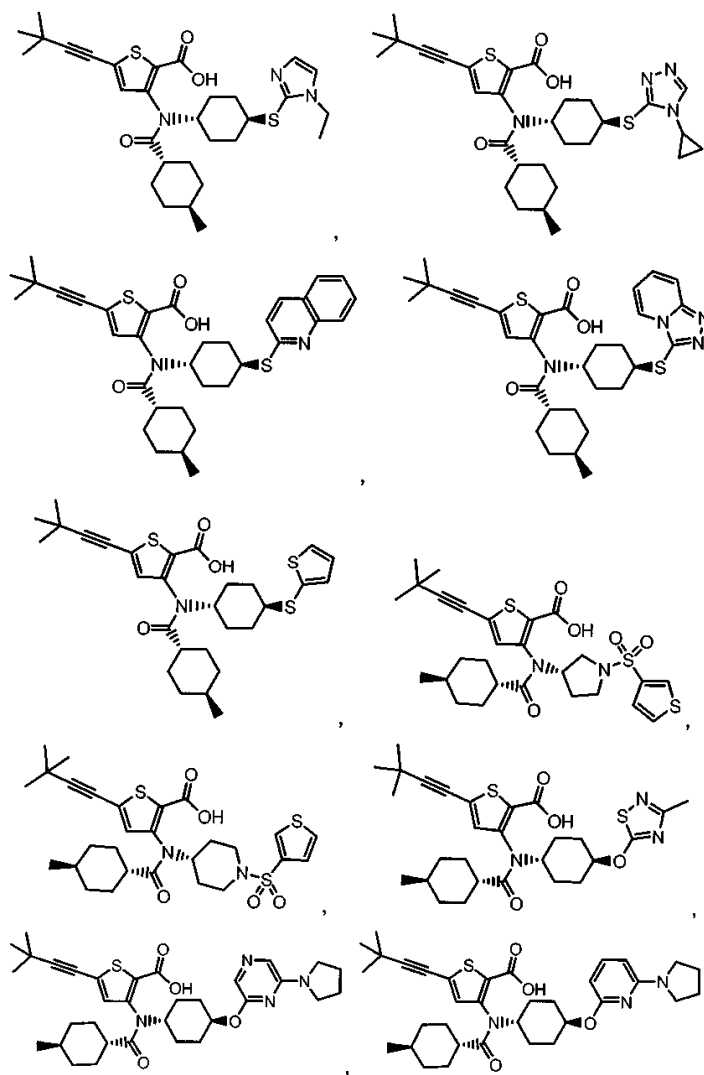


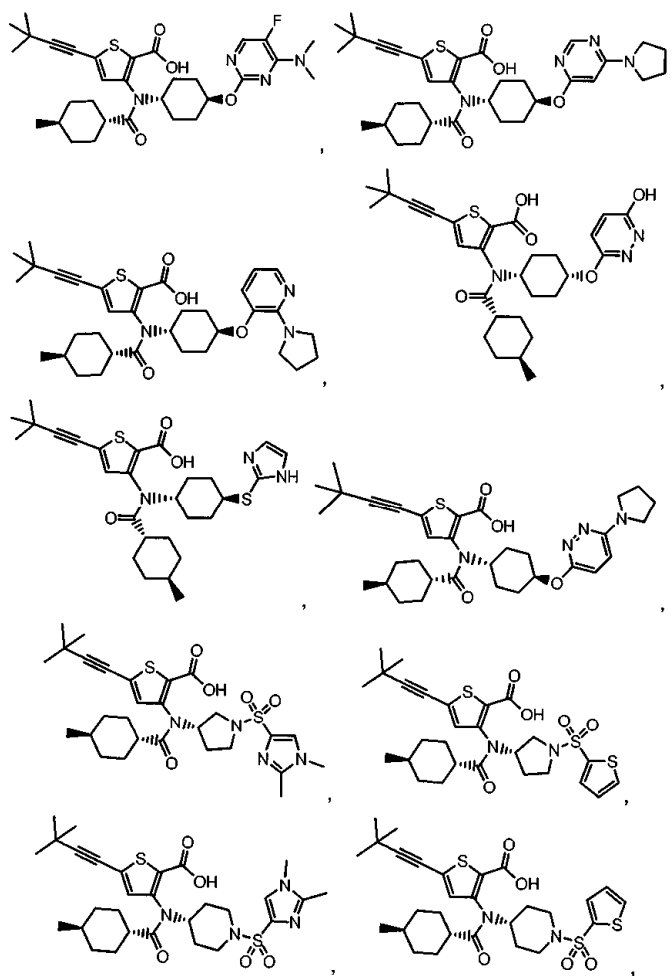


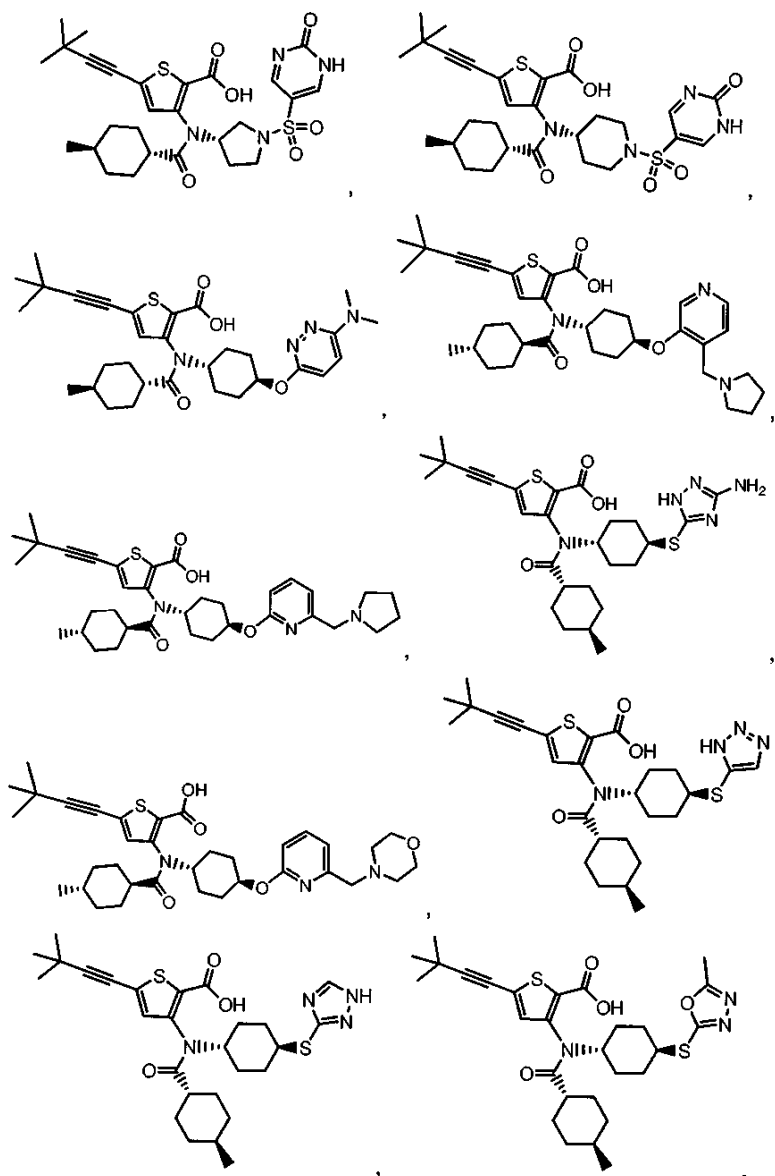


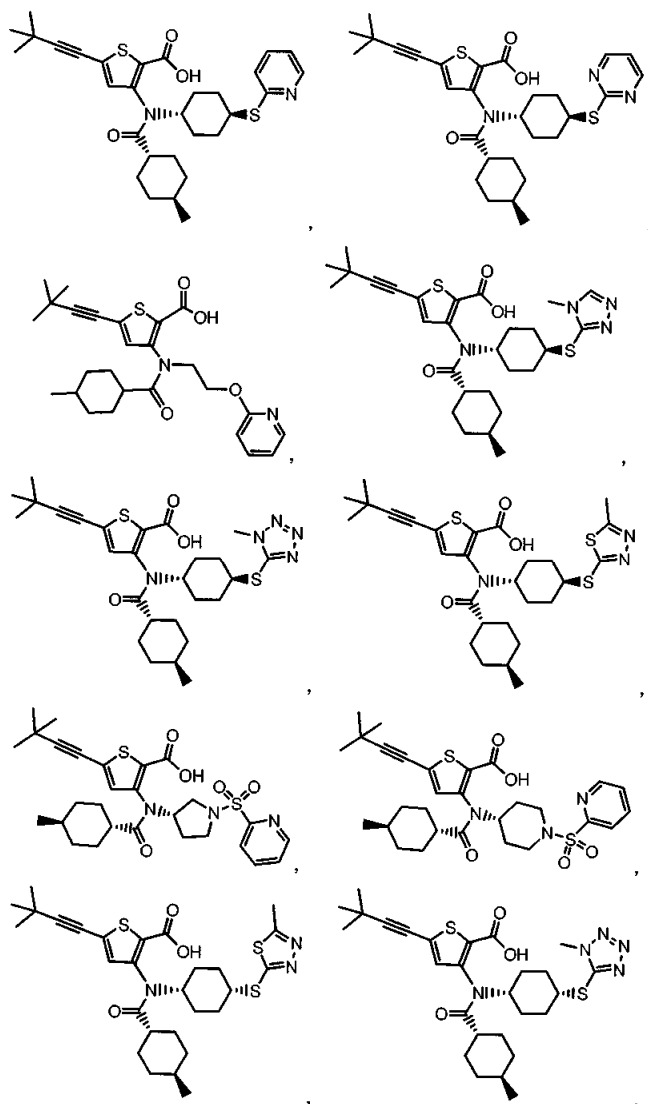


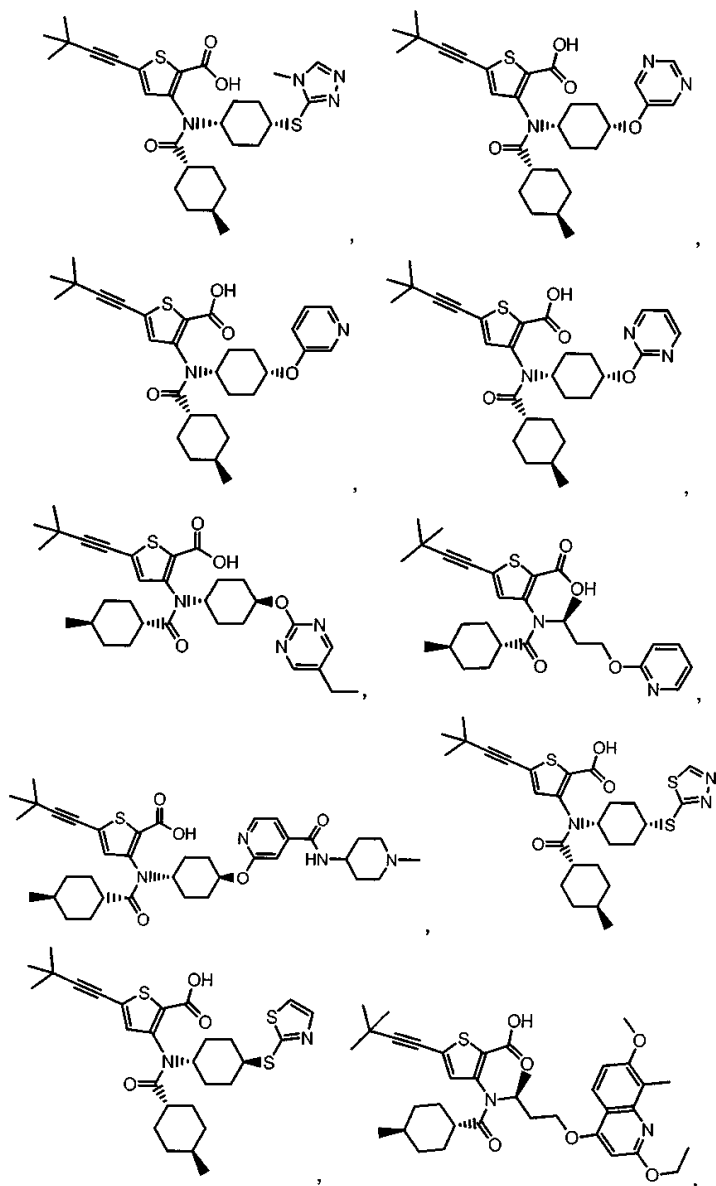


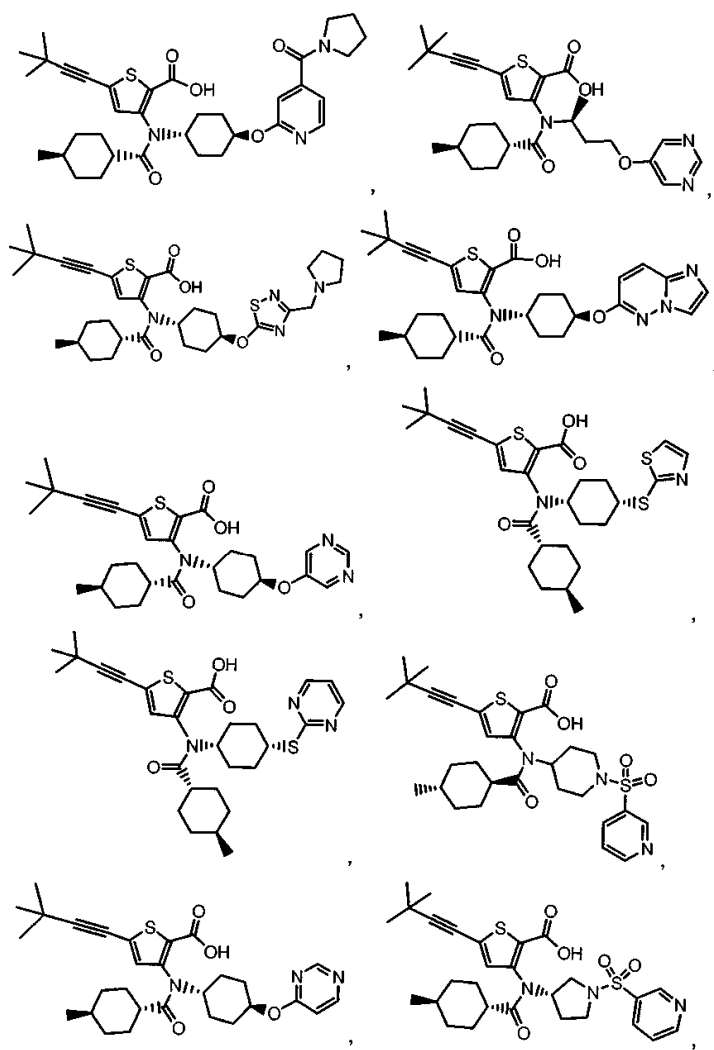


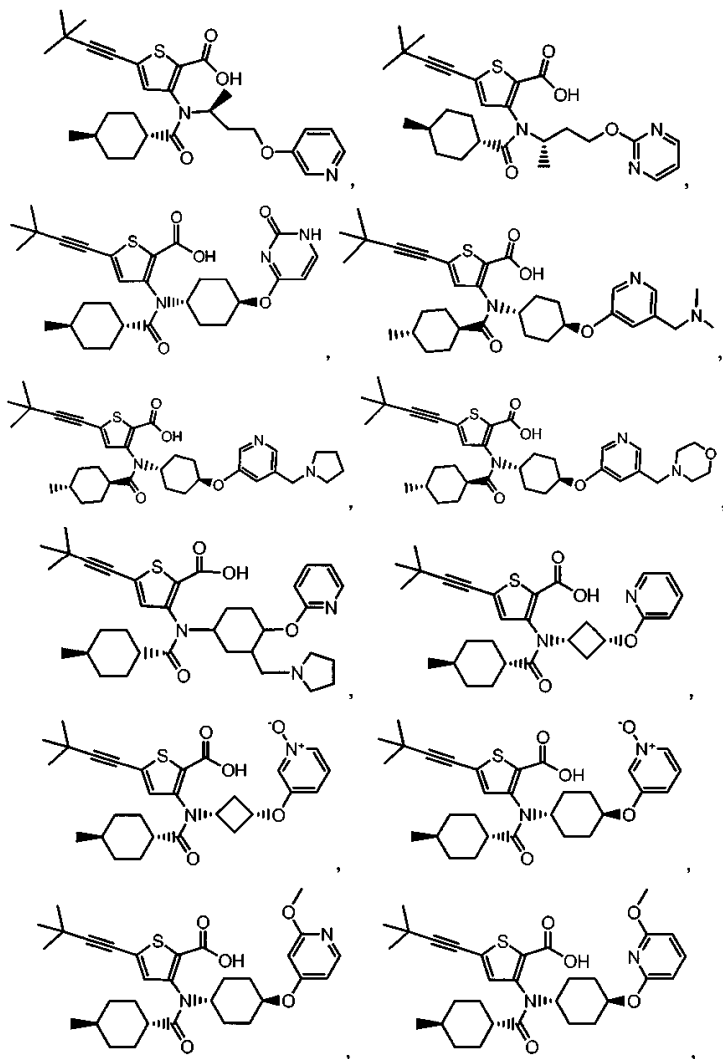


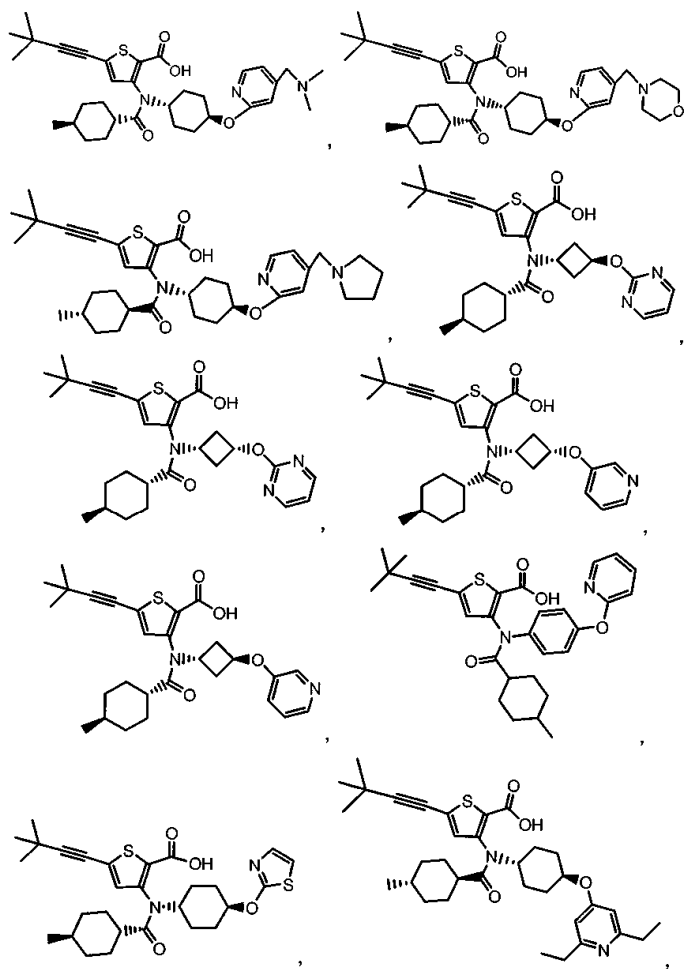




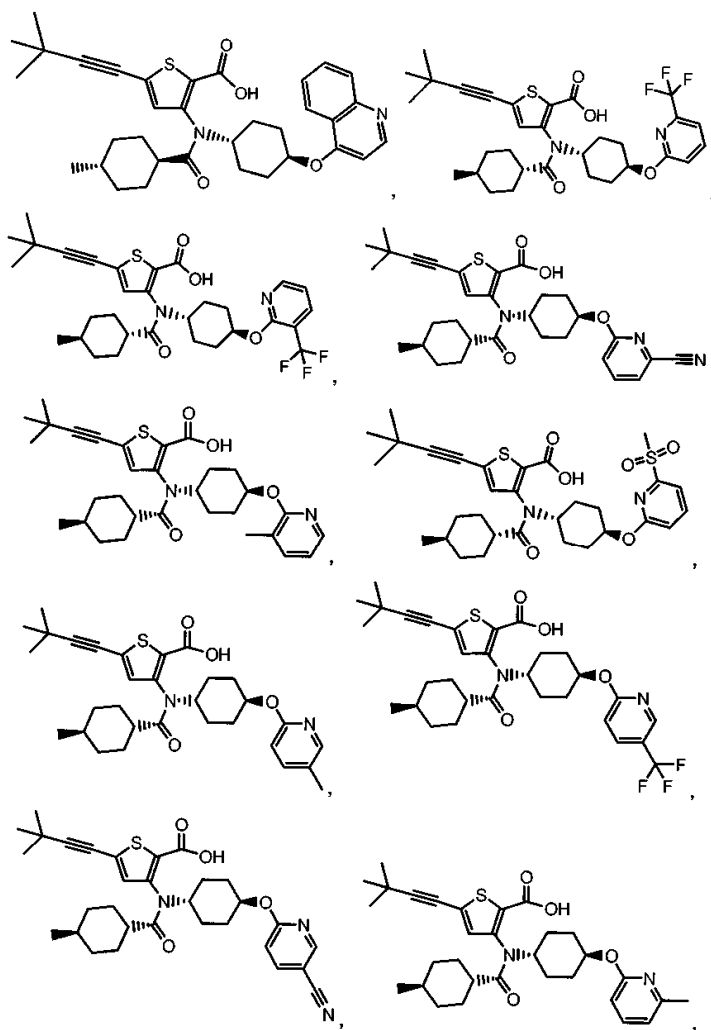


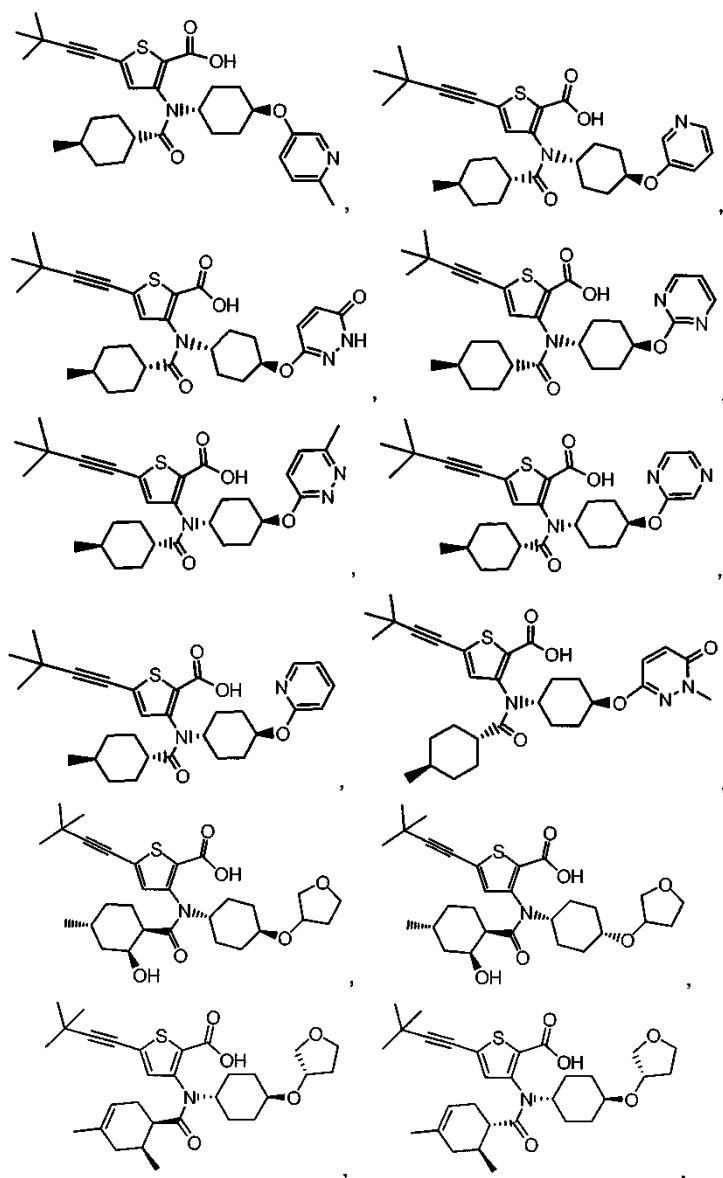


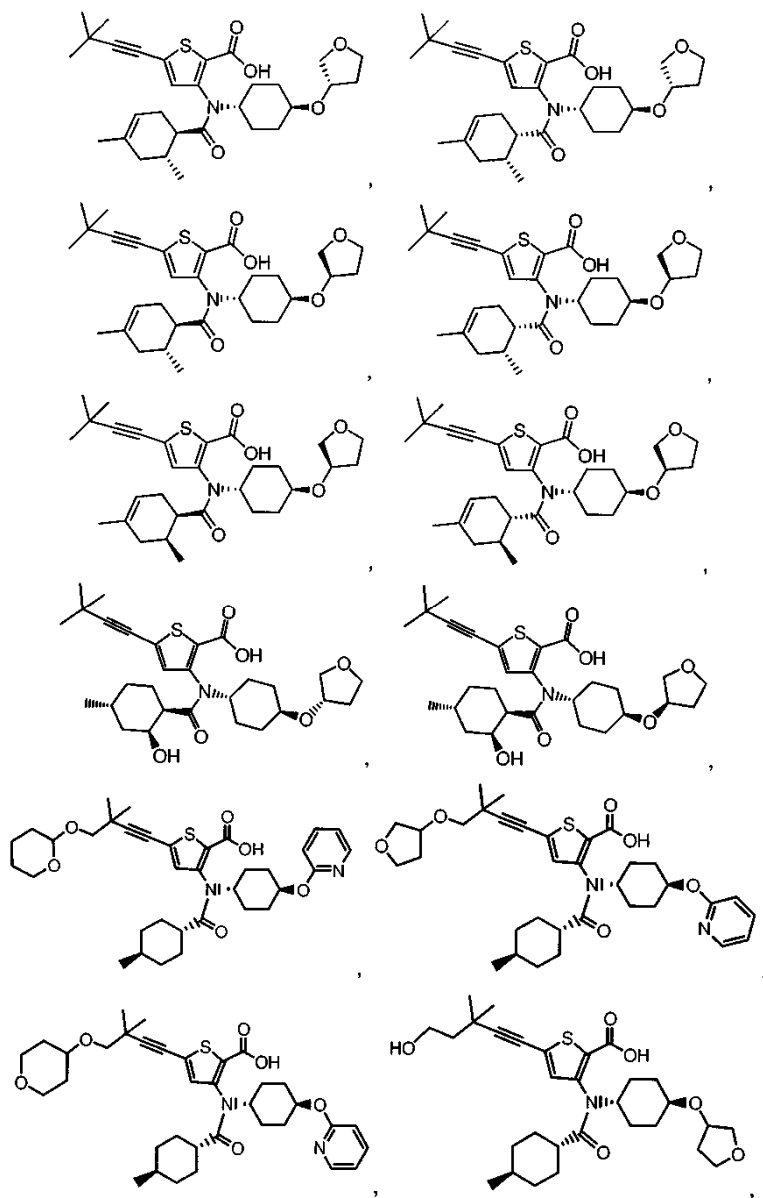


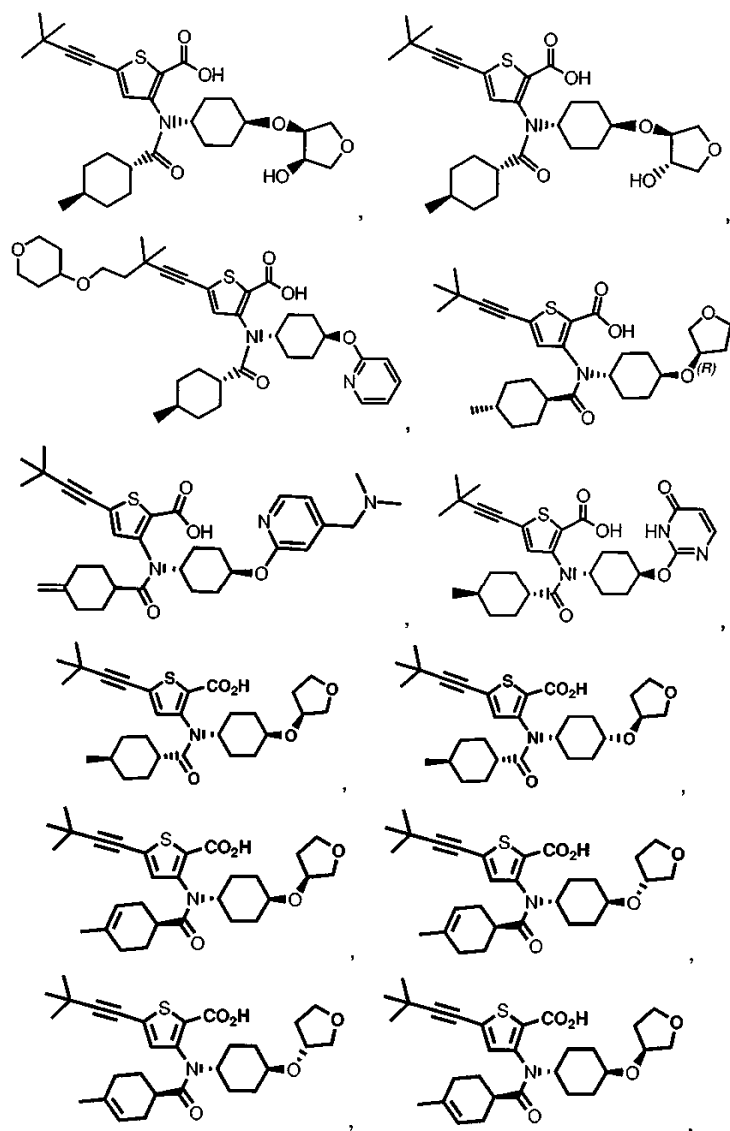


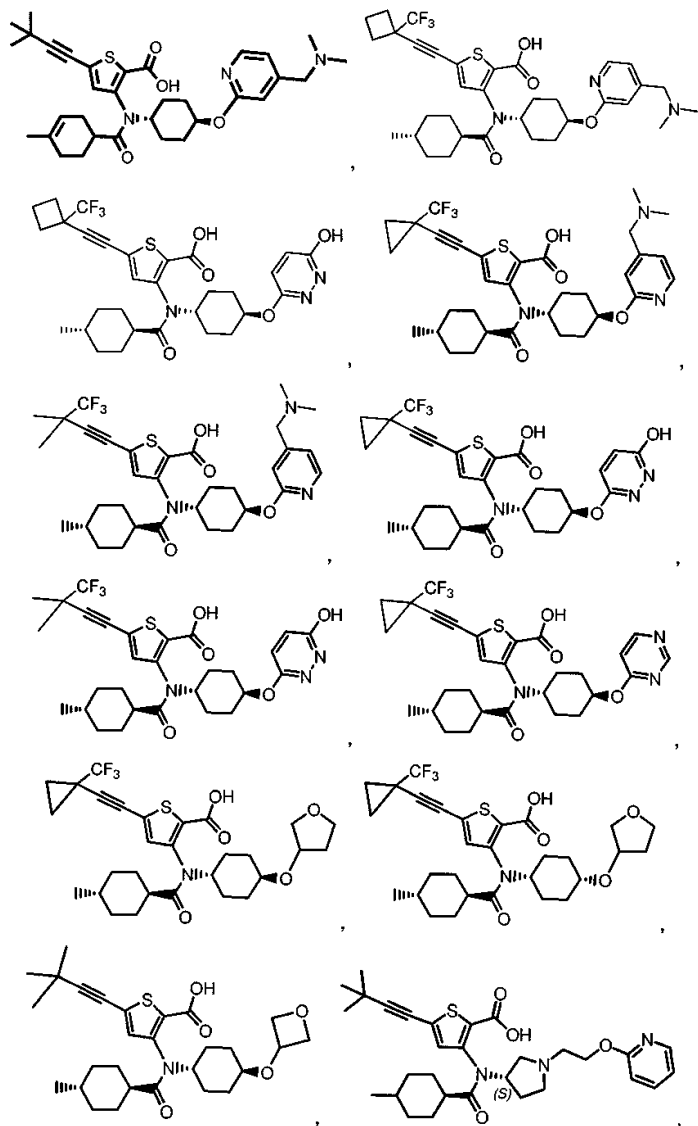


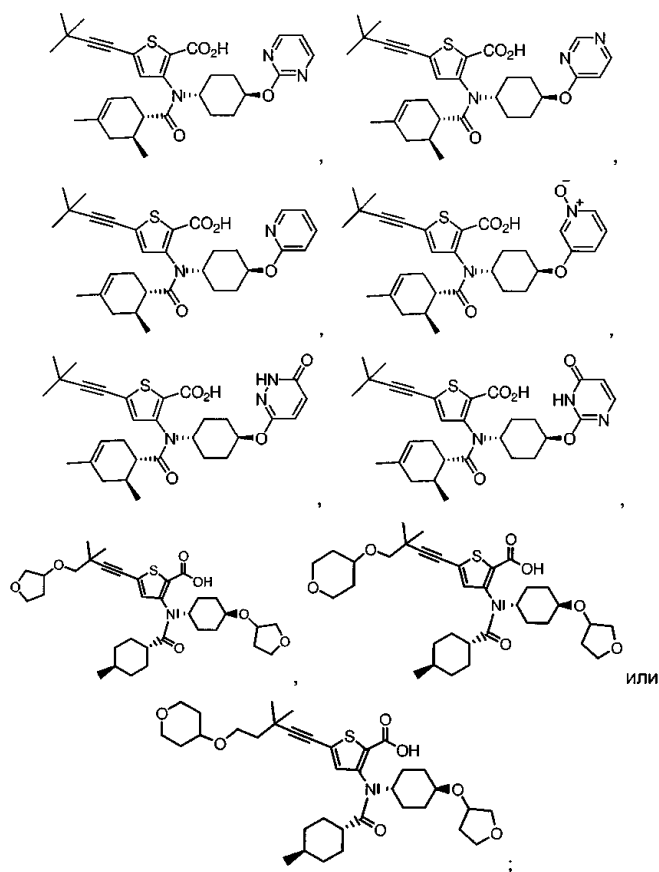












или его фармацевтически приемлемую соль.

#### Определения

Если не указано иное, следующие термины и фразы, используемые в данном документе, имеют следующие значения. Тот факт, что конкретный термин или фраза специально не определен, не должен быть связан с неопределенностью или отсутствием ясности, а скорее с тем, что термины в данном документе используются в их общепринятом значении. Когда в данном документе используются товарные знаки, заявители намерены независимо включать продукт с этим товарным знаком и активный фармацевтический ингредиент (ингредиенты) продукта с этим товарным знаком.

Термин "лечение" и его грамматические эквиваленты, когда используется в контексте лечения болезни, означает замедление или прекращение развития болезни, или улучшение по меньшей мере одного симптома болезни, более предпочтительно снижение интенсивности более чем одного симптома болезни. Например, лечение инфекции вируса гепатита С может включать снижение вирусной нагрузки HCV у инфицированного HCV человека и/или снижение тяжести желтухи у инфицированного HCV человека.

"Алкил" представляет собой углеводород, содержащий нормальные, вторичные, третичные или циклические атомы углерода. Например, алкильная группа может иметь 1-20 атомов углерода (т. е. C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>алкил), 1-10 атомов углерода (т. е. C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкил) или 1-6 атомов углерода (т. е. C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил). Примеры приемлемых алкильных групп включают без ограничения метил (Me, -CH<sub>3</sub>), этил (Et, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-пропил (н-Pr, н-пропил, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-пропил (и-Pr, и-пропил, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1-бутил (н-Bu, н-бутил, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-метил-1-пропил (и-Bu, и-бутил, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-бутил (в-Bu, в-бутил, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-метил-2-пропил (т-Bu, т-бутил, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1-пентил (н-пентил, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-пентил (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-пентил (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-метил-2-бутил (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-метил-2-бутил (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-метил-1-бутил (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-метил-1-бутил (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-гексил (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-гексил (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-гексил (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 2-метил-2-пентил (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-метил-2-пентил (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4-метил-2-пентил (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-метил-3-пентил (-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-метил-3-пентил (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,3-диметил-2-бутил (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,3-диметил-2-бутил (-CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) и октил (-C(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>).

"Алкокси" означает группу, имеющую формулу -O-алкил, в которой алкильная группа, как определено выше, присоединена к исходной молекуле через атом кислорода. Алкильная часть алкоксигруппы может иметь 1-20 атомов углерода (т. е. C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>алкокси), 1-12 атомов углерода (т. е. C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкокси) или 1-6 атомов углерода (т. е. C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси). Примеры приемлемых алкокси групп включают без ограничения метокси (-O-CH<sub>3</sub> или -OMe), этокси (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или -OEt), т-бутокси (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> или -OtBu) и т.п.

"Алкилен" относится к насыщенному, разветвленному или прямому радикалу или циклическому углеводородному радикалу, имеющему два одновалентных радикальных центра, полученных удалением

двух атомов водорода с одного и того же или двух различных атомов углерода исходного алкана. Например, алкиленовая группа может иметь 1-20 атомов углерода, 1-10 атомов углерода или 1-6 атомов углерода. Типичные алкиленовые радикалы включают без ограничения метилен ( $-\text{CH}_2-$ ), 1,1-этилен ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ), 1,2-этилен ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 1,1-пропилен ( $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ), 1,2-пропилен ( $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ), 1,3-пропилен ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 1,4-бутилен ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) и т.п.

"Арил" означает одновалентный ароматический углеводородный радикал, полученный удалением одного атома водорода с одного углеродного атома исходной ароматической кольцевой системы. Например, арильная группа может иметь 6-20 атомов углерода, 6-14 атомов углерода или 6-12 атомов углерода. Типичные арильные группы включают без ограничения радикалы, полученные из бензола (например, фенил), замещенного бензола, нафталина, антрацена, бифенила и т.п.

"Арилен" относится к арилу, как определено выше, имеющему два одновалентных радикальных центра, полученных удалением двух атомов водорода с одного и того же или двух различных атомов углерода исходного арила. Типичные ариленовые радикалы включают без ограничения фенилен.

"Арилалкил" относится к ациклическому алкильному радикалу, в котором один из атомов водорода связан с атомом углерода, типично концевым или  $\text{sp}^3$  атомом углерода, замещенным арильным радикалом. Типичные арилалкильные группы включают без ограничения бензил, 2-фенилэтан-1-ил, нафтилметил, 2-нафтилэтан-1-ил, нафтобензил, 2-нафтофенилэтан-1-ил и т. п. Арилалкильная группа может включать 6-20 атомов углерода, например, алкильный компонент включает 1-6 атомов углерода, а арильный компонент включает 6-14 атомов углерода.

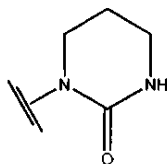
"Циклоалкил" относится к насыщенному или частично ненасыщенному кольцу, имеющему 3-7 атомов углерода, как моноциклу, 7-12 атомов углерода, как бициклу, и до приблизительно 20 атомов углерода, как полициклу. Моноциклические циклоалкильные группы имеют 3-6 кольцевых атомов, еще более типично 5 или 6 кольцевых атомов. Бициклические циклоалкильные группы имеют 7-12 кольцевых атомов, например, упорядоченных как бициклическая (4,5), (5,5), (5,6) или (6,6) система, или 9, или 10 кольцевых атомов, упорядоченных как бицикло (5,6) или (6,6) система. Циклоалкильные группы включают углеводородные моно-, би- и полициклические кольца, либо конденсированные, мостиковые, или спиро. Неограничивающие примеры моноциклических циклоалкилов включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил, 1-циклопент-1-енил, 1-циклопент-2-енил, 1-циклопент-3-енил, циклогексил, 1-цилогекс-1-енил, 1-цилогекс-2-енил и 1-цилогекс-3-енил. Неограничивающие примеры бициклических циклоалкилов включают нафтил, тетрагидронафталин, декалин и бицикло[3.1.0]гекс-6-ил и т.п.

"Циклоалкилен" относится к циклоалкилу, как определено выше, имеющему два одновалентных радикальных центра, полученных удалением двух атомов водорода с одного и того же или двух различных атомов углерода исходного циклоалкила. Типичные циклоалкиленовые радикалы включают без ограничения циклопропилен, циклобутилен, цикlopентилен и циклогексилен.

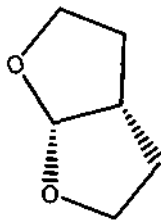
"Галоген" относится к F, Cl, Br или I.

"Гетероцикл" или "гетероциклил" относится к насыщенной или частично насыщенной циклической группе, имеющей от 1 до 14 атомов углерода и от 1 до 6 гетероатомов, выбранных из N, S, P или O, и включает отдельное кольцо и многокольцевые системы, включая конденсированные, мостиковые и спиро кольцевые системы. "Гетероцикл" или "гетероциклил", как используется в данном документе, включает, в качестве примера, а не для ограничения, гетероциклы, описанные у Paquette Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, New York, 1968), особенно в частях 1, 3, 4, 6, 7 и 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds. A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 до настоящего), особенно тома 13, 14, 16, 19 и 28; и J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. В одном варианте осуществления атом(атомы) углерода, азота, фосфора или серы гетероциклической группы могут быть окислены с получением C(=O), N-оксида, фосфинан оксида, сульфинильного или сульфонильного компонентов.

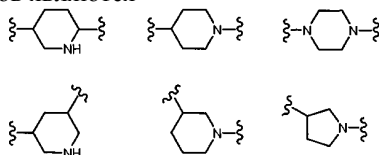
В качестве одного примера замещенные гетероциклилы включают, например, гетероциклические кольца, замещенные любыми заместителями, раскрытыми в данном документе, включая оксогруппы. Неограничивающим примером гетероциклила, замещенного карбонилем, является



Примеры гетероциклов включают, в качестве примера, а не для ограничения, дигидропиридил, тетрагидропиридил (пиперидил), тетрагидротиофенил, окисленный серой тетрагидротиофенил, пиперидинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, азетидинил, 2-пирролидонил, тетрагидрофуранил, декагидрохинолинил, октагидроизохинолинил, пиранил, морфолинил и бис-тетрагидрофуранил



"Гетероциклен" или "гетероциклилен" относится к "гетероциклу" или "гетероциклилу", как определено выше, имеющему два одновалентных радикальных центра, полученных удалением двух атомов водорода с одного и того же или двух различных атомов углерода исходного гетероцикла, удалением двух атомов водорода с двух атомов азота исходного гетероцикла или удалением атома водорода с азота и удалением атома водорода с атома углерода исходного гетероцикла. Неограничивающими примерами гетероциклена или гетероциклиленов являются



"Гетероарил" относится к одновалентному ароматическому гетероциклилу, имеющему по меньшей мере один гетероатом в кольце. Таким образом, "гетероарил" относится к ароматической группе от 1 до 14 атомов углерода и от 1 до 6 гетероатомов, выбранных из кислорода, азота, серы или фосфора. Для систем из нескольких колец, в качестве примера, термин "гетероарил" включает конденсированные, мостиковые и спирокольцевые системы, имеющие ароматические и неароматические кольца. В одном варианте осуществления кольцевой атом(атомы) углерода, азота или серы гетероарильной группы могут быть окислены с получением C(=O), N-оксида, сульфинильного или сульфонильных компонентов.

Примеры гетероариллов включают в качестве примера, а не для ограничения, пиридил, тиазолил, пиримидинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиазолил, имидазолил, тетразолил, бензофуранил, тианафта-ленил, индолил, хинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохино-линил, 6H-1,2,5-тиадазинил, 2H,6H-1,5,2-дитиазинил, тиенил, тиантренил, изобензофуранил, хроменил, ксантил, феноксатинил, 2H-пирролил, изотиазолил, изоксазол, пиазинил, пиридазинил, индолизинил, изоиндолил, 3H-индолил, 1H-индазол, пуринил, 4H-хинолизинил, нафтиридинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, птеридинил, 4aH-карбазолил, карбазолил, β-карболинил, фенантридинил, акридинил, пиримидинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, фуразанил, феноксазинил, изохрома-нил, хроманил, имидазолидинил, имидазолинил, пиазолидинил, пиазолинил, пиперазинил, индолинил, изоиндолинил, хинуклидинил, морфолинил, оксазолидинил, бензотриазолил, бензизоксазолил, оксиндо-лил, бензоксазолинил и изатиноил. "Гетероциклилен" относится к гетероциклилу, как определено в дан-ном документе, полученному замещением атома водорода с атома углерода или гетероатома гетероцик-лила с открытой валентностью. Подобным образом, "гетероарилен" относится к ароматическому гетеро-циклилену.

Термин "гетероциклилокси" представляет гетероциклильную группу, присоединенную к соседнему атому с помощью кислорода.

Если атом серы присутствует, он может иметь разные степени окисления, а именно S, SO, SO<sub>2</sub> или SO<sub>3</sub>. Все эти степени окисления попадают в объем данного изобретения.

Если атом фосфора присутствует, он может иметь разные степени окисления, а именно, POR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, PO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>R<sup>b</sup> или PO<sub>3</sub>R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, где каждый R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> и R<sup>c</sup> независимо выбран из H, C<sub>1-2</sub>алкила, C<sub>2-12</sub>алкенила, C<sub>2-12</sub>алкинила, C<sub>6-14</sub>арила, 3-12-членного гетероцикла, 3-18-членного гетероарилалкила, C<sub>6-18</sub>арилалкила; или два, взятые вме-сте (с или без кислорода), образуют 5-10-членный гетероцикл. Все эти степени окисления попадают в объем данного изобретения.

Термин "необязательно замещенный" по отношению к конкретному компоненту соединения фор-мулы I-II (например, необязательно замещенной арильной группы) означает компонент, где все замести-тели являются водородом или где один или несколько из водородов компонента могут быть замещены заместителями, такими как перечисленные в определении "замещенный", если не указано иное.

Термин "замещенный" по отношению к алкилу, алкилену, арилу, арилалкилу, алкокси, гетероцик-лилу, гетероарилу, карбоциклилу и т.д., например "замещенный алкил", "замещенный алкилен", "заме-щенный арил", "замещенный арилалкил", "замещенный гетероциклил" и "замещенный карбоциклил", означает алкил, алкилен, арил, арилалкил, гетероциклил, карбоциклил, соответственно, в котором каж-дый из одного или нескольких атомов водорода независимо замещены заместителем, отличным от водо-рода. Двухвалентные группы также могут быть замещены подобным образом. Если не указано иное, типич-



ные заместители включают без ограничения  $-X$ ,  $-R^b$ ,  $-O^-$ ,  $=O$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-S^-$ ,  $-NR^b_2$ ,  $-N^+R^b_3$ ,  $=NR^b$ ,  $-CX_3$ ,  $-CN$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-N=C=O$ ,  $-NCS$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $=N_2$ ,  $-N_3$ ,  $-NHC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-NHC(=O)NR^b_2$ ,  $-S(=O)_2$ ,  $-S(=O)_2OH$ ,  $-S(=O)_2R^b$ ,  $-OS(=O)_2OR^b$ ,  $-S(=O)_2NR^b_2$ ,  $-S(=O)R^b$ ,  $-OP(=O)(OR^b)_2$ ,  $-P(=O)(OR^b)_2$ ,  $-P(=O)(O^-)_2$ ,  $-P(=O)(OH)_2$ ,  $-P(O)(OR^b)(O^-)$ ,  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)X$ ,  $-C(S)R^b$ ,  $-C(O)OR^b$ ,  $-C(O)O^-$ ,  $-C(S)OR^b$ ,  $-C(O)SR^b$ ,  $-C(S)SR^b$ ,  $-C(O)NR^b_2$ ,  $-C(S)NR^b_2$ ,  $-C(=NR^b)NR^b_2$ , где каждый  $X$  независимо представляет собой галоген:  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  или  $I$ ; а каждый  $R^b$  независимо представляет собой  $H$ , алкил, арил, арилалкил, гетероцикл или защитную группу или пролекарственный компонент. Алкиленовая группа также может быть замещена подобным образом. Если не указано иное, если термин "замещенный" используется вместе с группами, такими как арилалкил, которые имеют два или более компонентов, способных к замещению, заместители могут быть присоединены к арильному компоненту, алкильному компоненту или к обоим.

Специалист в данной области признает, что когда компоненты, такие как "алкил", "арил", "гетероцикл" и т. д., замещены одним или несколькими заместителями, они альтернативно могут быть названы "алкиленовым", "ариленовым", "гетероциклиленовым" и т.д. компонентами (т.е. показано, что по меньшей мере один из атомов водорода исходных "алкильного", "арильного", "гетероциклильного" компонентов были замещены указанным заместителем(заместителями)). Когда компоненты, такие как "алкил", "арил", "гетероцикл" и т.д., названы в данном документе "замещенными" или графически показаны как подлежащие замещению (или необязательно замещенные, например, когда число заместителей варьирует от нуля до положительного целого числа), тогда термины "алкил", "арил", "гетероцикл" и т.д. подразумеваются как взаимозаменяемые с "алкиленом", "ариленом", "гетероциклиленом" и т.д.

Как будет понятно специалистам в данной области, соединения данного изобретения могут существовать в сольватированной или гидратированной форме. Объем данного изобретения включает такие формы. Кроме того, как будет понятно специалистам в данной области, соединения могут быть способны к этерификации. Объем данного изобретения включает физиологически функциональные производные. Объем данного изобретения включает пролекарственные формы соединения, описанного в данном документе.

Термин "пролекарство", как используется в данном документе, относится к любому соединению, которое при введении в биологическую систему образует лекарственное вещество, т.е. активный ингредиент как результат спонтанной химической реакции(реакций), катализированной ферментами химической реакции(реакций), фотолиза и/или метаболической химической реакции(реакций). Таким образом, пролекарство является ковалентно модифицированным аналогом или латентной формой терапевтически активного соединения. Неограничивающие примеры пролекарств включают компоненты сложного эфира, компоненты четвертичного аммония, гликолевые компоненты и т.п.

Специалисту в данной области будет понятно, что заместители и другие компоненты соединений формулы I или II должны быть выбраны для того, чтобы получить соединение, которое достаточно стабильно для получения фармацевтически применимого соединения, которое может быть сформулировано в приемлемо стабильную фармацевтическую композицию. Соединения формулы I или II, которые обладают такой стабильностью, рассматриваются как попадающие в объем данного изобретения.

Как будет понятно специалистам в данной области, соединения данного изобретения могут содержать один или нескольких хиральных центров. Объем данного изобретения включает такие формы. Кроме того, как будет понятно специалистам в данной области, соединения способны к этерификации.

Соединение формулы I-II и его фармацевтически приемлемые соли могут существовать как различные полиморфы или псевдополиморфы. Как используется в данном документе, кристаллический полиморфизм означает способность кристаллического соединения существовать в различных кристаллических структурах. Полиморфизм обычно может происходить в ответ на изменения температуры, давления или и того и другого. Полиморфизм также может быть результатом изменений в кристаллизационном процессе. Полиморфы могут быть охарактеризованы различными физическими характеристиками, известными в данной области, такими как дифракционные рентгенограммы, растворимость и точка плавления. Кристаллический полиморфизм может быть результатом различий в кристаллической упаковке (полиморфизм упаковки) или различий в упаковке между различными конформерами одной молекулы (конформационный полиморфизм). Как используется в данном документе, кристаллический псевдополиморфизм означает способность гидрата или сольвата соединения существовать в различных кристаллических структурах. Псевдополиморфы данного изобретения могут существовать из-за различий в кристаллической упаковке (псевдополиморфизм упаковки) или из-за различий в упаковке между различными конформерами одной молекулы (конформационный псевдополиморфизм). Данное изобретение включает все полиморфы и псевдополиморфы соединений формулы I-II и их фармацевтически приемлемых солей.

Соединение формулы I-II и его фармацевтически приемлемые соли также могут существовать как аморфное твердое вещество. Как используется в данном документе, аморфное твердое вещество является твердым веществом, в котором нет дальнего порядка положений атомов в твердом веществе. Это определение применяется также, когда размер кристаллов составляет два нанометра или меньше. Добавки, включая растворители, могут быть использованы для создания аморфных форм данного изобретения. Данное изобретение включает все аморфные формы соединений формулы I-II и их фармацевтически

приемлемых солей.

Некоторые из соединений, описанных в данном документе, имеют один или несколько хиральных центров, или в противном случае могут быть способны существовать в виде нескольких стереомеров. Объем данного изобретения включает смеси стереомеров, а также очищенные энантимеры или энантимерно/диастереоизомерно обогащенные смеси. Также в объем данного изобретения включены отдельные изомеры соединений, представленных формулой данного изобретения, а также любые полностью или частично уравновешенные их смеси. Данное изобретение также включает отдельные изомеры соединений, представленных вышеприведенными формулами, как смеси с их изомерами, в которых один или несколько хиральных центров инвертированы.

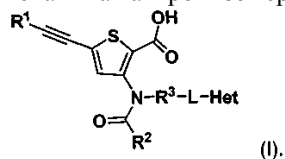
Термин "хиральный" относится к молекулам, которые обладают свойством неналожения зеркального изображения члена пары, тогда как термин "ахиральный" относится к молекулам, у которых зеркальное изображение члена пары налагается.

Термин "стереомеры" относится к соединениям, которые имеют идентичное химическое строение, но отличаются расположением атомов или групп в пространстве.

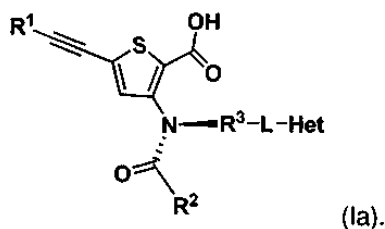
"Диастереомер" относится к стереомеру с двумя или более центрами хиральности, и чьи молекулы не являются зеркальными изображениями друг друга. Диастереомеры обладают различными физическими свойствами, например точками плавления, точками кипения, спектральными свойствами и реакционными способностями. Смеси диастереомеров могут разделяться аналитическими процедурами с высоким разрешением, такими как электрофорез и хроматография.

"Энантимеры" относятся к стереомерам соединения, зеркальные изображения которых не налагаются друг на друга.

"Антропизомеры" относятся к стереомерам соединения, полученного в результате затрудненного вращения вокруг одинарных связей, где барьер пространственной деформации к вращению достаточно высокий, чтобы обеспечить выделение отдельного конформера. Антропизомеры показывают осевую хиральность. Антропизомеры могут быть уравновешены термически, а барьер взаимопревращения может быть измерен кинетически. Антропизомеризм может происходить независимо от присутствия других форм хиральной изомерии. Таким образом, как показано, изображенный атом азота является плоским, и соединения формулы I способны существовать как антропизомеры



В одном варианте осуществления данного изобретения соединения существуют в конформерной форме формулы Ia



Сtereoхимические определения и правила, используемые в данном документе, в большинстве случаев следуют из S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; и Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York.

Многие органические соединения существуют в оптически активных формах, т. е. они обладают способностью вращать плоскость плоскополяризованного света. В описании оптически активного соединения приставки D и L или R и S используются для обозначения абсолютной конфигурации молекулы вокруг ее хирального центра(centers). Приставки d и l или (+) и (-) используются для обозначения признака вращения плоскополяризованного света соединения, при этом (-) или l означает, что соединение левовращающее. Соединение с приставкой (+) или d является правовращающим.

Конкретный стереомер также может быть упоминаться как энантиомер, а смесь таких изомеров часто называется энантиомерной смесью. Смесь 50:50 энантиомеров называется рацемической смесью или рацематом, которая может возникать там, где не было стереоселективности или стереоспецифичности в химической реакции или процессе. Термины "рацемическая смесь" и "рацемат" относятся к эквимольной смеси двух энантиомерных видов, лишенных оптической активности.

Данное изобретение включает соль или сольват соединений, описанных в данном документе, включая их комбинации, такие как сольват соли. Соединения данного изобретения могут существовать в сольватированной, например гидратированной, а также несольватированной формах, и данное изобретение охватывает все эти формы.

Типично, но не абсолютно, соли данного изобретения являются фармацевтически приемлемыми солями. Соли, охваченные термином "фармацевтически приемлемые соли", относятся к нетоксичным солям соединений данного изобретения.

Примеры приемлемых фармацевтически приемлемых солей включают неорганические кислые аддитивные соли, такие как хлорид, бромид, сульфат, фосфат и нитрат; органические кислые аддитивные соли, такие как ацетат, галактарат, пропионат, сукцинат, лактат, гликолят, малат, тартрат, цитрат, малеат, фумарат, метансульфонат, п-толуолсульфонат и аскорбат; соли с кислой аминокислотой, такие как аспарат и глутамат; соли щелочных металлов, такие как натриевая соль и калиевая соль; соли щелочно-земельных металлов, такие как магниевая соль и кальциевая соль; аммониевая соль; органические основные соли, такие как триметиламинная соль, триэтиламинная соль, пиридиновая соль, пиколиновая соль, дициклогексиламинная соль и N,N'-дибензилэтилендиаминная соль; и соли с основной аминокислотой, такие как лизиновая соль и аргининовая соль. Соли могут быть в некоторых случаях гидратами или этанол сольватами.

Обстоятельство "приблизительно", используемое по отношению к количеству, является включением установленного значения и имеет смысл, продиктованный контекстом (например, включает степень ошибки, связанной с измерением конкретного количества).

Всякий раз, когда соединение, описанное в данном документе, замещено более чем одной из подобно обозначенной группы, например, "R" или "R'", то будет понятно, что группы могут быть одинаковыми или различными, т. е. каждая группа выбрана независимо. Волнистые линии означают участок присоединений ковалентной связи с соседними субструктурами, группами, компонентами или атомами.

Соединения данного изобретения также могут существовать как таутомерные изомеры в определенных случаях. Хотя может быть изображена только одна делокализованная резонансная структура, все эти формы предусмотрены объемом данного изобретения. Например, енаминовые таутомеры могут существовать для пуриновой, пиримидиновой, имидазольной, гуанидиновой, амидиновой и тетразольной систем, и все такие возможные таутомерные формы попадают в объем данного изобретения.

Выбранные заместители, включающие соединения формулы I-II, могут быть представлены в рекурсивной степени. В этом контексте "рекурсивный заместитель" означает, что заместитель может излагать другое свое проявление. Множественные изложения могут быть прямыми или косвенными через последовательность других заместителей. Из-за рекурсивной природы таких заместителей большое число соединений теоретически может быть представлено в каком-либо представленном варианте осуществления. Специалисту в области медицинской химии понятно, что общее количество таких заместителей обоснованно ограничено желаемыми свойствами предполагаемого соединения. Такие свойства включают, в качестве примера, а не для ограничения, физические свойства, такие как молекулярный вес, растворимость или log P, потребительские свойства, такие как активность против предполагаемой цели, и практические свойства, такие как удобство синтеза. Рекурсивные заместители могут быть предполагаемым аспектом данного изобретения. Специалисту в области медицинской химии понятна универсальность таких заместителей. В той степени, в которой рекурсивные заместители представлены в варианте осуществления данного изобретения, они могут излагать другое свое проявление 0, 1, 2, 3 или 4 раза.

Соединения формулы I-II также включают молекулы, которые включают изотопы атомов, определенные в конкретных молекулах. Неограничивающие примеры таких изотопов включают D, T,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{15}\text{N}$ .

### Защитные группы

В контексте данного изобретения защитные группы включают пролекарственные компоненты и химические защитные группы.

Защитные группы доступны, общеизвестны, применяются, а также необязательно используются для предотвращения побочных реакций с защищаемой группой при процедурах синтеза, т.е. в путях или способах получения соединений данного изобретения. По большей части решение о том, какие группы защищать, когда это делать, и о природе химической защитной группы "PG" будет зависеть от химизма реакции, подлежащей защите (например, кислотные, основные, окислительные, восстановительные или другие условия), и предполагаемого направления синтеза. PG группы не должны быть, и обычно не являются, одинаковыми, если соединение замещено несколькими PG. Обычно PG будут использоваться для защиты функциональных групп, таких как карбоновая, гидроксильная, тио- или аминогруппы, и тем самым предотвратят побочные реакции или иным образом будут способствовать эффективности синтеза. Порядок снятия защиты с получением свободных групп со снятой защитой зависит от предполагаемого направления синтеза и условий реакции, которые встречаются, и может происходить в любом порядке, как это определено специалистом.

Могут быть защищены различные функциональные группы соединений данного изобретения. Например, защитные группы для -ОН групп (или гидроксильных, карбоновокислотных, фосфокислотных или других функциональных групп) включают "формирующие эфир или сложный эфир группы". Формирующие эфир или сложный эфир группы способны функционировать как химические защитные группы в схемах синтеза, приведенных в данном документе. Однако некоторые гидроксильные и тио защит-

ные группы не являются формирующими ни эфир, ни сложный эфир, группами, как будет понятно специалистам в данной области, и включены с амидами, обсуждаемыми ниже.

Очень большое число защитных групп для гидроксила, формирующих амид групп и соответствующих химических реакций расщепления описано в *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999, ISBN 0-471-16019-9) ("Greene"). См. также Kocienski, Philip J.; *Protecting Groups* (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994), которая включена ссылкой во всей ее полноте в данный документ. Особенно Chapter 1, Protecting Groups: An Overview, pages 1-20, Chapter 2, Hydroxyl Protecting Groups, pages 21-94, Chapter 3, Diol Protecting Groups, pages 95-117, Chapter 4, Carboxyl Protecting Groups, pages 118-154, Chapter 5, Carbonyl Protecting Groups, pages 155-184. Защитные группы для карбоновой кислоты, фосфокислоты, фосфоната, сульфоновой кислоты и другие защитные группы для кислот см. у Greene, как указано ниже. Такие группы включают в качестве примера, а не для ограничения, сложные эфиры, амиды, гидразиды и т.п.

#### **Формирующие эфир или сложный эфир защитные группы**

Формирующие сложный эфир группы включают: (1) формирующие эфир фосфиновой кислоты группы, такие как фосфонамидатные эфиры, фосфотиоатные эфиры, эфиры фосфиновой кислоты и фосфон-бис-амидаты; (2) формирующие эфир карбоновой кислоты группы и (3) формирующие серосодержащий сложный эфир группы, такие как сульфонат, сульфат и сульфидат.

#### **Метаболиты соединений данного изобретения**

Также в объем данного изобретения попадают *in vivo* метаболические продукты соединений, описанных в данном документе. Такие продукты могут быть результатом, например, окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, этерификации и т. п. введенного соединения, прежде всего из-за ферментативных процессов. Таким образом, данное изобретение включает соединения, полученные процессом, включающим контакт соединения данного изобретения с млекопитающим в течение периода времени, достаточного для выхода их метаболического продукта. Такие продукты типично идентифицируются путем получения меченного радиоактивным изотопом (например,  $C^{14}$  или  $H^3$ ) соединения данного изобретения, введения его парентерально в выявляемой дозе (например, более чем приблизительно 0,5 мг/кг) животному, такому как крыса, мышь, морская свинка, обезьяна, или человеку, обеспечения достаточного времени для осуществления метаболизма (типично от приблизительно 30 с до 30 ч) и выделения продуктов его превращения из мочи, крови или других биологических образцов. Эти продукты легко выделяются, поскольку они меченные (другие выделяются с применением антител, способных связывать эпитопы, сохранившиеся в метаболите). Структуры метаболитов определяются традиционными способами, например, с помощью МС или ЯМР анализа. Обычно анализ метаболитов выполняется таким же образом, что и традиционные исследования метаболизма лекарственного средства, хорошо известные специалистам в данной области. Продукты превращения, при условии, что они не обнаружены в ином случае *in vivo*, используются в диагностических испытаниях терапевтического дозирования соединений данного изобретения, даже если они сами по себе не обладают противомикробной активностью.

Определения и заместители для различных родов и подродов данных соединений описаны и иллюстрированы в данном документе. Специалисту в данной области понятно, что ни одна комбинация определений и заместителей, описанных выше, не должна привести к неэффективности видов или соединений. "Неэффективные виды или соединения" означает структуры соединений, которые нарушают соответствующие научные принципы (такие как, например, атом углерода соединяется более чем четырьмя ковалентными связями), или соединения слишком нестабильны, чтобы позволить выделение и формулирование в фармацевтически приемлемые лекарственные формы.

#### **Фармацевтические составы**

Соединения данного изобретения формулируются с традиционными носителями и наполнителями, которые будут выбраны согласно обычной практике. Таблетки будут содержать наполнители, вещества, способствующие скольжению, заполнители, связующие вещества и т. п. Водные составы получают в стерильной форме и, если предназначены для доставки отличным от орального введением, как правило, будут изотоническими. Все составы необязательно будут содержать наполнители, такие как указанные в *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (1986), включенном в данный документ ссылкой во всей его полноте. Наполнители включают аскорбиновую кислоту и другие антиоксиданты, хелатообразующие средства, такие как EDTA, карбогидраты, такие как декстрин, гидроксилалкилцеллюлоза, гидроксилалкилметилцеллюлоза, стеариновая кислота и т. п. pH составов варьирует от приблизительно 3 до приблизительно 11, но обычно составляет от приблизительно 7 до 10.

Хотя возможно активные ингредиенты вводить отдельно, предпочтительно они могут быть представлены как фармацевтические составы. Составы данного изобретения и для ветеринарии, и для применения для человека включают по меньшей мере один активный ингредиент вместе с одним или несколькими приемлемыми носителями и необязательно с другими терапевтическими ингредиентами. Носитель(носители) может быть "приемлемым" в смысле совместимости с другими ингредиентами состава и физиологически безопасен для получающего его пациента.

Составы включают приемлемые для вышеизложенных путей введения. Составы могут быть удобно представлены в единичной лекарственной форме и могут быть получены любым из способов, хорошо

известных в данной области фармацевтики. Методики и составы обычно находятся в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Истон, Пенсильвания), включенном в данный документ ссылкой во всей его полноте. Такие способы включают этап объединения активного ингредиента с носителем, который состоит из одного или нескольких вспомогательных ингредиентов. В целом составы готовятся однородным и равномерным объединением активного ингредиента с жидким носителем, или тонкоизмельченными твердыми носителями, или и тем, и другим, а затем, если необходимо, формованием продукта.

Составы данного изобретения, приемлемые для перорального введения, могут быть представлены как дискретные единицы, такие как капсулы, саше или таблетки, каждая из которых содержит предварительно определенное количество активного ингредиента; как порошок или гранулы; как раствор или суспензия в водной или неводной жидкости; или как жидкая эмульсия масло-в-воде или жидкая эмульсия вода-в-масле. Активный ингредиент также может быть введен как пилюля, электуарий или паста.

Таблетка сделана путем прессования или формования, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены прессованием в приемлемой машине активного ингредиента в свободнотекущей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного со связующим, смазывающим средством, инертным разбавителем, консервантом, поверхностно-активным или диспергирующим средством. Формованные таблетки могут быть сделаны формованием в приемлемой машине смеси порошкового активного ингредиента, увлажненного инертным жидким разбавителем. Таблетки необязательно могут быть покрыты или выполнены с насечкой и необязательно сформулированы так, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента.

Для введения в глаз или другие внешние ткани, например рот и кожа, составы предпочтительно наносятся как местная мазь или крем, содержащие активный ингредиент(ингредиенты) в количестве, например, 0,075-20% вес./вес. (включая активный ингредиент(ингредиенты) в диапазоне от 0,1 до 20% с шагом 0,1% вес./вес., например 0,6% вес./вес., 0,7% вес./вес. и т. д.), предпочтительно 0,2-15% вес./вес. и наиболее предпочтительно 0,5-10% вес./вес. При формулировании в виде мази активные ингредиенты могут применяться либо с парафинистой, либо с растворимой в воде мазевой основой. Альтернативно, активные ингредиенты могут быть сформулированы в виде крема с кремовой основой масло-в-воде.

Если желательно, водная фаза кремовой основы может включать, например, по меньшей мере 30% вес./вес. многоатомного спирта, т. е. спирта, имеющего две или более гидроксильных групп, такого как пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, маннит, сорбит, глицерин, полиэтиленгликоль (включая PEG 400) и их смеси. Местные составы желательно включают соединение, которое усиливает абсорбцию или проникновение активного ингредиента через кожу или другие пораженные участки. Примеры таких усилителей кожного проникновения включают диметилсульфоксид и родственные аналоги.

Масляная фаза эмульсий данного изобретения могут быть составлена из известных ингредиентов известным способом. Если фаза может включать только эмульгатор (иначе известный как эмульгирующее вещество), она желательно включает смесь по меньшей мере одного эмульгатора с жиром или маслом, или и с жиром, и с маслом. Предпочтительно, гидрофильный эмульгатор включается вместе с липофильным эмульгатором, который действует как стабилизатор. Также предпочтительно она включает и масло, и жир. Вместе эмульгатор(эмульгаторы) с или без стабилизатора (стабилизаторов) составляют так называемый эмульгирующий воск, а воск вместе с маслом и жиром составляет так называемую эмульгирующую мазевую основу, которая формирует диспергированную в масле фазу кремовых составов.

Эмульгирующие вещества и стабилизаторы эмульсии, приемлемые для применения в составе данного изобретения, включают Tween® 60, Span® 80, цетостеариловый спирт, бензиловый спирт, миристиловый спирт, глицерилмоностеарат и натрия лаурилсульфат.

Выбор приемлемых масел или жиров для состава основывается на обеспечении желательных косметических свойств. Крем предпочтительно должен быть нежирным, неокрашивающим и смываемым продуктом с приемлемой консистенцией во избежание протечки из туб или других контейнеров. Могут быть использованы прямые или разветвленные моно- или двухосновные алкиловые сложные эфиры, такие как диизоадипат, изоцетилстеарат, пропиленгликоль сложный диэфир кокосовых жирных кислот, изопропилмиристат, децилолеат, изопропилпальмитат, бутилстеарат, 2-этилгексилпальмитат, или смесь сложных эфиров с разветвленной цепью, известная как Crodamol CAP, последние три являются предпочтительными сложными эфирами. Они могут быть использованы отдельно или в комбинации, в зависимости от желаемых свойств. Альтернативно, используются жиры с высокой точкой плавления, такие как белый мягкий парафин и/или жидкий парафин или другие минеральные масла.

Фармацевтические составы в соответствии с данным изобретением включают одно или несколько соединений данного изобретения вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями или наполнителями и необязательно другими терапевтическими средствами. Фармацевтические составы, содержащие активный ингредиент, могут быть в любой форме, приемлемой для предполагаемого способа введения. При использовании для перорального применения могут быть получены, например, таблетки, пастилки, лепешки, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры. Композиции, предполагаемые

для перорального применения, могут быть получены согласно любому способу, известному в данной области для изготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать одно или нескольких средств, включая подсластители, ароматизирующие средства, красители и консервирующие средства, для обеспечения приятного на вкус препарата. Приемлемыми являются таблетки, содержащие активный ингредиент в смеси с нетоксическим фармацевтически приемлемым наполнителем, который приемлем для изготовления таблеток. Эти наполнители могут быть, например, инертными разбавителями, такими как кальция или натрия карбонат, лактоза, лактозы моногидрат, кроскармеллоза натрия, повидон, кальция или натрия фосфат; гранулирующее и дезинтегрирующие средства, такие как кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие средства, такие как целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал, желатин или гуммиарабик; и смазывающие средства, такие как магния стеарат, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть непокрытыми или могут быть покрытыми известными методиками, включая микроинкапсулирование для задержки дезинтеграции и абсорбции в желудочно-кишечном тракте, и тем самым обеспечивается пролонгированное действие в течение более длительного периода. Например, может применяться материал для задержки во времени, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, отдельно или с воском.

Составы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, кальция фосфатом или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, такой как ореховое масло, жидкий парафин или оливковое масло.

Водные суспензии данного изобретения содержат активные материалы в смеси с наполнителями, приемлемыми для изготовления водных суспензий. Такие наполнители включают суспендирующее средство, такое как натрия карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрия альгинат, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь, и диспергирующее или увлажняющее средства, такие как натурального происхождения фосфатиды (например, лецитин), продукт конденсации алкиленоксида с жирной кислотой (например, полиоксиэтиленстеарат), продукт конденсации этиленоксида с алифатическим спиртом с длинной цепью (например, гептадекаэтиленоксигексанола), продукт конденсации этиленоксида с частичным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и ангидрида гексита (например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат). Водная суспензия также может содержать один или несколько консервантов, таких как этил или н-пропил п-гидроксibenzoат, один или несколько красителей, одно или несколько ароматизирующих средств и один или несколько подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

Масляные суспензии могут быть сформулированы суспендированием активного ингредиента в растительном масле, таком как арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло или кокосовое масло, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Пероральные суспензии могут содержать загущающее средство, такое как пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Подсластители, такие как указанные в данном документе, и ароматизирующие средства могут быть добавлены для обеспечения перорального препарата с приятным вкусом. Эти композиции могут быть консервированы добавлением антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

Диспергируемые порошки и гранулы данного изобретения, приемлемые для получения водной суспензии путем добавления воды, обеспечивают активный ингредиент в смеси с диспергирующим или увлажняющим средством, суспендирующим средством и одним или несколькими консервантами. Приемлемые диспергирующее или увлажняющее средства и суспендирующие средства проиллюстрированы обсуждаемыми выше. Также могут присутствовать дополнительные наполнители, например, подсластители, ароматизирующие средства и красители.

Фармацевтические композиции данного изобретения также могут быть в форме эмульсий масло-в-воде. Масляной фазой может быть растительное масло, такое как оливковое масло или арахисовое масло, минеральное масло, такое как жидкий парафин, или их смесь. Приемлемые эмульгирующие средства включают камеди натурального происхождения, такие как акациевая камедь и трагакантовая камедь, фосфатиды натурального происхождения, такие как соевый лецитин, сложные эфиры или частичные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гексита, такие как сорбитанмоноолеат, и продукты конденсации таких частичных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Эмульсия также может содержать подсластители и ароматизирующие средства. Сиропы и эликсиры могут быть сформулированы с подсластителями, такими как глицерин, сорбит или сахароза. Такие составы также могут содержать средство, уменьшающее раздражение, консервант, ароматизирующее средство или краситель.

Фармацевтические композиции данного изобретения могут быть в форме стерильного инъекционного препарата, такого как стерильная инъекционная водная или масляная суспензия. Такая суспензия может быть сформулирована в соответствии с известным уровнем техники с использованием тех приемлемых диспергирующих или увлажняющих средств и суспендирующих средств, которые упомянуты в данном документе. Стерильный инъекционный препарат также может быть стерильным инъекционным раствором или суспензией в нетоксическом парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, таким как раствор в 1,3-бутандиоле, или полученным как лиофилизированный порошок. Среди приемле-

мых носителей и растворителей, которые могут быть применены, имеют место вода, раствор Рингера и изотонический раствор натрия хлорида. Кроме того, стерильные жирные растительные масла традиционно могут быть применены в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели может быть применено любое легкое жирное растительное масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, также могут быть использованы в получении инъекционных препаратов.

Количество активного ингредиента, который может быть комбинирован с материалом носителя для обеспечения отдельной лекарственной формы, будет варьировать в зависимости от хозяина, которого лечат, и конкретного способа введения. Например, состав замедленного высвобождения, предполагаемый для перорального введения людям, может содержать приблизительно 1-1000 мг активного материала, соединенного с приемлемым и подходящим количеством материала носителя, которое может варьировать от приблизительно 5 до приблизительно 95% всех композиций (вес./вес.). Фармацевтическая композиция может быть получена с обеспечением легко измеряемых количеств для введения. Например, водный раствор, предполагаемый для внутривенной инфузии, может содержать от приблизительно 3 до 500 мкг активного ингредиента на миллилитр раствора с тем, чтобы могла произойти инфузия приемлемого объема при скорости приблизительно 30 мл/ч.

Составы, приемлемые для введения в глаз, включают глазные капли, где активный ингредиент растворен или суспендирован в приемлемом носителе, особенно в водном растворителе, для активного ингредиента. Активный ингредиент предпочтительно присутствует в таких составах в концентрации 0,5-20%, преимущественно 0,5-10%, особенно приблизительно 1,5% вес./вес.

Составы, приемлемые для местного введения в рот, включают лепешки, содержащие активный ингредиент в ароматизированной основе, обычно в сахарозе и гуммиарабике или трагаканте; пастилки, содержащие активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин и глицерин или сахароза и гуммиарабик; и ополаскиватели для рта, содержащие активный ингредиент в приемлемом жидком носителе.

Составы для ректального введения могут быть представлены как суппозитории с приемлемой основой, включающей, например, масло какао или салицилат.

Составы, приемлемые для внутрилегочного или назального введения, имеют размер частиц, например, в диапазоне 0,1-500 мкм (включая размеры частиц в диапазоне от 0,1 до 500 мкм с шагом, например, 0,5, 1, 30, 35 мкм и т.д.), которые вводятся быстрой ингаляцией через носовой канал или ингаляцией через рот так, чтобы достичь альвеолярных мешочков. Приемлемые составы включают водные или масляные растворы активного ингредиента. Составы, приемлемые для аэрозольного введения или введения в виде сухого порошка, могут быть получены согласно традиционным способам и могут быть доставлены с другими терапевтическими средствами, такими как соединения, до сих пор используемые в лечении или профилактике инфекций, как описано в данном документе.

Составы, приемлемые для вагинального введения, могут быть представлены как вагинальные суппозитории, тампоны, кремы, гели, пасты, пенки или аэрозольные составы, содержащие вдобавок к активному ингредиенту такие носители, которые известны в данной области как приемлемые.

Составы, приемлемые для парентерального введения, включают водные и неводные стерильные инъекционные растворы, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатики и растворенные вещества, которые делают состав изотоническим с кровью предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие средства и загущающие средства.

Составы представлены в контейнерах с единичной дозой или с несколькими дозами, например, запаянные ампулы и флаконы, и могут храниться при условии сушки сублимацией (лиофилизацией), требуя только добавления стерильного жидкого носителя, например, воды для инъекции, непосредственно перед применением. Приготовленные для немедленного приема инъекционные растворы и суспензии готовятся из стерильных порошков, гранул и таблеток ранее описанного вида. Предпочтительными единичными дозированными составами являются те, что содержат суточную дозу или единичную суточную субдозу, как описывалось в данном документе выше, или ее приемлемую фракцию, активного ингредиента.

Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, особенно упомянутым выше, составы данного изобретения могут включать другие средства, традиционные в данной области, с учетом типа рассматриваемого состава, например, такие приемлемые для перорального введения могут включать ароматизирующие средства.

Соединения данного изобретения также могут быть сформулированы с обеспечением контролируемого высвобождения активного ингредиента для менее частого дозирования или для улучшения фармакокинетического профиля или профиля токсичности активного ингредиента. Таким образом, данное изобретение также представляет композиции, включающие одно или несколько соединений данного изобретения, сформулированных для длительного или контролируемого высвобождения.

Эффективная доза активного ингредиента зависит по меньшей мере от природы состояния, подлежащего лечению, токсичности, от того, используется ли соединение профилактически (более низкие дозы) или против активной вирусной инфекции, способа доставки и фармацевтического состава, и будет

определяться практикующим врачом с использованием традиционных исследований с увеличением дозы. Эффективная доза, как ожидается, может составлять от приблизительно 0,0001 до приблизительно 100 мг/кг веса тела в сутки; типично от приблизительно 0,01 до приблизительно 10 мг/кг веса тела в сутки; более типично от приблизительно 0,01 до приблизительно 5 мг/кг веса тела в сутки; наиболее типично от приблизительно 0,05 до приблизительно 0,5 мг/кг веса тела в сутки. Например, суточная кандидная доза для взрослого человека с весом тела приблизительно 70 кг будет варьировать от 1 до 1000 мг, предпочтительно от 5 до 500 мг и может принимать форму одной или нескольких доз.

В еще одном варианте осуществления данная заявка раскрывает фармацевтические композиции, включающие соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, а также фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель.

#### Пути введения

Одно или несколько соединений данного изобретения (в данном документе называемые активными ингредиентами) вводятся каким-либо путем, приемлемым для состояния, подлежащего лечению. Приемлемые пути включают пероральный, ректальный, назальный, местный (включая буккальный и подъязычный), вагинальный и парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутрикожный, интратекальный и эпидуральный) и т. п. Будет понятно, что предпочтительный путь может изменяться, например, в зависимости от состояния реципиента. Преимуществом соединений данного изобретения является то, что они биологически доступны при пероральном введении и могут быть дозированы перорально.

#### Комбинированная терапия, включающая комбинированную терапию HCV

В другом варианте осуществления соединения данного изобретения могут быть комбинированы с одним или несколькими активными средствами. Неограничивающие примеры приемлемых комбинаций включают комбинации одного или нескольких соединений данного изобретения с одним или несколькими интерферонами, рибавирином или его аналогами, ингибиторами протеазы NS3 HCV, NS5a ингибиторами, ингибиторами альфа-глюкозидазы 1, гепатопротекторами, антагонистами мевалонат-декарбоксилазы, антагонистами ренин-ангиотензиновой системы, противofiброзными средствами, антагонистами эндотелина, нуклеозидными или нуклеотидными ингибиторами полимеразы NS5B HCV, ненуклеозидными ингибиторами полимеразы NS5B HCV, ингибиторами NS5A HCV, агонистами TLR-7, ингибиторами циклофиллина, ингибиторами IRES HCV, фармакокинетическими усилителями и лекарственными средствами для лечения HCV или их смесями.

Более специфически одно или несколько соединений данного изобретения могут быть скомбинированы с одним или несколькими соединениями, выбранными из группы, включающей:

1) интерфероны, например пегилированный rIFN-альфа 2b (PEG-Intron), пегилированный rIFN-альфа 2a (Pegasys), rIFN-альфа 2b (Intron A), rIFN-альфа 2a (Roferon-A), интерферон-альфа (MOR-22, OPC-18, Alfaferone, Alfanaive, Multiferon, субалин), интерферон-альфакон-1 (Infergen), интерферон-альфа-n1 (Wellferon), интерферон-альфа-n3 (Alferon), интерферон-бета (Avonex, DL-8234), интерферон-омега (omega DUROS, Biomed 510), альбинтерферон-альфа-2b (Albupheron), IFN альфа XL, BLX-883 (Locferon), DA-3021, гликозилированный интерферон-альфа-2b (AVI-005), PEG-Infergen, пегилированный интерферон-лямбда (пегилированный IL-29) и белерофон,

2) рибавирин и его аналоги, например, рибавирин (Rebetol, Copegus) и таривавирин (Viramidine),

3) ингибиторы протеазы NS3 HCV, например боцепривир (SCH-503034, SCH-7), телапревир (VX-950), VX-813, TMC-435 (TMC435350), ABT-450, BI-201335, BI-1230, MK-7009, SCH-900518, VBY-376, VX-500, GS-9256, GS-9451, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531 и ITMN-191 (R-7227),

4) ингибиторы альфа-глюкозидазы 1, например селгизивир (MX-3253), миглитол и UT-231 B,

5) гепатопротекторы, например эмерикасан (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), силибилин и MitoQ,

6) нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы полимеразы NS5B HCV, например, R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, PSI-7851, BCX-4678, валопицитабин (NM-283) и MK-0608,

7) ненуклеозидные ингибиторы полимеразы NS5B HCV, например филибувир (PF-868554), ABT-333, ABT-072, BI-207127, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (несбувир), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125 и GS-9190,

8) ингибиторы NS5A HCV, например AZD-2836 (A-831), AZD-7295 (A-689) и BMS-790052,

9) агонисты TLR-7, например имиквимод, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025), PF-04878691 и SM-360320,

10) ингибиторы циклофиллина, например DEBIO-025, SCY-635 и NIM811,

11) ингибиторы IRES HCV, например MCI-067,

12) фармакокинетические усилители, например BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585 и рокситромицин,

13) лекарственные средства для лечения HCV, например тимозин-альфа 1 (Zadaxin), нитазоксанид (Alinea, NTZ), BIVN-401 (виристат), PYN-17 (алтирекс), KPE02003002, актилон (CPG-10101), GS-9525,



KRN-7000, сивасир, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, тарвацин, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, бавитуксимаб, MDX-1106 (ONO-4538), оглуфанид, FK-788 и VX-497 (меримеподиб),

14) антагонисты мевалонат-декарбоксилазы, например статины, ингибиторы HMGCoA-синтазы (например, hmgglusin), ингибиторы синтеза сквалена (например, зарагозовая кислота);

15) антагонисты рецептора ангиотензина II, например лозартан, ирбесартан, олесартан, кандесартан, валсартан, телмисартан, эпросартан;

16) ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, например каптоприл, зофеноприл, эналаприл, рамиприл, квинаприл, периндоприл, лизиноприл, беназеприл, фозиноприл;

17) противофиброзные средства, например, амилорид и

18) антагонисты эндотелина, например бозентан и амбрисентан.

В другом варианте осуществления данная заявка раскрывает фармацевтические композиции, включающие соединение данного изобретения или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным активным средством и фармацевтически приемлемым носителем или наполнителем. В следующем варианте осуществления данная заявка представляет комбинацию фармацевтического средства с двумя или более терапевтическими средствами в единичной лекарственной форме. Таким образом, также можно скомбинировать любое соединение данного изобретения с одним или несколькими другими активными средствами в единичной лекарственной форме.

Комбинированная терапия может быть введена одновременно или в поочередном режиме. При поочередном введении комбинация может быть введена двумя или более введениями.

Совместное введение соединения данного изобретения с одним или несколькими другими активными средствами обычно относится к одновременному или поочередному введению соединения данного изобретения и одного или нескольких других активных средств так, что терапевтически эффективные количества соединения данного изобретения и одного или нескольких других активных средств присутствуют в организме пациента.

Совместное введение включает введение единичных дозировок соединений данного изобретения перед или после введения единичных дозировок одного или нескольких других активных средств, например, введение соединений данного изобретения в течение секунд, минут или часов после введения одного или нескольких других активных средств. Например, единичная доза соединения данного изобретения может быть введена первой, через секунды или минуты после введения единичной дозы одного или нескольких других активных средств. Альтернативно, единичная доза одного или нескольких других активных средств может быть введена первой, с последующим введением единичной дозы соединения данного изобретения в течение секунд или минут. В некоторых случаях может быть желательно вводить единичную дозу соединения данного изобретения первой с последующим через несколько часов (например, 1-12 ч) введением единичной дозы одного или нескольких других активных средств. В других случаях может быть желательно вводить единичную дозу одного или нескольких других активных средств сначала с последующим через несколько часов (например, 1-12 ч) введением единичной дозы соединения данного изобретения.

Комбинированная терапия может обеспечивать "синергизм" и "синергический эффект", т.е. эффект, достигаемый при совместном использовании активных ингредиентов, больший суммы эффектов, которые получаются в результате отдельного использования соединений. Синергический эффект может быть достигнут, когда активные ингредиенты (1) совместно сформулированы и введены или доставлены одновременно в комбинированном составе; (2) доставлены поочередно или параллельно как отдельные составы или (3) каким-либо другим режимом. При доставке в поочередной терапии синергический эффект может быть достигнут, когда соединения вводятся или доставляются последовательно, например, в отдельных таблетках, драже или капсулах, или различными инъекциями в отдельных шприцах. Обычно при поочередной терапии эффективная дозировка каждого активного ингредиента вводится последовательно, т.е. периодически, тогда как при комбинированной терапии эффективные дозировки двух или более активных ингредиентов вводятся вместе.

Как будет понятно специалистам в данной области, при лечении вирусной инфекции, такой как HCV, такое лечение может быть охарактеризовано различными путями и измерено рядом предельных показателей. Предполагается, что объем данного изобретения охватывает все эти характеристики.

#### Примеры синтеза

Определенные аббревиатуры и сокращения используются в описании деталей эксперимента. Хотя большинство из них будет понятно специалисту в данной области, табл. 1 содержит перечень многих из этих аббревиатур и сокращений.

Таблица 1. Перечень аббревиатур и сокращений

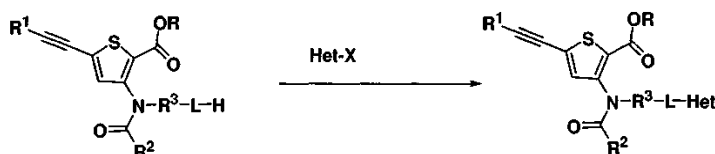
| Аббревиатура      | Значение                                      |
|-------------------|---|
| Ac <sub>2</sub> O | уксусный ангидрид                             |
| AIBN              | 2,2'-азобис(2-метилпропионитрил)              |
| Bn                | бензил  |
| BnBr              | бензилбромид                                  |
| BSA               | бис(триметилсилил)ацетамид                    |
| BzCl              | бензоилхлорид                                 |
| CDI               | карбонилдиимидазол                            |
| DABCO             | 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан                  |
| DBN               | 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен               |
| DDQ               | 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон         |
| DBU               | 1,5-диазабицикло[5.4.0]ундец-5-ен             |
| DCA               | дихлорацетамид                                |
| DCC               | дициклогексилкарбодиимид                      |
| DCM               | дихлорметан                                   |
| DMAP              | 4-диметиламинопиридин                         |
| DME               | 1,2-диметоксиэтан                             |
| DMTCI             | диметокситритилхлорид                         |
| DMSO              | диметилсульфоксид                             |
| DMTr              | 4,4'-диметокситритил                          |
| DMF               | диметилформамид                               |
| EtOAc             | этилацетат                                    |
| ESI               | ионизация электрораспылением                  |
| HMDS              | гексаметилсилазан                             |
| HPLC              | жидкостная хроматография высокого давления    |
| LDA               | лития диизопропиламид                         |
| LRMS              | масс-спектр с низкой разрешающей способностью |
| MCPBA             | мета-хлорпербензойная кислота                 |
| MeCN              | ацетонитрил                                   |
| MeOH              | метанол                                       |
| MMTC              | монометокситритилхлорид                       |
| m/z или m/e       | соотношение массы к заряду                    |
| MH <sup>+</sup>   | масса плюс 1                                  |
| MH <sup>-</sup>   | масса минус 1                                 |
| MsOH              | метансульфоновая кислота                      |
| MS или ms         | масс-спектр                                   |
| NBS               | N-бромсукцинимид                              |
| Ph                | фенил   |
| кт или к.т.       | комнатная температура                         |
| TBAF              | тетрабутиламмония фторид                      |
| TMSCl             | хлортриметилсилан                             |
| TMSBr             | бромтриметилсилан                             |
| TMSI              | йодтриметилсилан                              |
| TMSOTf            | (триметилсилил)трифторметилсульфонат          |

|                |  |
|----------------|--|
| TEA            | триэтиламин  |
| TBA            | трибутиламин                                       |
| TBAP           | трибутиламмония пирофосфат                         |
| TBSCl          | т-бутилдиметилсилилхлорид                          |
| TEAB           | триэтиламмония бикарбонат                          |
| TFA            | трифторуксусная кислота                            |
| TLC или tlc    | тонкослойная хроматография                         |
| Tr             | трифенилметил                                      |
| Tol            | 4-метилбензоил                                     |
| Turbo Grignard | смесь 1:1 изопропилмагния хлорида и лития хлорида  |
| $\delta$       | частей на миллион слабого поля от тетраметилсилана |

### Общие схемы

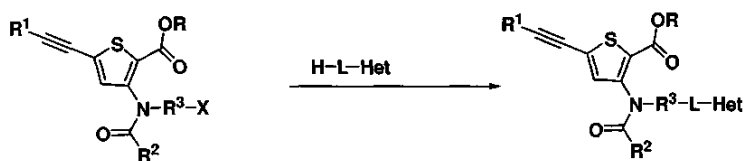
Соединения данного изобретения могут быть синтезированы несколькими путями с ключевыми формирующими связь этапами, как показано на схемах А-С, в которых карбоксилированный заместитель R показывает либо защитную группу, такую как алкиловый сложный эфир (где необходимо), либо саму свободную кислоту. Защитные группы для алкилового сложного эфира удобно удаляются путем омыления с гидроксидом щелочного металла в протонном растворителе, таком как вода или спирт, что может быть облегчено применением смесей эфирных растворителей и/или нагреванием. Альтернативно, они могут быть удалены деалкилированием путем нагревания с галогенидом щелочного металла в апротонном растворителе. Как будет понятно, заместители на Het могут быть модифицированы после других формирующих связь этапов, например, путем N-окисления типичным оксидантом, таким как метахлорпербензойная кислота в растворителе, таком как дихлорметан, O-деалкилирования обработкой реагентом, таким как бора трибромид, в растворителе, таком как дихлорметан, или гидролизом.

Схема А



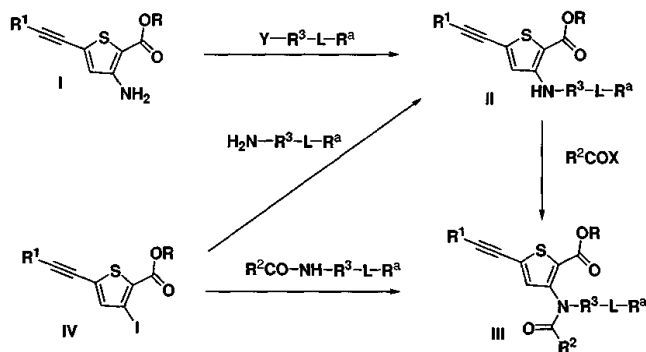
Связь между L и Het может быть образована путем замещения X на Het, где X является уходящей группой, такой как галогенид, сульфидат, сульфат или фосфатный компонент. Реакцию удобно выполнять путем депротонирования L-H с основанием, таким как натрия гидрид или калия гексаметилдисилазид, или облегчать присутствием третичного амина; ее можно выполнить в ряде растворителей, таких как THF, диоксан, дихлорметан, NMP, DMF или DMSO, и можно ускорить нагреванием.

Схема В



Связь между R<sup>3</sup> и L может быть образована путем нуклеофильного замещения уходящей группы X на R<sup>3</sup>. Уходящая группа может широко варьировать и включать без ограничения галогенидный, карбоксилатный, сульфидатный, сульфатный или фосфатный компоненты, и она может быть образована из соответствующего спирта *in situ* путем обработки реагентами, такими как диалкилазодикарбоксилаты. Реакция также может быть облегчена депротонированием Het-L-H с основанием, таким как натрия гидрид или калия гексаметилдисилазид, или облегчена присутствием третичного амина; она может быть выполнена в ряде растворителей, таких как THF, диоксан, дихлорметан, NMP, DMF или DMSO, и может быть ускорена нагреванием.

Схема С

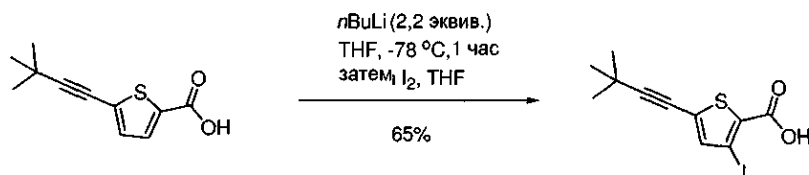


Исходный материал в схеме А может быть синтезирован, как изображено на схеме С. Замещенные 3-аминотиофены II могут быть образованы восстановительным аминированием  $Y-R^3-L-R^a$  (где Y означает альдегид или кетон, а R и  $R^a$  изображают необязательные защитные группы), или прямым алкилированием (где Y означает уходящую группу, такую как галогенид, сульфат, сульфонат или фосфатный компонент) 3-аминотиофен I (смотри патентную заявку WO 2008/58393). В последнем случае алкилирование может быть облегчено депротонированием амина с основанием, таким как натрия гидрид или калия гексаметилдисилазид, и может быть выполнено в ряде растворителей, таких как THF, диоксан, дихлорметан, NMP, DMF или DMSO, а также может быть ускорено нагреванием. В случаях, когда  $R^3$  является ароматическим, реакция может быть катализована с помощью Pd (J. Org. Chem., 2000, 65, 1158-1174). Альтернативно, II может быть образован соединением амина с 3-йодтиофеном IV, катализируемым с помощью Pd (J. Org. Chem., 2000, 65, 1158-1174). Амин II превращается в амид III ацилированием с производным карбоновой кислоты, таким как ацилхлорид или ангидрид, в присутствии основания, такого как пиридин или третичный амин, в инертном растворителе, таком как дихлорметан. Альтернативно, IV может быть превращен в III непосредственно амидированием, катализируемым с помощью Cu (J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 7421-7428).

Исходный материал для схемы В может быть образован аналогичным образом с уходящей группой X, образованной на конечном этапе стандартными способами из предшествующего спирта.

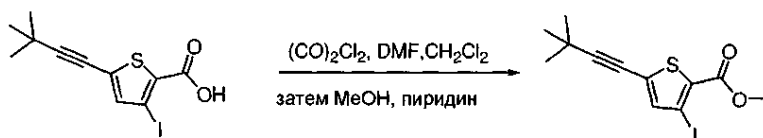
Синтез йодтиофена IV проиллюстрирован ниже для случая, когда  $R^1 = tBu$ , а другие варианты могут быть синтезированы аналогичным образом.

Схема D



К раствору 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-тиофен-2-карбоновой кислоты (6,2 г, 30 ммоль; см. заявку на патент США 5861421) в THF (100 мл) добавили раствор nBuLi (2,0 М в пентане, 33 мл, 66 ммоль) через капельную воронку при  $-78^\circ\text{C}$ . После добавления реакционную смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Раствор  $I_2$  (7,7 г, 30 ммоль) в THF (100 мл) медленно добавляли (приблизительно 15 мин) в колбу. Еще через 10 мин реакцию погасили 1 н HCl (50 мл) и нагрели до комнатной температуры. Летучие вещества удалили в вакууме, а осадок растворили в эфире (500 мл). Органический раствор промыли 1 М  $Na_2S_2O_3$  (100 мл  $\times$  2), рассолом (100 мл) и высушили над  $Na_2SO_4$ . После концентрирования в вакууме осадок очистили хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны) с получением 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-йод-тиофен-2-карбоновой кислоты (5,9 г, 65%) в виде белого твердого вещества.

Схема E



К раствору 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-йод-тиофен-2-карбоновой кислоты (1,0 г, 3,0 ммоль) и DMF (20 мкл) в сухом дихлорметане (10 мл) добавили оксалилхлорид (508 мкл, 6,0 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 90 мин реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления летучих веществ. Осадок растворили в пиридине (5 мл) и метаноле (5 мл) и перемешивали в течение 2 ч. Летучие вещества удалили в вакууме, а осадок разделили между эфиром (150 мл) и насыщенным раствором  $NH_4Cl$  (50 мл). Органический слой промыли насыщен-

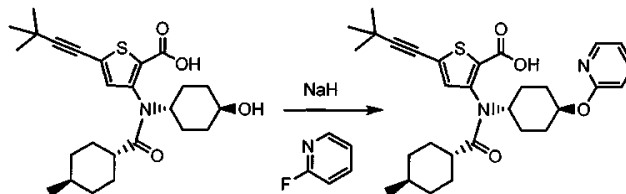
ным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 мл) и высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После концентрации в вакууме остаток очистили хроматографией на силикагеле ( $\text{EtOAc}$ /гексаны) с получением желаемого продукта (835 мг, 80%).

### Экспериментальная часть

#### Пример 1.

Соединение 1: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-((транс-4-метил-циклогексанкарбонил)-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]амино)тиофен-2-карбоновая кислота

Схема 1

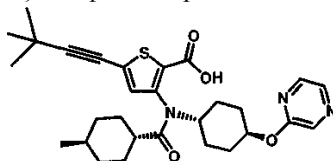


Соединение 1

Смесь 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (78 мг, 0,175 ммоль) и 2-фторпиридина (145 мкл, 1,68 ммоль) в DMF (0,6 мл) обрабатывали гидридом натрия (67 мг, 1,68 ммоль, 60% масляная дисперсия) двумя или тремя порциями. Смесь перемешивали до замедления выделения пузырьков, запаивали и нагревали микроволнами при  $100^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. После охлаждения добавляли этилацетат (2-3 мл) и смесь осторожно погашали лимонной кислотой (10% водный раствор, 2-3 мл). Добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 30$  мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали при помощи HPLC (колонка Gemini, 35% ацетонитрила:воды, 2 мин, 35-50% ацетонитрила:воды, 2 мин, 50-95% ацетонитрила:воды 13 мин, оба растворителя содержат 0,1% трифторуксусной кислоты). Это дало в результате 65 мг (58% выход) названного соединения в виде белого порошка (TFA соль): MS (масса/заряд): 520,9  $[\text{M}-\text{H}]^-$ ; время удерживания HPLC: 4,61 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

#### Пример 2.

Соединение 2: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-((транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[транс-4-(пиразин-2-илокси)циклогексил]амино)-тиофен-2-карбоновая кислота

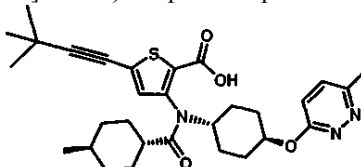


Соединение 2

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 1, с применением 2-хлорпиразина вместо 2-фторпиридина. Также использовали хроматографию на силикагеле (1%  $\text{EtOH}$ :дихлорметан 2 мин, 1-8%  $\text{EtOH}$ :дихлорметан, 12 мин, 30 мл/мин, 12 г капиллярной кварцевой колонки) вместо HPLC для очистки: MS (масса/заряд): 522,1  $[\text{M}-\text{H}]^-$ ; время удерживания HPLC: 5,04 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

#### Пример 3.

Соединение 3: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-((транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[транс-4-(6-метилпиридазин-3-илокси)циклогексил]амино)тиофен-2-карбоновая кислота

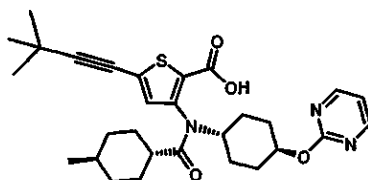


Соединение 3

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 1, с применением 3-хлор-6-метилпиридазина вместо 2-фторпиридина: MS (масса/заряд): 536,1  $[\text{M}-\text{H}]^-$ ; время удерживания HPLC: 3,73 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

#### Пример 4.

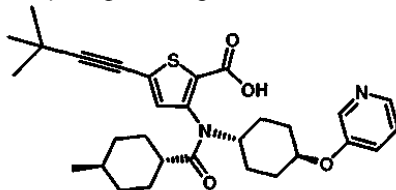
Соединение 4: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-((транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[транс-4-(пиримидин-2-илокси)циклогексил]амино)тиофен-2-карбоновая кислота

**Соединение 4**

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 1, с применением 2-хлор-пиридина вместо 2-фторпиридина: MS (масса/заряд): 522,0 [M-H]<sup>+</sup>; время удерживания HPLC: 4,82 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 5.

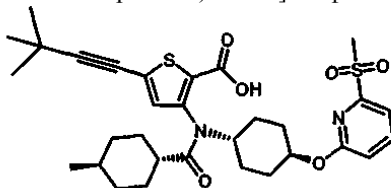
Соединение 5: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[транс-4-(пиридин-3-илокси)циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота

**Соединение 5**

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 1, с применением 3-фтор-пиридина вместо 2-фторпиридина: MS (масса/заряд): 520,9 [M-H]<sup>+</sup>; время удерживания HPLC: 3,54 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 6.

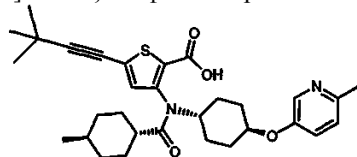
Соединение 6: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(транс-4-(6-метансульфонилпиридин-2-илокси)-циклогексил)-(транс-4-метил-циклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота

**Соединение 6**

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 1, с применением 2-хлор-6-метансульфонилпиридина вместо 2-фторпиридина: MS (масса/заряд): 598,9 [M-H]<sup>+</sup>; время удерживания HPLC: 4,79 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 7.

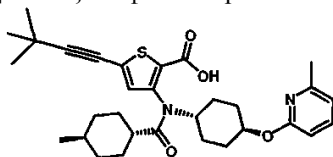
Соединение 7: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{(транс-4-метил-циклогексанкарбонил)-[транс-4-(6-метилпиридин-3-илокси)циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота

**Соединение 7**

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 1, с применением 5-фтор-2-метил-пиридина вместо 2-фторпиридина: MS (масса/заряд): 534,9 [M-H]<sup>+</sup>; время удерживания HPLC: 4,40 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 8.

Соединение 8: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[транс-4-(6-метилпиридин-2-илокси)циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота

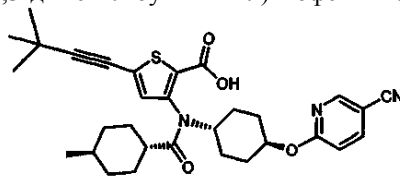
**Соединение 8**

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 1, с применением 2-хлор-6-

метил-пиридина вместо 2-фторпиридина: MS (масса/заряд): 534,8 [M-H]<sup>-</sup>; время удерживания HPLC: 4,05 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 9.

Соединение 9: 3-[[транс-4-(5-цианопиридин-2-илокси)циклогексил]-(транс-4-метил-циклогексанкарбонил)амино]-5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-2-карбоновая кислота

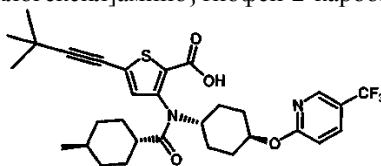


Соединение 9

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 1, с применением 6-хлор-никотинитрила вместо 2-фторпиридина: MS (масса/заряд): 545,9 [M-H]<sup>-</sup>; время удерживания HPLC: 5,17 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 10.

Соединение 10: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[транс-4-(5-трифторметилпиридин-2-илокси)циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота

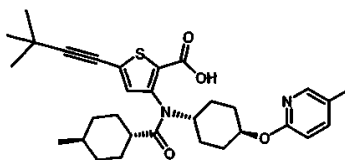


Соединение 10

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 1, с применением 2-хлор-5-трифторметил-пиридина вместо 2-фтор-пиридина: MS (масса/заряд): 588,8 [M-H]<sup>-</sup>; время удерживания HPLC: 5,55 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 11.

Соединение 11: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[транс-4-(5-метилпиридин-2-илокси)циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота

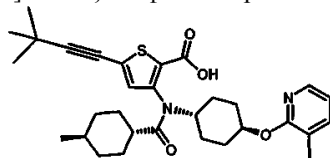


Соединение 11

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 1, с применением 2-хлор-5-метил-пиридина вместо 2-фтор-пиридина: MS (масса/заряд): 534,8 [M-H]<sup>-</sup>; время удерживания HPLC: 4,44 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 12.

Соединение 12: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[транс-4-(3-метилпиридин-2-илокси)циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота

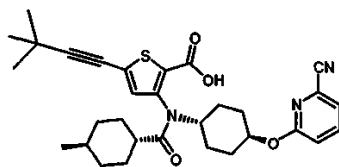


Соединение 12

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 1, с применением 2-хлор-3-метил-пиридина вместо 2-фтор-пиридина: MS (масса/заряд): 534,9 [M-H]<sup>-</sup>; время удерживания HPLC: 5,28 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 13.

Соединение 13: 3-[[транс-4-(6-цианопиридин-2-илокси)циклогексил]-(транс-4-метил-циклогексанкарбонил)амино]-5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-тиофен-2-карбоновая кислота



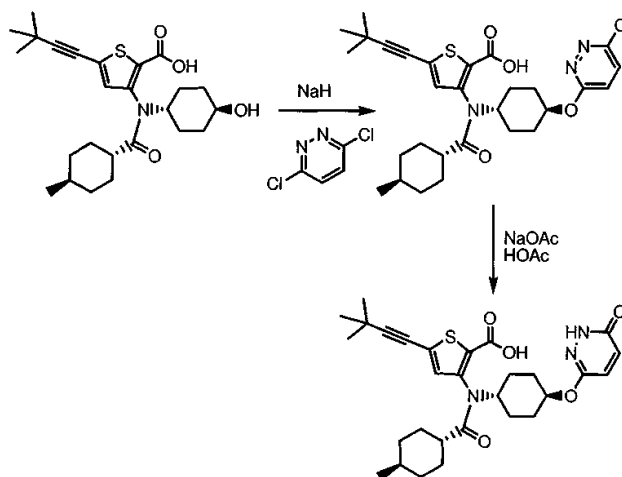
Соединение 13

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 1, с применением 6-хлор-пиридин-2-карбонитрила вместо 2-фтор-пиридина: MS (масса/заряд): 545,9 [M-H]<sup>-</sup>; время удерживания HPLC: 5,17 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 14.

Соединение 14: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[транс-4-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-илокси)циклогексил]амино]тиофен-2-карбоновая кислота

Схема 2



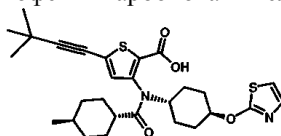
Соединение 14

Смесь 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (53 мг, 0,12 ммоль) и 3,6-дихлорпиридазина (86 мг, 0,58 ммоль) в DMF (0,5 мл) обрабатывали гидридом натрия (58 мг, 1,4 ммоль, 60% масляной дисперсии) двумя порциями. Смесь перемешивали до замедления выделения пузырьков, запаивали и нагревали микроволнами при 100°C в течение 30 мин. После охлаждения добавляли этилацетат (2-3 мл) и смесь осторожно погашали лимонной кислотой (10% водной раствор, 2-3 мл). Добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали. Остаток пропускали через пробку из диоксида кремния (10% MeOH:DCM элюента) и концентрировали с получением 69 мг 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[транс-4-(6-хлорпиридазин-3-илокси)циклогексил]амино]тиофен-2-карбоновой кислоты в виде черного масла, которое использовали без дополнительной очистки.

Неочищенный образец (3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[транс-4-(6-хлор-пиридазин-3-илокси)циклогексил]амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (69 мг) растворяли в уксусной кислоте (1 мл) и нагревали с ацетатом натрия (36 мг). Смесь нагревали при 100°C в течение 4 ч, а затем разделяли между водой и этилацетатом. Водную фазу нейтрализовали добавлением водного гидроксида натрия и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали при помощи HPLC (колонок Gemini; 25% ацетонитрила:воды, 2 мин; 25-100% ацетонитрила:воды, 16 мин; 100% ацетонитрила, 3 мин; оба растворителя содержат 0,1% трифторуксусной кислоты). В результате это дало 14 мг (выход 19% за 2 стадии) названного соединения в виде белого порошка (TFA соль): MS (масса/заряд): 537,9 [M-H]<sup>-</sup>; время удерживания HPLC: 4,31 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 15.

Соединение 15: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[транс-4-(тиазол-2-илокси)циклогексил]амино]тиофен-2-карбоновая кислота



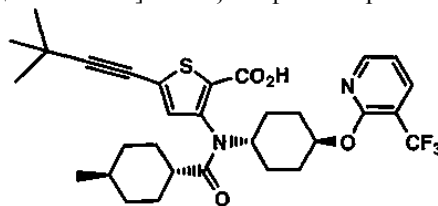
Соединение 15



Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 1, с применением 2-хлор-тиазола вместо 2-фторпиридина: MS (масса/заряд): 526,9 [M-H]<sup>-</sup>; время удерживания HPLC: 5,08 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 16.

Соединение 16: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[транс-4-(3-трифторметилпиридин-2-илокси)циклогексил]амино]тиофен-2-карбоновая кислота

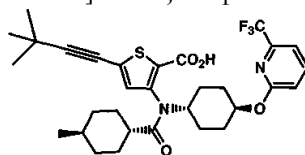


**Соединение 16**

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 1, с применением 2-бром-3-трифторметилпиридина вместо 2-фторпиридина: MS (масса/заряд): 588,8 [M-H]<sup>-</sup>; время удерживания HPLC: 5,47 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 17.

Соединение 17: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[транс-4-(6-трифторметилпиридин-2-илокси)циклогексил]амино]тиофен-2-карбоновая кислота

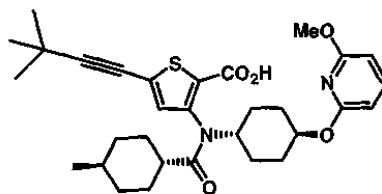


**Соединение 17**

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 1, с применением 2-хлор-6-метоксипиридина вместо 2-фторпиридина: MS (масса/заряд): 588,9 [M-H]<sup>-</sup>; время удерживания HPLC: 5,45 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 18.

Соединение 18: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(транс-4-(6-метоксипиридин-2-илокси)-циклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота

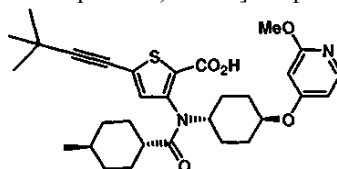


**Соединение 18**

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 1, с применением 2-хлор-6-метоксипиридина вместо 2-фторпиридина: MS (масса/заряд): 550,9 [M-H]<sup>-</sup>; время удерживания HPLC: 5,29 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 19.

Соединение 19: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[[транс-4-(2-метоксипиридин-4-илокси)-циклогексил]-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота

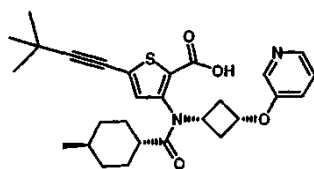


**Соединение 19**

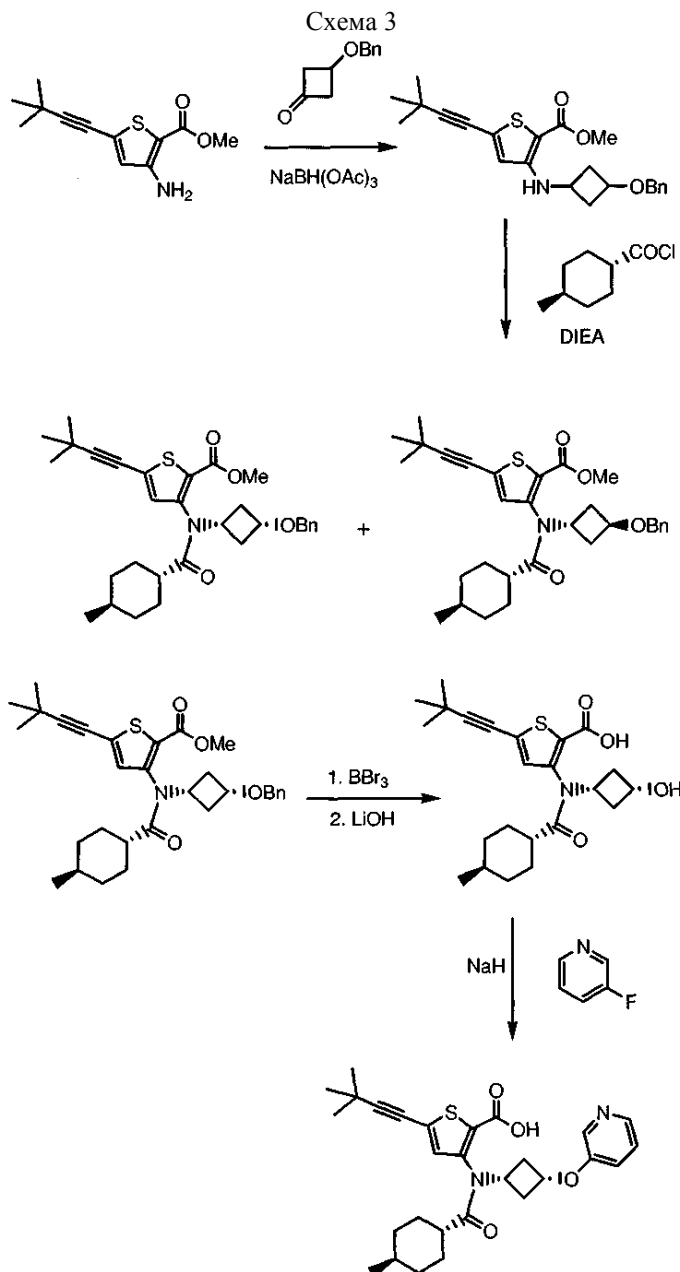
Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 1, с применением 4-хлор-2-метоксипиридина вместо 2-фторпиридина: MS (масса/заряд): 550,9 [M-H]<sup>-</sup>; время удерживания HPLC: 3,75 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 20.

Соединение 20: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[цис-3-(пиридин-3-илокси)циклобутил]-амино]тиофен-2-карбоновая кислота



Соединение 20



Смесь метилового сложного эфира 3-амино-5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-тиофен-2-карбоновой кислоты гидрохлорида (750 мг, 2,74 ммоль) и 3-бензилоксициклобутанона (2,5 г, 14,3 ммоль) в DCM (40 мл) обрабатывали триацетоксиборгидридом натрия (3,34 г, 15,8 ммоль) порционно. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Раствор разбавляли этилацетатом, последовательно промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия, водой и рассолом. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-10% этилацетатгексаны). В результате это дало 1,26 г (количественный выход) метилового сложного эфира 3-(3-бензилокси-циклобутиламино)-5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-2-карбоновой кислоты в виде смеси цис- и транс-изомеров.

Смесь метилового сложного эфира 3-(3-бензилоксициклобутиламино)-5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-тиофен-2-карбоновой кислоты (1,26 г, 3,17 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (2,4 мл, 13,8 ммоль) в DCE (8 мл) обрабатывали транс-4-метил-циклогексанкарбонилхлоридом и нагревали до 100°C в течение

5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, адсорбировали оксидом кремния и очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0-30% этилацетат:гексаны). В результате это дало 590 мг (выход 36%) изомера цис-циклобутилового (метилового сложного эфира цис-3-[(3-бензилоксициклобутил)-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-2-карбоновой кислоты) и 230 мг (выход 14%) изомера транс-циклобутилового (метилового сложного эфира транс-3-[(3-бензилоксициклобутил)-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-2-карбоновой кислоты).

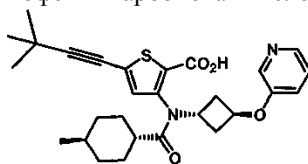
Метилловый сложный эфир 3-[(цис-3-бензилоксициклобутил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-2-карбоновой кислоты (290 мг, 0,55 ммоль) в DCM (2 мл) при 0°C обрабатывали трибромидом бора (0,85 мл, 1,0 М раствор в DCM). Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин и погашали добавлением силикагеля. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении и реакционную смесь очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетат:гексаны). В результате это дало 210 мг (88% выход) метилового сложного эфира 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(цис-3-гидроксициклобутил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-тиофен-2-карбоновой кислоты.

Метилловый сложный эфир 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(цис-3-гидроксициклобутил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (400 мг, 0,93 ммоль) в смеси 3:2:1 THF:MeOH:вода (20 мл) обрабатывали гидроксидом лития (4,5 мл, 1,0 М водный раствор) и нагревали до 60°C в течение 2 ч. Органические летучие вещества выпаривали при пониженном давлении, а оставшийся раствор подкисляли 10% HCl (вод). Белый осадок собирали вакуумной фильтрацией, промывали водой и сушили для получения 290 мг (74% выход) 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(цис-3-гидроксициклобутил)-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты в виде белого порошка. MS (масса/заряд): 415,8 [M-H]<sup>-</sup>; время удерживания HPLC: 4,10 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 1, с применением 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(цис-3-гидроксициклобутил)-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты вместо 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты и 3-фторпиридина вместо 2-фторпиридина: MS (масса/заряд): 492,8 [M-H]<sup>-</sup>; время удерживания HPLC: 3,44 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 21.

Соединение 21: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[транс-3-(пиридин-3-илокси)циклобутил]амино]тиофен-2-карбоновая кислота

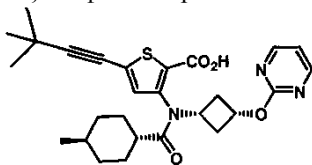


Соединение 21

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 20, с применением метилового сложного эфира 3-[(транс-3-бензилоксициклобутил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-2-карбоновой кислоты вместо метилового сложного эфира 3-[(цис-3-бензилоксициклобутил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-2-карбоновой кислоты: MS (масса/заряд): 492,8 [M-H]<sup>-</sup>; время удерживания HPLC: 3,45 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 22.

Соединение 22: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[цис-3-(пиримидин-2-илокси)циклобутил]амино]тиофен-2-карбоновая кислота

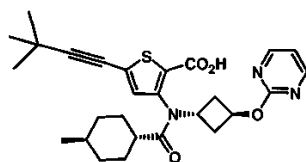


Соединение 22

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 20, с применением 2-хлорпиримидина вместо 3-фторпиримидина: MS (масса/заряд): 493,8 [M-H]<sup>-</sup>; время удерживания HPLC: 3,52 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 23.

Соединение 23: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[транс-3-(пиримидин-2-илокси)циклобутил]амино]тиофен-2-карбоновая кислота

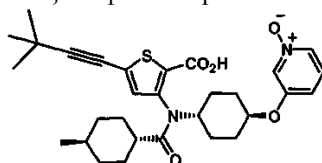


Соединение 23

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 20, с применением метилового сложного эфира 3-[(транс-3-бензилоксициклобутил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-2-карбоновой кислоты вместо 3-[(цис-3-бензилоксициклобутил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-2-карбоновой кислоты метилового сложного эфира и 2-хлорпиримидина вместо 3-фторпиридина: MS (масса/заряд): 493,8 [M-H]<sup>-</sup>; время удерживания HPLC: 3,53 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 24.

Соединение 24: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[транс-4-(1-окси-4-пиридин-3-илокси)циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота

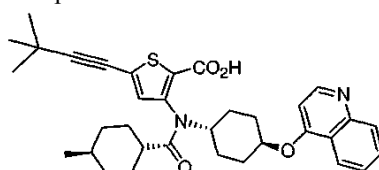


Соединение 24

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 1, кроме того, что 3-фторпиридин 1-оксид использовали вместо 2-фторпиридина и реакцию проводили при 60°C в течение 1 ч вместо 100°C в течение 30 мин: MS (масса/заряд): 536,8 [M-H]<sup>-</sup>; время удерживания HPLC: 4,16 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 25.

Соединение 25: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{(4-метилциклогексанкарбонил)-4-(хинолин-4-илокси)циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота

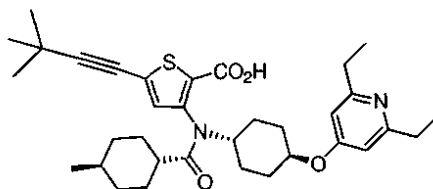


Соединение 25

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 1, с применением 4-хлорхинолина вместо 2-фторпиридина: MS (масса/заряд): 572,8 [M+H]<sup>+</sup>; время удерживания HPLC 3,66 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 26.

Соединение 26: 3-[[4-(2,6-диэтилпиридин-4-илокси)циклогексил]-(4-метилциклогексанкарбонил)-амино]-5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-2-карбоновая кислота



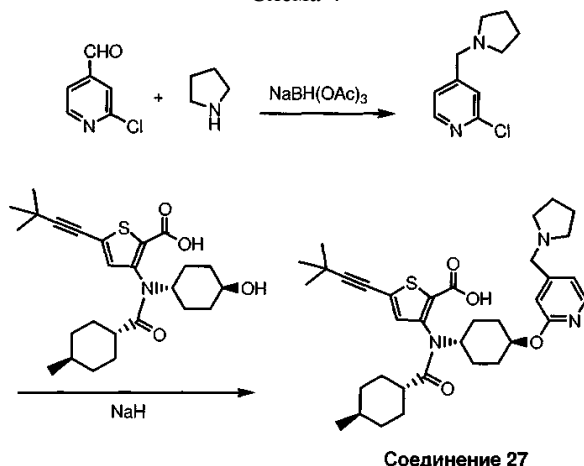
Соединение 26

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 1, с применением 4-хлорхинолина вместо 2-фторпиридина: MS (масса/заряд): 578,0 [M+H]<sup>+</sup>; время удерживания HPLC 3,72 минуты (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 27.

Соединение 27: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[транс-4-(4-пирролидин-1-илметилпиридин-2-илокси)циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота

Схема 4



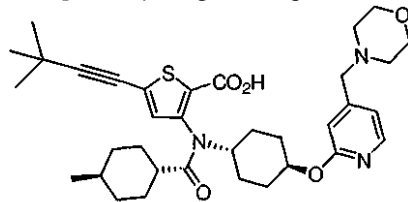
Смесь 2-хлорпиридин-4-карбальдегида (300 мг, 2,12 ммоль) и пирролидина (0,19 мл, 2,12 ммоль) в DCM (10 мл) обрабатывали уксусной кислотой (0,25 мл, 4,24 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (899 мг, 4,24 ммоль).

После перемешивания в течение ночи реакцию промывали насыщ.  $\text{NaHCO}_3$  и дважды экстрагировали DCM. Органические слои объединяли и промывали водой, рассолом, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали. Неочищенный материал очищали при помощи колоночной хроматографии MeOH/DCM (0-10%) и концентрировали с получением 120 мг 2-хлор-4-пирролидин-1-илметилпиридина в виде прозрачного масла.

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 1, с применением 2-хлор-4-пирролидин-1-илметилпиридина вместо 2-фтор-пиридина: MS (масса/заряд): 606,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; время удерживания HPLC 3,64 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 28.

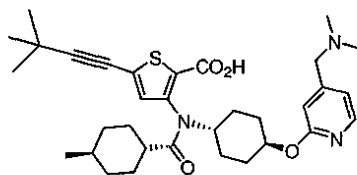
Соединение 28: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{(4-метилциклогексанкарбонил)-[4-(4-морфолин-4-илметилпиридин-2-илокси)циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота



Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 27, с применением 4-(2-хлор-пиридин-4-илметил)морфолина (полученного из 2-хлор-пиридин-4-карбальдегида и морфолина) вместо 2-хлор-4-пирролидин-1-илметилпиридина: MS (масса/заряд): 622,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; время удерживания HPLC 3,59 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 29.

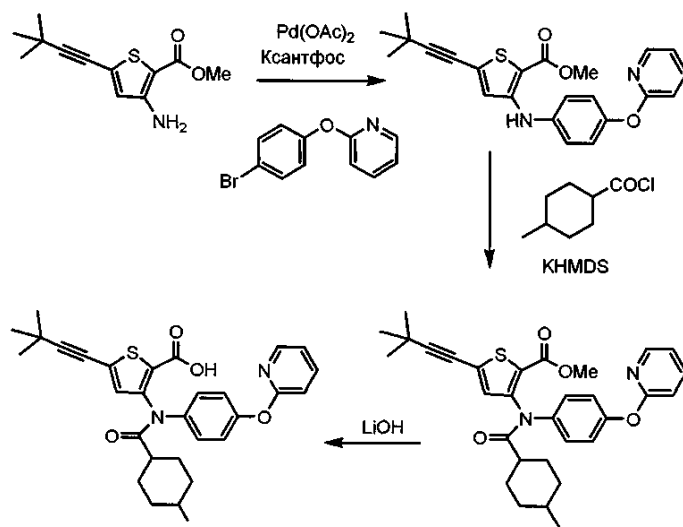
Соединение 29: 3-[[4-(4-диметиламинометилпиридин-2-илокси)циклогексил]-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-2-карбоновая кислота



Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 27, с применением (2-хлор-пиридин-4-илметил)диметилamina (полученного из 2-хлорпиридин-4-карбальдегида и диметилamina) вместо 2-хлор-4-пирролидин-1-илметилпиридина: MS (масса/заряд): 580,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; время удерживания HPLC 3,57 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 30. Соединение 30: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{(4-метилциклогексанкарбонил)-[4-(пиридин-2-илокси)фенил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота

Схема 5



Соединение 30

Смесь метилового сложного эфира 3-амино-5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-2-карбоновой кислоты (0,200 г, 0,843 ммоль), ацетата палладия (0,019 г, 0,084 ммоль), ксантфоса (0,058 г, 0,101 ммоль), карбоната цезия (0,767 г, 2,36 ммоль) и 2-(4-бромфенокси)пиридина (0,252 г, 1,01 ммоль) в толуоле (3 мл) нагревали в микроволнах до 110°C в течение 45 мин. Реакцию разбавляли этилацетатом, отфильтровывали через целитную подушку и очищали при помощи хроматографии на силикагеле для получения метилового сложного эфира 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[4-(пиридин-2-илокси)фениламино]тиофен-2-карбоновой кислоты с выходом 66%.

К охлажденному (0°C) раствору THF (5 мл) метилового сложного эфира 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[4-(пиридин-2-илокси)фениламино]тиофен-2-карбоновой кислоты (0,225 г, 0,55 ммоль) сначала добавляли KHMDS (0,66 ммоль, 0,5 М в толуоле), а затем чистый транс-4-метилциклогексанкарбонил хлорид (0,132 г, 0,825 ммоль). Реакцию медленно нагревали до комнатной температуры и погашали насыщенным раствором хлорида аммония. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, раствором, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метилового сложного эфира 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(4-метилциклогексанкарбонил)-[4-(пиридин-2-илокси)фенил]амино]тиофен-2-карбоновой кислоты с выходом 60%.

Метилловый сложный эфир 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(4-метилциклогексанкарбонил)-[4-(пиридин-2-илокси)фенил]амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (174 мг, 0,33 ммоль) в смеси 3:2:1 THF:MeOH:вода (5 мл) обрабатывали моногидратом гидроксида лития (0,69 г, 1,65 ммоль) и нагревали до 60°C в течение 1 ч. Органические летучие вещества выпаривали при пониженном давлении и неочищенный материал очищали обратнофазовой HPLC с получением названного соединения с выходом 70%. MS (масса/заряд): 517,0 [M+H]<sup>+</sup>; время удерживания HPLC: 4,90 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

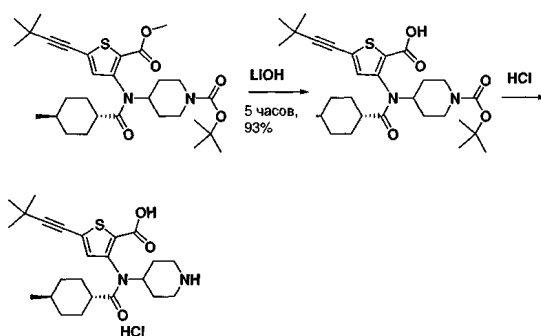
Оборудование HPLC/масспектрометра, которое применяли для анализа примера 31-77, если не указано иное, представляло собой:

LC: Thermo Electron Surveyor HPLC. MS: Масс-спектрометр Finnigan LCQ Advantage MAX. Колонка: Phenomenex Polar RP 30 мм × 4,6 мм.

Растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислотой, вода с 0,1% муравьиной кислоты.

Способ А.

Схема 6



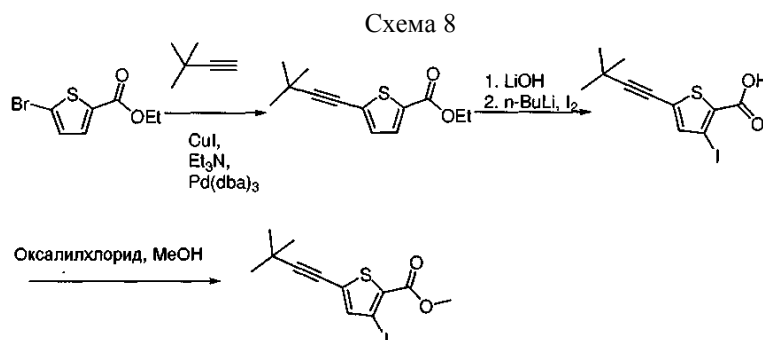
Трет-бутиловый сложный эфир 4-[[5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-2-метоксикарбонилтиофен-3-ил]-(4-транс-метилциклогексанкарбонил)амино]пиперидин-1-карбоновой кислоты (1,5 г, 2,73 ммоль) растворяли в ACN (10 мл). В раствор добавляли раствор гидроксида лития (253 мг, 11,01 ммоль) в воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Завершение реакции определяли при помощи LC/MS. pH регулировали до 5 при помощи 1 н HCl в воде. Продукт экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические соединения сушили сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении, а трет-бутиловый сложный эфир 4-[[2-карбокси-5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-3-ил]-(4-транс-метилциклогексанкарбонил)амино]пиперидин-1-карбоновой кислоты (1,35 г, 93%) восстанавливали в виде белого твердого вещества.

Трет-бутиловый сложный эфир 4-[[2-карбокси-5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-3-ил]-(4-транс-метилциклогексанкарбонил)амино]пиперидин-1-карбоновой кислоты (1,35 г, 2,53 ммоль) растворяли в 4 н HCl в диоксане (6 мл, 24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч и завершение реакции определяли при помощи LC/MS. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для получения HCl соли 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(4-транс-метилциклогексанкарбонил)-пиперидин-4-ил-амино]тиофен-2-карбоновой кислоты.

Способ В.

5-(3,3-Диметил-бут-1-инил)-3-[(4-транс-метил-циклогексанкарбонил)пирролидин-3-(S)-ил-амино]-тиофен-2-карбоновую кислоту синтезировали следующим образом:

а) Синтез метилового сложного эфира 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-йод-тиофен-2-карбоновой кислоты



Смесь этилового сложного эфира 5-бром-тиофен-2-карбоновой кислоты (7 г, 30 ммоль), йодида меди (1,2 г, 6 ммоль), триэтиламина (20 мл) в DMF (100 мл) дегазировали в 350 мл сосуда под давлением. Затем добавляли трис(дибензильденацетон)дипалладия(0) (2,1 г, 3 ммоль) и 3,3-диметил-бут-1-ин (18,3 мл, 150 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь отфильтровывали на целите и промывали этилацетатом. Раствор разбавляли водой и дважды экстрагировали. Органические фазы объединяли и промывали водой. После сушки и концентрирования неочищенный осадок очищали флеш-хроматографией для получения 6,9 г (95%) этилового сложного эфира 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-тиофен-2-карбоновой кислоты в виде желтого масла.

Раствор этилового сложного эфира 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-2-карбоновой кислоты (6,9 г) в THF (100 мл) добавляли в LiOH (1,5 н, 100 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию подкисляли с HCl до pH 2, затем удаляли летучие вещества под вакуумом. Полученное в результате твердое вещество белого цвета собирали при помощи фильтрации, промывали водой, затем сушили в течение ночи для получения 6,2 г продукта, который использовали без дополнительной очистки.

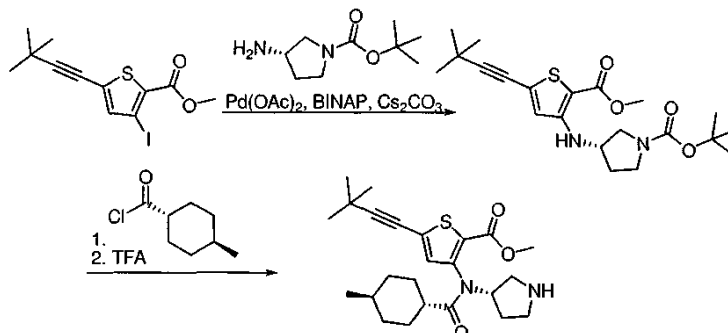
К раствору 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-2-карбоновой кислоты (6,2 г, 30 ммоль; см. заявку на патент США 5861421) в THF (100 мл) добавляли раствор nBuLi (2,0 М в пентане, 33 мл, 66 ммоль) через капельную воронку -78°C. После добавления реакцию смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Раствор I<sub>2</sub> (7,7 г, 30 ммоль) в THF (100 мл) медленно (приблизительно 15 мин) добавляли в колбу. Еще через 10 мин реакцию смесь погашали 1 н HCl (50 мл) и нагревали до комнатной температуры. Летучие вещества удаляли в вакууме и остаток растворяли в эфире (500 мл). Органический раствор промывали 1 М Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (100 мл × 2), рассолом (100 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После концентрирования в вакууме остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны) с получением 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-йод-тиофен-2-карбоновой кислоты (5,9 г, 65%) в виде белого твердого вещества.

К раствору 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-йод-тиофен-2-карбоновой кислоты (1,0 г, 3,0 ммоль) и DMF (20 мкл) в сухом дихлорметане (10 мл) добавляли оксалилхлорид (508 мкл, 6,0 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 90 мин реакцию смесь концентрировали в вакууме для удаления летучих веществ. Остаток растворяли в пиридине (5 мл) и метаноле (5 мл) и перемешивали в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме и остаток разделяли между эфиром (150 мл) и насыщенным NH<sub>4</sub>Cl раствором (50 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После концентрирования в вакууме остаток

очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны) для получения желаемого продукта (835 мг, 80%).

б) Синтез метилового сложного эфира 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[4-метил-циклогексанкарбонил)пирролидин-3S-ил-амино]тиофен-2-карбоновой кислоты

Схема 9



Смесь метилового сложного эфира 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-йод-тиофен-2-карбоновой кислоты (0,5 г, 1,5 ммоль), ацетата палладия (0,015 г, 0,32 ммоль), BINAP (0,009 г, 0,15 ммоль), карбоната цезия (1,2 г, 4,5 ммоль) и трет-бутилового сложного эфира (3S)-аминопирролидин-1-карбоновой кислоты (0,252 г, 1,01 ммоль) в толуоле (8 мл) нагревали до 110°C в течение 8 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, отфильтровывали через целитную подушку и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением трет-бутилового сложного эфира 3-[5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-2-метоксикарбонил-тиофен-3S-иламино]пирролидин-1-карбоновой кислоты с выходом 70%.

К охлажденному (0°C) раствору трет-бутилового сложного эфира 3-[5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-2-метоксикарбонил-тиофен-3S-иламино]пирролидин-1-карбоновой кислоты в THF (3 мл) сначала добавляли KHMDS (1,0 ммоль, 0,5 М в толуоле), а затем чистый транс-4-метил-циклогексанкарбонил хлорид (0,2 мл, 1,24 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и погашали насыщенным раствором хлорида аммония. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, рассолом, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали. Неочищенный продукт затем разбавляли EtOAc (10 мл), обрабатывали 4 М HCl в диоксане (0,5 мл) и нагревали до 50°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением названного соединения с выходом 70%.

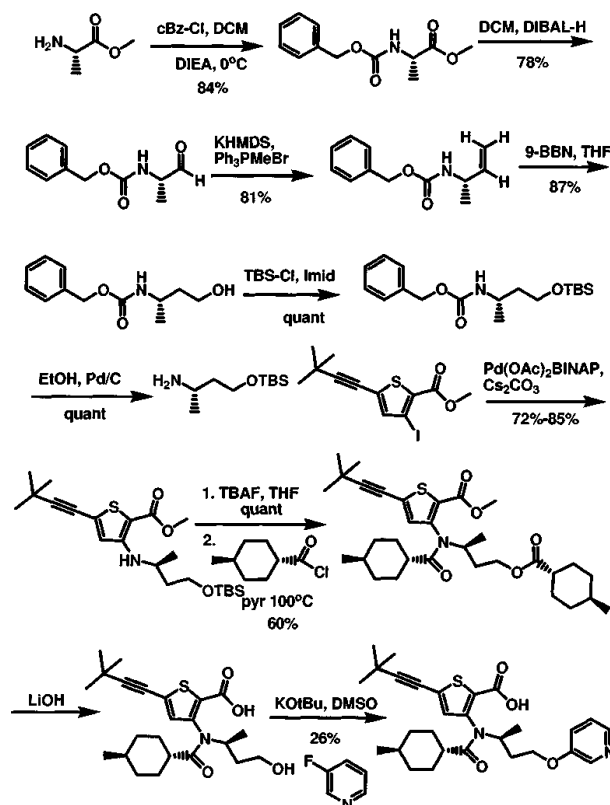
Метилловый сложный эфир 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(4-метил-циклогексанкарбонил)-пирролидин-3S-ил-амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (0,3 г, 0,7 ммоль) в смеси 3:2:1 THF:MeOH:вода (5 мл) обрабатывали моногидратом гидроксида лития (0,69 г, 1,65 ммоль) и нагревали до 60°C в течение 1 ч. Органические летучие вещества выпаривали при пониженном давлении, а неочищенный материал очищали обратнофазовой HPLC для получения 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(4-транс-метил-циклогексанкарбонил)-пирролидин-3-(S)-ил-амино]-тиофен-2-карбоновой кислоты с выходом 60%.

Способ С.

Пример 58. Соединение 58: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[1-(S)-метил-3-пиридин-3-илокси)пропил]амино]тиофен-2-карбоновая кислота







L-Аланинметилловый сложный эфир (10,0 г, 71,6 ммоль) помещали в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (600 мл). Раствор охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  в ледяной бане и добавляли бензилхлорформиат (11,09 мл, 78,8 ммоль), с последующим медленным добавлением диизопропилэтиламина (28,2 мл, 157,5 ммоль). Реакционной смеси обеспечивали нагревание до кт и перемешивали. Реакцию наблюдали и определяли как завершённую за 1 ч при помощи TLC. Реакцию погасили 1/2 насыщ.  $\text{NaHCO}_3$  (водн.). Слои разделяли и водный промывали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 мл). Органические объединяли и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Твёрдые вещества отфильтровывали, а растворитель удалили при пониженном давлении. Метилловый сложный эфир S-2-бензилоксикарбониламинопропионовой кислоты (14,22 г, 84%) выделили хроматографией на силикагеле в виде бесцветного масла.

В колбу с продуванием аргоном добавляли метилловый сложный эфир S-2-бензилоксикарбониламинопропионовой кислоты (14,10 г, 59,4 ммоль) и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 мл). Раствор охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$  внутри с применением сухого льда и метанола. DIBAL-H 1,0 М в толуоле (119 мл, 119 ммоль) добавляли за 1 ч, обеспечивая внутреннюю температуру не выше  $-68^\circ\text{C}$ . Раствору обеспечили возможность перемешивания при  $-78^\circ\text{C}$  за период 1,5 ч. Реакцию погасили медленным добавлением  $\text{CH}_3\text{OH}$  (20 мл) с последующим добавлением насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.) (150 мл). Затем обеспечили нагревание раствора до к.т. Твёрдые вещества отфильтровывали через целит. Слои разделяли и водный промывали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 мл). Органические объединили, промыли рассолом и высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Твёрдые вещества удаляли фильтрацией и растворитель удалили при пониженном давлении. Бензиловый сложный эфир (1-(S)-метил-2-оксоэтил)карбаминовой кислоты (9,78 г, 79%) выделяли хроматографией на силикагеле в виде бесцветного масла.

Метилтрифенилфосфония бромид (16,92 г, 47,30 ммоль) поглощался в толуоле (350 мл). Гетерогенный раствор охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , затем добавляли KHMDS 0,5 М в толуоле (90 мл, 45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 мин, затем охлаждали  $-78^\circ\text{C}$  и добавляли бензиловый сложный эфир (1-(S)-метил-2-оксоэтил)карбаминовой кислоты (6,11 г, 29,56 ммоль), который растворяли в толуоле (45 мл). Раствор нагревали до кт, перемешивали при кт в течение 30 мин, затем погасили насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.) (150 мл). Слои разделяли и водный промывали EtOAc. Органические объединяли и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Твёрдые вещества удаляли фильтрацией, а растворитель удаляли при пониженном давлении. Бензиловый сложный эфир (1-(S)-метилаллил)карбаминовой кислоты (4,90 г, 81%) выделяли хроматографией на силикагеле в виде бесцветного масла.

Бензиловый сложный эфир (1-(S)-метилаллил)карбаминовой кислоты (1,96 г, 9,56 ммоль) поглощался в THF (200 мл). 9-BBN 0,5 М в THF (38 мл, 19,0 ммоль) медленно добавили в реакционную смесь. Раствору обеспечивали перемешивание при кт в течение 16 ч. Погасили  $\text{H}_2\text{O}$  (65 мл), а затем 1,0 М  $\text{NaOH}$  (водн.) (20 мл). Раствор охладили до  $0^\circ\text{C}$  в ледяной бане и медленно добавили  $\text{H}_2\text{O}_2$  30% в  $\text{H}_2\text{O}$  (7,0 мл). Реакционную смесь разделили между  $\text{Et}_2\text{O}$  и  $\text{H}_2\text{O}$ . Слои разделили и водный промыли  $\text{Et}_2\text{O}$ . Объединенные органические слои высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Твёрдые вещества отфильтровывали, а растворитель

удаляли при пониженном давлении. Бензиловый сложный эфир (3-гидрокси-1-(S)-метил-пропил)-карбаминовой кислоты (1,85 г, 87%) выделили хроматографией на силикагеле в виде белого твердого вещества.

Бензиловый сложный эфир (3-гидрокси-1-(S)-метилпропил)карбаминовой кислоты (8,02 г, 35,9 ммоль) поглощался в DMF (75 мл). В раствор добавили трет-бутилдиметилсилилхлорид (8,12 г, 53,9 ммоль), а затем имидазол (4,15 г, 61,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт и наблюдали при помощи TLC. Реакцию определяли как завершённую за 1 ч при помощи TLC. Реакционная смесь поглощалась в EtOAc (200 мл) и разделялась между 5% LiCl<sub>(вод)</sub> (200 мл). Водный снова экстрагировали EtOAc. Органические объединили, промыли 3×200 мл 5% LiCl<sub>(вод)</sub> и высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Твёрдые вещества отфильтровали, а растворитель удалили при пониженном давлении. Бензиловый сложный эфир [3-(трет-бутилсиланокси)-1-(S)-метилпропил]карбаминовой кислоты (12,73 г, 100%) выделили хроматографией на силикагеле в виде белого твердого вещества.

Бензиловый сложный эфир 3-(трет-бутилсиланокси)-1-(S)-метилпропилкарбаминовой кислоты (12,37 г, 36,7 ммоль) поглощался в EtOH (200 мл). Раствор продували аргоном в течение 15 мин, затем добавили 10% Pd/C (1,24 г). Сосуд опорожнили и заполнили H<sub>2</sub>(г) три раза. Перемешивание в атмосфере H<sub>2</sub>(г) наблюдали при помощи TLC. Реакцию определяли как завершённую через 2 ч. Реакционную смесь пропустили через PTFE фильтр, а твёрдые вещества промыли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Растворитель удалили при пониженном давлении и бесцветное масло 3-(трет-бутилдиметилсиланокси)-1-(S)-метилпропиламина (8,34 г, 100%) использовали без дополнительной очистки.

В колбу с продуванием аргоном загрузили 3-(трет-бутилдиметилсиланокси)-1-(S)-метилпропиламин (3,50 г, 17,24 ммоль), метиловый сложный эфир 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-йодтиофен-2-карбоновой кислоты (3,0 г, 8,62 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (288 мг, 1,29 ммоль) и  $\pm$ -BINAP 801 мг, 1,29 ммоль). Толуол, дегазированный аргоном (90 мл), добавили в реакционную смесь, реакционную смесь поместили в предварительно нагретую 120°C масляную баню и перемешивали в течение 16 ч. Растворитель удалили при пониженном давлении и поглотили в гексанах. Метиловый сложный эфир 3-[3-(трет-бутилдиметилсиланокси)-1-(S)-метилпропиламино]-5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-2-карбоновой кислоты выделили хроматографией на силикагеле (2,87 г, 79%) в виде желтого твердого вещества.

Метиловый сложный эфир 3-[3-(трет-бутил-диметил-силанокси)-1-(S)-метилпропиламино]-5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-2-карбоновой кислоты (8,2 г, 18,24 ммоль) поглощался в THF (200 мл). TBAF 1,0 M в THF (88,15 мл, 88,15 ммоль) добавили с шагом 20 мл при кт. Реакцию наблюдали при помощи LC/MS. Реакцию определили как завершённую за 30 мин и погашали насыщ. NH<sub>4</sub>Cl<sub>(вод)</sub> (200 мл). После перемешивания при кт в течение 1 ч органические соединения удалили при пониженном давлении и обрабатывали EtOAc. Раствор сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, твёрдые вещества отфильтровали, а растворитель удалили при пониженном давлении. Метиловый сложный эфир 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-(3-гидрокси-1-(S)-метилпропиламино)тиофен-2-карбоновой кислоты (4,0 г, 73%) выделили хроматографией на силикагеле в виде желтого твердого вещества.

Метиловый сложный эфир 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-(3-гидрокси-1-(S)-метилпропиламино)тиофен-2-карбоновой кислоты (4,0 г, 12,94 ммоль) поглощался в пиридине (100 мл). Добавили транс-4-метилциклогексанкарбонил хлорид (12,40 г, 77,66 ммоль) и реакционную смесь поместили в 100°C предварительно нагретую масляную баню и перемешивали в течение 16 ч. После охлаждения до кт растворитель удалили при пониженном давлении. Остаток разделили между EtOAc и 2 н HCl<sub>(вод)</sub>, органические высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, а твёрдые вещества отфильтровали. Растворитель удалили при пониженном давлении и метиловый сложный эфир 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[1-(S)-метил-3-(транс-4-метилциклогексанкарбонилокси)пропил]амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (4,15 г, 58%) выделили хроматографией на силикагеле в виде желтого твердого вещества.

Смесь THF (20 мл) и CH<sub>3</sub>OH (10 мл) и метилового сложного эфира 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[1-(S)-метил-3-(транс-4-метилциклогексанкарбонилокси)пропил]амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (4,15 г, 7,45 ммоль) обработали растворённым LiOH·H<sub>2</sub>O (1,56 г, 37,20 ммоль) в H<sub>2</sub>O (10 мл). После перемешивания при кт в течение 3 ч реакцию определили как завершённую при помощи LC/MS. После доведения pH 2 при помощи 2 н HCl<sub>(вод)</sub> органические соединения удалили при пониженном давлении, а остаток разделили при помощи EtOAc. Органические разделяли, сушили, а растворитель удалили при пониженном давлении. TFA соль 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(3-гидрокси-1-(S)-метилпропил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (3,96 г, 95%) выделяли обратнофазовой HPLC в виде белого твердого вещества.

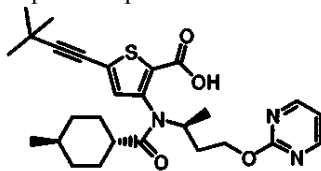
Смесь TFA соли 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(3-гидрокси-1-(S)-метилпропил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,238 ммоль) и 3-фторпиридина (0,046 г, 0,476 ммоль) в DMSO (3,0 мл) обработали KOtBu (0,106 г, 0,952 ммоль) одной порцией. Реакцию определили как завершённую при помощи LC/MS за 30 мин. После погашения реакции 20% AcOH в H<sub>2</sub>O (2 мл) TFA соль 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[1-(S)-метил-3-пиридин-3-илокси]пропил]амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (0,029 г, 26%) выделили обратнофазо-

вой HPLC в виде грязно-белого твердого вещества. LC/MS = 496,84 ( $M^+ + 1$ ). Время удерживания: 4,14 мин.

Градиент: 0-0,2 мин 5% ACN, 0,2-3,95 мин 5-100% ACN, 3,95-5,20 мин 100% ACN, 5,20-5,5 мин 100-5% ACN, 5,5-6 мин 5% ACN.

Пример 59.

Соединение 59: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[1-(S)-метил-3-пиримидин-2-илокси)пропил]амино]тиофен-2-карбоновая кислота



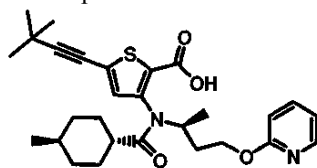
Соединение 59

Смесь TFA соли 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(3-гидрокси-1-(S)-метилпропил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,238 ммоль) и 2-хлорпиримидина (0,029 г, 0,250 ммоль) в DMSO (3,0 мл) обрабатывали KOtBu (0,087 г, 0,776 ммоль) одной порцией. Реакцию определили как завершённую при помощи LC/MS за 30 мин. После погашения реакции 20% AcOH в H<sub>2</sub>O (2 мл) TFA соль 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[1-(S)-метил-3-пиримидин-2-ил-окси)пропил]амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (0,015 г, 13%) выделили обратнофазовой HPLC в виде грязно-белого твердого вещества. LC/MS = 520,18 ( $M^+ + Na$ ). Время удерживания: 3,79 мин.

Градиент: 0-0,2 мин 5% ACN, 0,2-3,95 мин 5-100% ACN, 3,95-5,20 мин 100% ACN, 5,20-5,5 мин 100-5% ACN, 5,5-6 мин 5% ACN.

Пример 60.

Соединение 60: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[1-(S)-метил-3-пиридин-2-илокси)пропил]амино]тиофен-2-карбоновая кислота



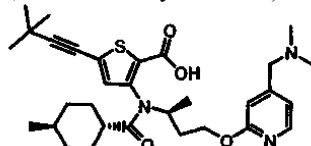
Соединение 60

Смесь TFA соли 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(3-гидрокси-1-(S)-метилпропил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (0,182 г, 0,340 ммоль) и 2-фторпиридина (164 мкл, 1,70 ммоль) в DMSO (5,0 мл) обрабатывали KOtBu (0,152 г, 1,36 ммоль) одной порцией. Реакцию определили как завершённую с помощью LC/MS за 30 мин. После погашения реакции 20% AcOH в H<sub>2</sub>O (2 мл) TFA соль 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[1-(S)-метил-3-пиридин-2-илокси)пропил]амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (0,195 г, 94%) выделили обратнофазовой HPLC в виде грязно-белого твердого вещества. LC/MS = 496,95 ( $M^+ + 1$ ). Время удерживания: 2,33 мин.

Градиент: 0-0,1 мин 5% ACN, 0,1-1,95 мин 5%-100% ACN, 1,95-3,50 мин 100% ACN, 3,50-3,55 мин 100-5% ACN, 3,55-4,0 мин 5% ACN.

Пример 61.

Соединение 61: 3-[[3-(4-диметиламинометилпиридин-2-илокси)-1-(S)-метилпропил]-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-2-карбоновая кислота



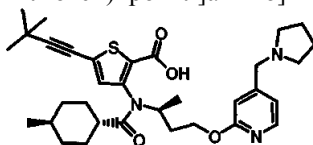
Соединение 61

Смесь TFA соли 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(3-гидрокси-1-(S)-метилпропил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (0,218 г, 0,598 ммоль) и (2-фторпиридин-4-ил-метил)диметиламина (0,400 г, 2,59 ммоль) в DMSO (5,0 мл) обрабатывали KOtBu (0,267 г, 2,39 ммоль) одной порцией. Реакцию определили как завершённую при помощи LC/MS за 30 мин. После погашения реакции 20% AcOH в H<sub>2</sub>O (5 мл) TFA соль 3-[[3-(4-диметиламинометилпиридин-2-илокси)-1-(S)-метилпропил]-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-2-карбоновой кислоты (0,272 г, 68%) выделили обратно-фазовой HPLC в виде грязно-белого твердого вещества. LC/MS = 553,94 ( $M^+ + 1$ ). Время удерживания: 3,30 мин.

Градиент: 0-0,2 мин 5% ACN, 0,2-3,95 мин 5-100% ACN, 3,95-5,20 мин 100% ACN, 5,20-5,5 мин 100-5% ACN, 5,5-6 мин 5% ACN.

Пример 62.

Соединение 62: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(транс-4-метил-циклогексанкарбонил)-[1-(S)-метил-3-(4-пирролидин-1-ил-метилпиридин-2-ил-окси)пропил]амино]тиофен-2-карбоновая кислота



Соединение 62

Смесь TFA соли 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(3-гидрокси-1-(S)-метилпропил)-(транс-4-метил-циклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (0,050 г, 0,119 ммоль) и 2-фтор-4-пирролидин-1-ил-метилпиридина (0,100 г, 0,555 ммоль) в DMSO (1,5 мл) обработали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,053 г, 0,476 ммоль) одной порцией. Реакцию определили как завершённую при помощи LC/MS за 30 мин. После погашения реакции 20% AcOH в H<sub>2</sub>O (1 мл) TFA соль 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(транс-4-метил-циклогексанкарбонил)-[1-(S)-метил-3-(4-пирролидин-1-ил-метилпиридин-2-илокси)пропил]амино]-тиофен-2-карбоновой кислоты (0,030 г, 37%) выделили обратно-фазовой HPLC в виде грязно-белого твердого вещества.

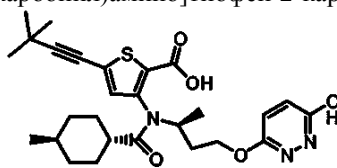
LC/MS = 580,00 (M<sup>+</sup>+1).

Время удерживания: 3,25 мин.

Градиент: 0-0,2 мин 5% ACN, 0,2-3,95 мин 5-100% ACN, 3,95-5,20 мин 100% ACN, 5,20-5,5 мин 100-5% ACN, 5,5-6 мин 5% ACN.

Пример 63.

Соединение 63: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[[3-(6-гидроксипиридазин-3-илокси)-1-(S)-метилпропил]-(транс-4-метил-циклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота



Соединение 63

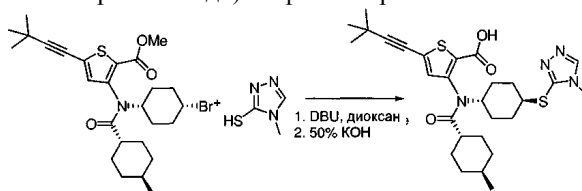
Смесь TFA соли 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(3-гидрокси-1-(S)-метилпропил)-(транс-4-метил-циклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,238 ммоль) и 2,6-дихлорпиридазина (0,176 г, 1,19 ммоль) в DMSO (3 мл) обработали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,106 г, 0,952 ммоль) одной порцией. Реакцию определили как завершённую при помощи LC/MS за 30 мин. После погашения реакции 20% AcOH в H<sub>2</sub>O (5 мл) TFA соль 3-[[3-(6-хлорпиридазин-3-илокси)-1-(S)-метилпропил]-(транс-4-метил-циклогексанкарбонил)амино]-5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-2-карбоновой кислоты (0,056 г, 36%) выделили обратнофазовой HPLC в виде грязно-белого твердого вещества.

Смесь TFA соли 3-[[3-(6-хлорпиридазин-3-илокси)-1(S)-метилпропил]-(транс-4-метил-циклогексанкарбонил)амино]-5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-2-карбоновой кислоты (0,56 г, 0,087 ммоль) в AcOH (2,0 мл) и NaOAc (0,37 г, 0,434 ммоль) поместили в предварительно нагретую 100°C масляную баню и перемешивали в течение 3 ч. Реакцию определили как завершённую с помощью LC/MS. После охлаждения реакционную смесь разбавили CH<sub>3</sub>OH (5 мл). TFA соль 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[[3-(6-гидроксипиридазин-3-илокси)-1-(S)-метилпропил]-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (0,07 г, 13%) выделили обратно-фазовой HPLC в виде грязно-белого твердого вещества. LC/MS = 536,12 (M<sup>+</sup>+Na). Время удерживания: 3,50 мин.

Градиент: 0-0,2 мин 5% ACN, 0,2-3,95 мин 5-100% ACN, 3,95-5,20 мин 100% ACN, 5,20-5,5 мин 100-5% ACN, 5,5-6 мин 5% ACN.

Пример 84.

Соединение 84: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-илтио)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота



Соединение 84

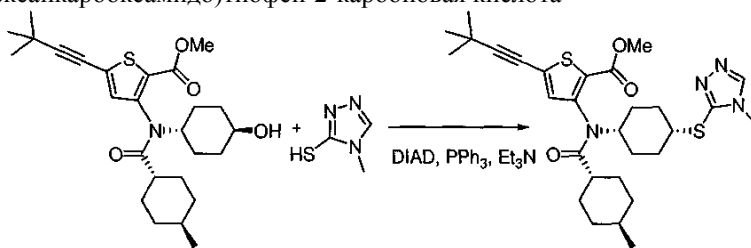
Метилловый сложный эфир 3-[(4-бромциклогексил)-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(3,3-

диметил-бут-1-инил)тиофен-2-карбоновой кислоты (75 мг, 0,143 ммоль, 1,0 экв.) взвесили в круглодонной колбе, содержащей 1,4-диоксан (2 мл) и продували  $N_2$ . Затем в раствор добавили 4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-тиол (83 мг, 0,718 ммоль, 5,0 экв.) и DBU (107 мкл, 0,718 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C до завершения поглощения бромидов. Затем раствор охладили до комнатной температуры и в колбу добавили 50% KOH (1,0 мл). Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охладили до 0°C и подкислили 2 н HCl. После удаления летучих компонентов остаток очистили обратнофазовой препаративной HPLC с получением соединения примера 1 (5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(4-метилциклогексанкарбонил)-[4-(4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-илсульфанил)-циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота, 32 мг, 41%).

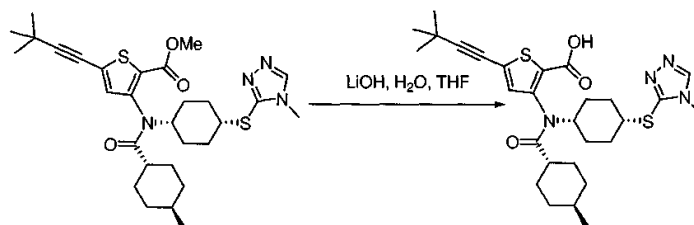
MS (масса/заряд) 543,2  $[M+H]^+$  время удерживания HPLC: 4,40 мин (5-95% ацетонитрила с 0,05% TFA:воды с 0,05% TFA).

Пример 85.

Соединение 85: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-илтио)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота



Метилловый сложный эфир 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(4-гидроксициклогексил)-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (92 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.), 4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-тиол (46 мг, 0,4 ммоль, 2,0 экв.), трифенилфосфин (105 мг, 0,4 ммоль, 2,0 экв.), DIAD (77 мкл, 0,4 ммоль, 2,0 экв.) и триэтиламин (42 мкл, 0,3 ммоль, 1,5 экв.) отвешивали в круглодонную колбу, содержащую THF (2,0 мл). Раствор продували  $N_2$  и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Раствор концентрировали до масла, а затем очищали при помощи хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением метилового сложного эфира 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(4-метилциклогексанкарбонил)-[4-(4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-илсульфанил)циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновой кислоты (63 мг, 57%).



Соединение 85

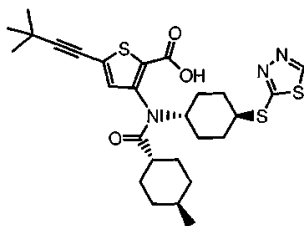
Метилловый сложный эфир 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(4-метилциклогексанкарбонил)-[4-(4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-илсульфанил)циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновой кислоты (63 мг, 0,113 экв.) растворяли в THF (2,0 мл) в круглодонной колбе. Добавляли раствор LiOH (14 мг, 0,34 ммоль, 3,0 экв.) в воде (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь нейтрализовали 0,2 мл 2 н HCl, концентрировали и очистили обратнофазовой препаративной HPLC для получения соединения примера 2 (5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(4-метилциклогексанкарбонил)-[4-(4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-илсульфанил)циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота, 27 мг, 44%).

MS (масса/заряд) 543,2  $[M+H]^+$ , время удерживания HPLC: 4,92 мин (5-95% ацетонитрила с 0,05% TFA:воды с 0,05% TFA).

Соединения примеров 86-108 синтезировали таким же способом как в примерах 84 или 85 с применением соответствующего гетероциклического тиола в качестве субстрата.

Пример 86.

Соединение 86: 3-(N-(4-(1,3,4-тиадиазол-2-илтио)циклогексил)-4-метилциклогексанкарбоксамидо)-5-(3,3-диметилбут-1-инил)тиофен-2-карбоновая кислота

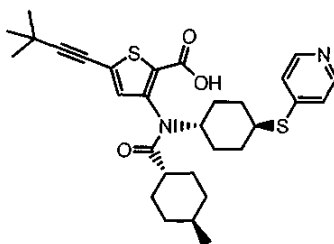


Соединение 86

MS (масса/заряд) 546  $[M+H]^+$ , время удерживания HPLC: 3,3 мин (50-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты; прохождение 6 мин).

Пример 87.

Соединение 87: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-(пиридин-4-илтио)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота

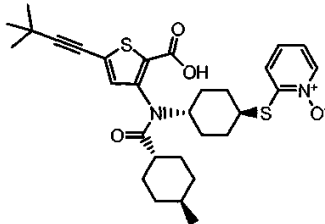


Соединение 87

MS (масса/заряд) 539  $[M+H]^+$  время удерживания HPLC: 4,08 мин (6 мин способа HPLC 2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 88.

Соединение 88: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-(пиридин-2-илтио-N-оксид)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота

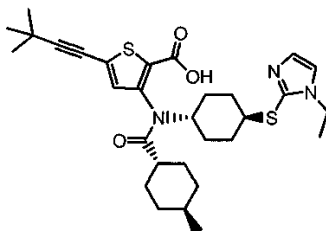


Соединение 88

MS (масса/заряд) 555  $[M+H]^+$ , время удерживания HPLC: 2,43 мин (50-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты; прохождение 6 мин).

Пример 89.

Соединение 89: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(N-(4-(1-этил-1H-имидазол-2-илтио)циклогексил)-4-метилциклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота

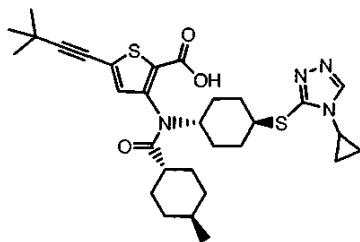


Соединение 89

MS (масса/заряд) 556  $[M+H]^+$ , время удерживания HPLC: 4,19 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты; прохождение 6 мин).

Пример 90.

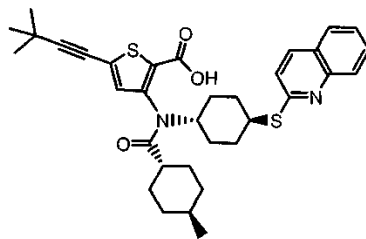
Соединение 90: 3-(N-(4-(4-циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-илтио)циклогексил)-4-метилциклогексанкарбоксамидо)-5-(3,3-диметилбут-1-инил)тиофен-2-карбоновая кислота

**Соединение 90**

MS (масса/заряд) 569  $[M+H]^+$ , время удерживания HPLC: 4,66 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты; прохождение 6 мин).

Пример 91.

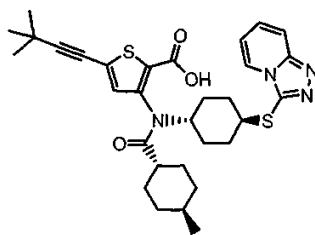
Соединение 91: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-(хинолин-2-илтио)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота

**Соединение 91**

MS (масса/заряд) 589  $[M+H]^+$ , время удерживания HPLC: 4,37 мин (50-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты; прохождение 6 мин).

Пример 92.

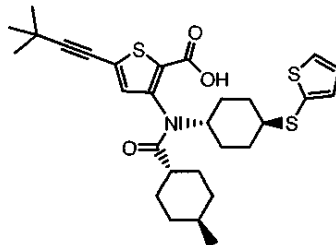
Соединение 92: 3-(N-(4-([1,2,4]-триазоло[4,3-a]пиридин-3-илтио)циклогексил)-4-метилциклогексанкарбоксамидо)-5-(3,3-диметилбут-1-инил)тиофен-2-карбоновая кислота

**Соединение 92**

MS (масса/заряд) 579  $[M+H]^+$ , время удерживания HPLC: 2,44 минуты (50-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты; прохождение 6 мин).

Пример 93.

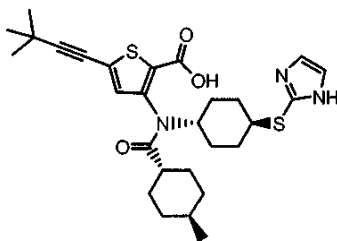
Соединение 93: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-(тиофен-2-илтио)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота

**Соединение 93**

MS (масса/заряд) 544  $[M+H]^+$ , время удерживания HPLC: 4,36 мин (50-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты; прохождение 6 мин).

Пример 94.

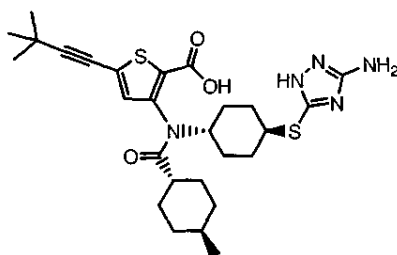
Соединение 94: 3-(N-(4-(1H-имидазол-2-илтио)циклогексил)-4-метилциклогексанкарбоксамидо)-5-(3,3-диметилбут-1-инил)тиофен-2-карбоновая кислота

**Соединение 94**

MS (масса/заряд) 528  $[M+H]^+$ , время удерживания HPLC: 3,92 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты; прохождение 6 мин).

Пример 95.

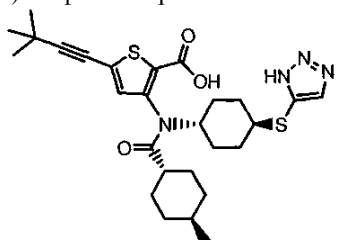
Соединение 95: 3-(N-(4-(5-амино-2H-1,2,4-триазол-3-илтио)циклогексил)-4-метилциклогексанкарбоксамидо)-5-(3,3-диметилбут-1-ин-ил)тиофен-2-карбоновая кислота

**Соединение 95**

MS (масса/заряд) 544  $[M+H]^+$ , время удерживания HPLC: 3,99 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты; прохождение 6 мин).

Пример 96.

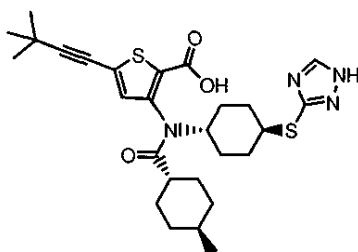
Соединение 96: 3-(N-(4-(3H-1,2,3-триазол-4-илтио)циклогексил)-4-метилциклогексанкарбоксамидо)-5-(3,3-диметилбут-1-инил)тиофен-2-карбоновая кислота

**Соединение 96**

MS (масса/заряд) 529  $[M+H]^+$ , время удерживания HPLC: 4,85 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты; прохождение 6 мин).

Пример 97.

Соединение 97: 3-(N-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-илтио)циклогексил)-4-метилциклогексанкарбоксамидо)-5-(3,3-диметилбут-1-инил)тиофен-2-карбоновая кислота

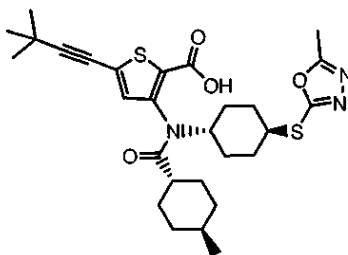
**Соединение 97**

MS (масса/заряд) 529  $[M+H]^+$ , время удерживания HPLC: 4,59 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты; прохождение 6 мин).

Пример 98.

Соединение 98: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-илтио)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота



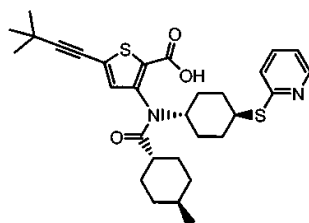


Соединение 98

MS (масса/заряд) 540  $[M+H]^+$ , время удерживания HPLC: 5,21 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты; прохождение 6 мин).

Пример 99.

Соединение 99: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-(пиридин-2-илтио)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота

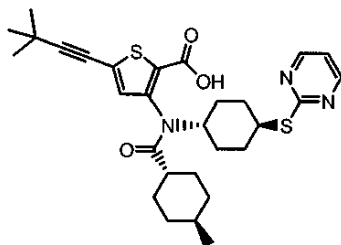


Соединение 99

MS (масса/заряд) 539  $[M+H]^+$ , время удерживания HPLC: 5,23 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты; прохождение 6 мин).

Пример 100.

Соединение 100: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-(пиримидин-2-илтио)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота

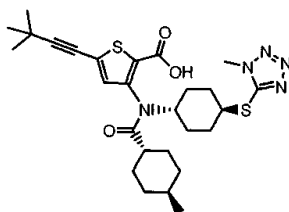


Соединение 100

MS (масса/заряд) 540  $[M+H]^+$ , время удерживания HPLC: 5,58 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты; прохождение 6 мин).

Пример 101.

Соединение 101: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-(1-метил-1H-тетразол-5-илтио)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота

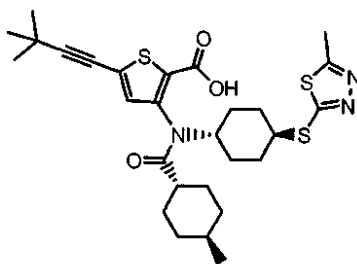


Соединение 101

MS (масса/заряд) 543  $[M+H]^+$ , время удерживания HPLC: 4,42 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты; прохождение 6 мин).

Пример 102.

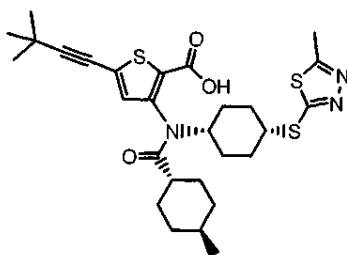
Соединение 102: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-илтио)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота

**Соединение 102**

MS (масса/заряд) 560  $[M+H]^+$ , время удерживания HPLC: 5,42 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты; прохождение 6 мин).

Пример 103.

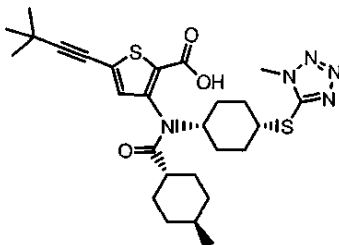
Соединение 103: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-илтио)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота

**Соединение 103**

MS (масса/заряд) 560  $[M+H]^+$ , время удерживания HPLC: 5,33 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты; прохождение 6 мин).

Пример 104.

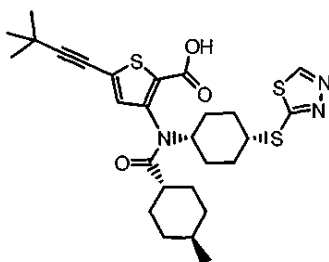
Соединение 104: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-(1-метил-1H-тетразол-5-илтио)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота

**Соединение 104**

MS (масса/заряд) 544  $[M+H]^+$ , время удерживания HPLC: 4,99 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты; прохождение 6 мин).

Пример 105.

Соединение 105: 3-(N-(4-(1,3,4-тиадиазол-2-илтио)циклогексил)-4-метилциклогексанкарбоксамидо)-5-(3,3-диметилбут-1-инил)тиофен-2-карбоновая кислота

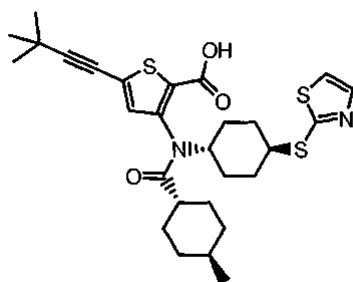
**Соединение 105**

MS (масса/заряд) 546,2  $[M+H]^+$ , время удерживания HPLC: 2,61 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты; прохождение 6 мин).

Пример 106.

Соединение 106: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-(тиазол-2-илтио)циклогексил)цикло-

гексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота

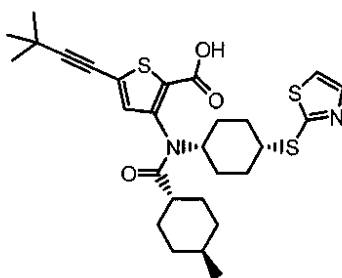


**Соединение 106**

MS (масса/заряд) 545,2  $[M+H]^+$ , время удерживания HPLC: 3,2 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты; прохождение 6 мин).

Пример 107.

Соединение 107: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-(тиазол-2-илтио)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота

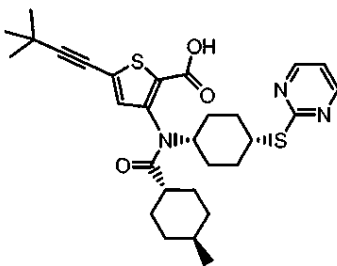


**Соединение 107**

MS (масса/заряд) 545,1  $[M+H]^+$ , время удерживания HPLC: 3,15 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты; прохождение 6 мин).

Пример 108.

Соединение 108: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-(пиримидин-2-илтио)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота



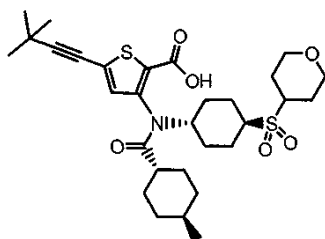
**Соединение 108**

MS (масса/заряд) 540,2  $[M+H]^+$ , время удерживания HPLC: 2,89 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты; прохождение 6 мин).

Соединения примеров 109-111 синтезировали из соответствующих тиосоединений путем окисления перуксусной кислотой.

Пример 109.

Соединение 109: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-(тетрагидро-2H-пиран-4-илсульфонил)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота

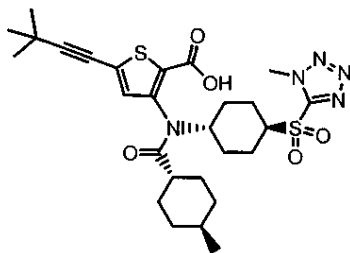


**Соединение 109**

MS (масса/заряд) 558  $[M+H]^+$ , время удерживания HPLC: 4,09 мин (50-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты; прохождение 6 мин).

Пример 110.

Соединение 110: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-(1-метил-1H-тетразол-5-илсульфо-нил)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота

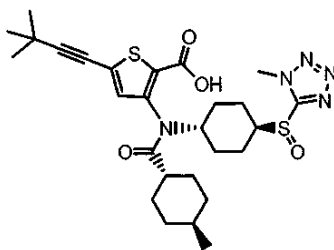


Соединение 110

MS (масса/заряд) 576  $[M+H]^+$ , время удерживания HPLC: 4,95 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты; прохождение 6 мин).

Пример 111.

Соединение 111: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-((1r,4S)-4-метил-N-(4-((R)-1-метил-1H-тетразол-5-илсульфинил)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота

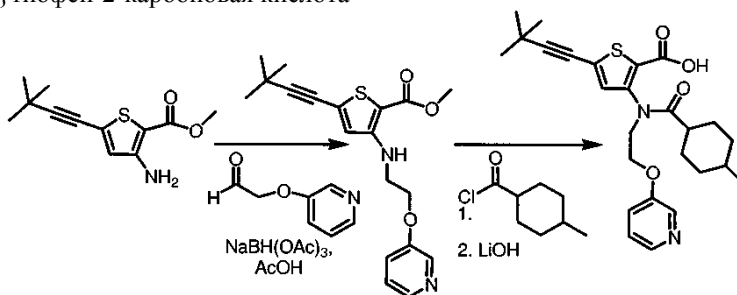


Соединение 111

MS (масса/заряд) 560  $[M+H]^+$ , время удерживания HPLC: 4,73 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты; прохождение 6 мин).

Пример 138.

Соединение 138: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{(4-метилциклогексанкарбонил)-[3-(пиридин-3-илокси)этил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота



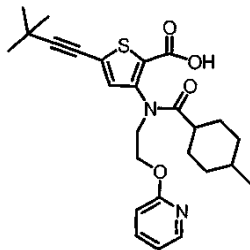
Соединение 138

Смесь метилового сложного эфира 3-амино-5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,42 ммоль), (пиридин-3-илокси)ацетальдегида (96 мг, 0,7 ммоль), AcOH (300 мг, 5 ммоль) в DCE (2 мл) обрабатывали  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (179 мг, 0,9 ммоль) в течение 16 ч. Реакцию погашали водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc. Неочищенный материал затем растворяли в пиридине (5 мл) и обрабатывали чистым транс-4-метил-циклогексанкарбонилхлоридом (0,132 г, 0,825 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение 16 ч при 85°C и погашали насыщенным раствором хлорида аммония. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, рассолом, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали. Неочищенный материал затем растворяли в смеси 3:2:1 THF:MeOH:вода (5 мл), обрабатывали моногидратом гидроксидом лития (0,69 г, 1,65 ммоль) и нагревали до 60°C в течение 1 ч. Органические летучие вещества выпаривали при пониженном давлении, а неочищенный материал очищали при помощи HPLC с получением названного соединения. MS (масса/заряд): 470,0  $[M+H]^+$ ; время удерживания HPLC: 3,36 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 139.

Соединение 139: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{(4-метил-циклогексанкарбонил)-[3-(пиридин-2-

илокси)этил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота

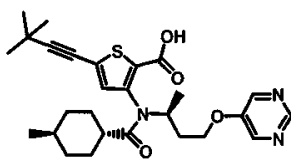


**Соединение 139**

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 138, с применением (пиридин-2-илокси)ацетальдегида вместо (пиридин-3-илокси)ацетальдегида: MS (масса/заряд): 468,9 [M-H]<sup>+</sup>; время удерживания HPLC: 4,47 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты) прохождение 30 мин.

Пример 143.

Соединение 143: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-1-(S)-метил-3-(пиридин-5-илокси)пропил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота



**Соединение 143**

TFA соль 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(3-гидрокси-1-(S)-метилпропил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,239 ммоль) и 5-хлорпиридин (137 мг, 1,194 ммоль) растворяли в DMSO (2 мл). К этому раствору добавляли tBuOK (107 мг, 0,956 ммоль) одной частью при кт. Обеспечивали перемешивание реакционной смеси при кт в течение 1 ч, а затем нагревали до 60°C в течение 1,5 ч. Дополнительно добавляли tBuOK (50 мг) и 5-хлорпиридин (69 мг) и реакцию проводили при 60°C еще 1 ч. Реакционную смесь затем нагревали до 100°C еще 1 ч. Дополнительно добавляли tBuOK (50 мг) и 5-хлорпиридин (69 мг) и реакцию проводили при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охладили до кт и погасили 20% (об./об.) раствором уксусной кислоты в воде. Реакционную смесь разбавили MeOH и выделили 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-1-(S)-метил-3-(пиридин-5-илокси)-пропил]-амино}-тиофен-2-карбоновую кислоту (4 мг, 2,7%) обратнотазовой HPLC в виде соли TFA.

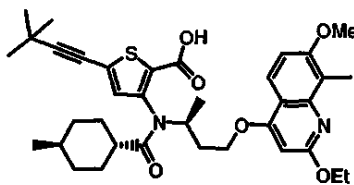
LC/MS (масса/заряд): 497,88 [M+1]. Время удерживания: 2,56 мин. LC: Thermo Electron Surveyor HPLC. MS: масс-спектрометр Finnigan LCQ Advantage MAX. Колонка: Phenomenex Polar RP 30 мм × 4,6 мм.

Растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислотой, вода с 0,1% муравьиной кислотой.

Градиент: 0-0,1 мин 5% ACN, 0,1-1,95 мин 5-100% ACN, 1,95-3,5 мин 100% ACN, 3,5-3,55 мин 100-5% ACN, 3,55-4 мин 5% ACN.

Пример 144.

Соединение 144: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[[3-(2-этокси-7-метокси-8-метилхинолин-4-илокси)-1-(S)-метилпропил]-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота



**Соединение 144**

TFA соль 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(3-гидрокси-1-(S)-метилпропил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,239 ммоль) и 4-хлор-7-метокси-2-этокси-8-метилхинолин (301 мг, 1,195 ммоль) растворяли в DMSO (3 мл). К этому раствору добавили tBuOK (107 мг, 0,956 ммоль) одной порцией при кт. Реакцию проводили при кт в течение 15 мин, а затем охладили в ледяной бане. Реакцию погасили 20% раствором (об./об.) уксусной кислоты в воде. Реакционную смесь разделили между водой и EtOAc. Фазы разделили и органическую фазу экстрагировали рассолом. Органическую фазу экстрагировали рассолом, а затем концентрировали. Остаток суспендировали в MeOH, а оставшиеся твердые вещества удаляли фильтрацией. Фильтрат концентрировали, суспендировали в MeOH и снова отфильтровывали. Фильтрат очистили небольшим количеством EtOAc и

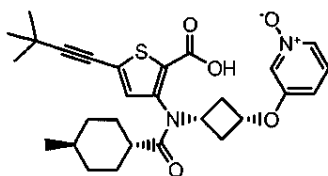
выделили 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[[3-(2-этокси-7-метокси-8-метилхинолин-4-илокси)-1-(S)-метилпропил]-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновую кислоту (29 мг, 16%) в виде TFA соли обратно-фазовой HPLC. LC/MS (масса/заряд): 635,00 [M+1]. Время удерживания: 2,73 мин. LC: Thermo Electron Surveyor HPLC. MS: масс-спектрометр Finnigan LCQ Advantage MAX. Колонка: Phenomenex Polar RP 30 мм × 4,6 мм.

Растворители: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислотой, вода с 0,1% муравьиной кислотой.

Градиент: 0-0,1 мин 5% ACN, 0,1-1,95 мин 5-100% ACN, 1,95-3,5 мин 100% ACN, 3,5-3,55 мин 100-5% ACN, 3,55-4 мин 5% ACN.

Пример 145.

Соединение 145: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[цис-3-(пиридин-3-илокси-N-оксид)циклобутил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота

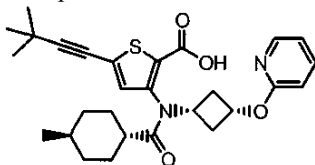


**Соединение 145**

Было получено таким же способом, как в примере 20 путем замещения 3-фторпиридина 3-хлорпиридин-1-оксидом. MS (масса/заряд): 511,1 [M+H]<sup>+</sup>; время удерживания HPLC: 4,00 мин.

Пример 146.

Соединение 146: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(3-(пиридин-2-илокси)ииклобутил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота

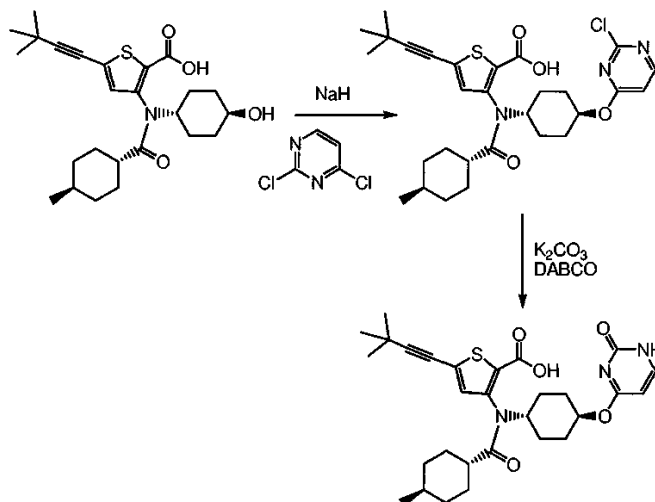


**Соединение 146**

Было получено таким же способом, как в примере 20 путем замещения 3-фторпиридина 2-фторпиридином. MS (масса/заряд): 495,1 [M+H]<sup>+</sup>; время удерживания HPLC: 4,57 мин.

Пример 147.

Соединение 147: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[транс-4-(2-оксо-1,2-дигидропиримидин-4-илокси)циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота



**Соединение 147**

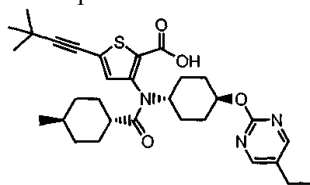
5-(3,3-Диметил-бут-1-инил)-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновую кислоту (211 мг, 0,46 ммоль) в DMF (2 мл) при 0°C обрабатывали гидридом натрия (110 мг, 2,8 ммоль, 60% масляной дисперсии) порциями. Смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C и по каплям добавляли раствор 2,4-дихлорпиримидина (210 мг, 1,4 ммоль) в DMF (1 мл). Обеспечивали нагревание реакционной смеси и перемешивание при комнатной температуре. После завершения добавляли этилацетат (2-3 мл) и смесь осторожно погашали лимонной кислотой (10% водный

раствор, 2-3 мл). Добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали. Остаток пропускали через пробку из диоксида кремния (0-5% MeOH:DCM элюента) и концентрировали с получением 162 мг 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[транс-4-(2-хлорпиримидин-4-илокси)циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновой кислоты в виде неочищенного черного масла, которое использовали без дополнительной очистки.

Неочищенный образец (3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[транс-4-(2-хлорпиримидин-4-илокси)циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновой кислоты (162 мг, 0,29 ммоль) растворяли в смеси 1:1 диоксан:вода (8 мл) и обрабатывали карбонатом калия (120 мг, 0,87 ммоль) и DABCO (27 мг, 0,24 ммоль). Смесь нагревали при 70°C в течение 4 ч, а затем разделяли между водой и этилацетатом. Водную фазу нейтрализовали добавлением водной лимонной кислоты и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали при помощи HPLC (колонка Gemini; 25% ацетонитрила:воды, 2 мин; 25-100% ацетонитрила:воды, 16 мин; 100% ацетонитрила, 3 мин; оба растворителя содержат 0,1% трифторуксусной кислоты). В результате это дало 22,6 мг (8% выход за 2 стадии) названного соединения в виде белого порошка (TFA соль): MS (масса/заряд): 537,9 [M-H]<sup>-</sup>; время удерживания HPLC: 4,14 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 148.

Соединение 148: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(N-(4-(5-этилпиримидин-2-илокси)циклогексил)-4-метилциклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота

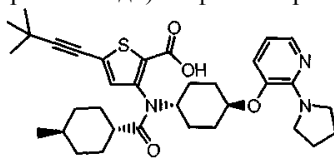


Соединение 148

Было получено таким же способом, как в примере 1 путем замещения 2-фторпиридина 2-хлор-5-этилпиримидином. MS (масса/заряд): 552,1 [M+H]<sup>+</sup>; время удерживания HPLC: 5,07 мин.

Пример 149.

Соединение 149: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-(2-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота

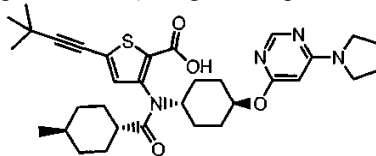


Соединение 149

Было получено таким же способом, как в примере 1 путем замещения 2-фторпиридина 3-фтор-2-пирролидин-1-ил-пиридином. MS (масса/заряд): 592,2 [M+H]<sup>+</sup>; время удерживания HPLC: 3,76 мин.

Пример 150.

Соединение 150: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-(6-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота

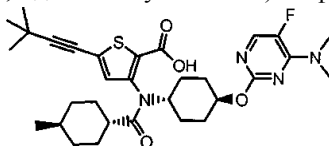


Соединение 150

Было получено таким же способом, как в примере 1 путем замещения 2-фторпиридина 4-хлор-6-пирролидин-1-ил-пиримидином. MS (масса/заряд): 593,0 [M+H]<sup>+</sup>; время удерживания HPLC: 3,73 мин.

Пример 151.

Соединение 151: 3-(N-(4-(4-(диметиламино)-5-фторпиримидин-2-илокси)циклогексил)-4-метилциклогексанкарбоксамидо)-5-(3,3-диметилбут-1-инил)тиофен-2-карбоновая кислота



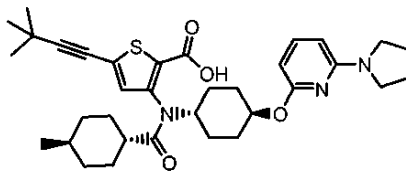
Соединение 151

Было получено таким же способом, как в примере 1 путем замещения 2-фторпиридина (2-хлор-5-фтор-пиримидин-4-ил)диметиламином.

MS (масса/заряд): 585,0  $[M+H]^+$ ; время удерживания HPLC: 3,70 мин.

Пример 152.

Соединение 152: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота

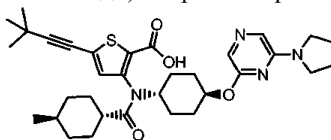


Соединение 152

Было получено таким же способом, как в примере 1 путем замещения 2-фторпиридина 2-бром-6-пирролидин-1-ил-пиридином. MS (масса/заряд): 592,1  $[M+H]^+$ ; время удерживания HPLC: 4,04 мин.

Пример 153.

Соединение 153: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-(6-(пирролидин-1-ил)пиазин-2-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота

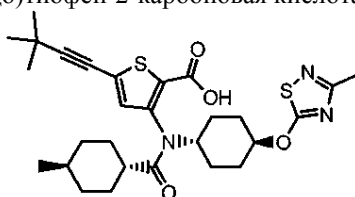


Соединение 153

Было получено таким же способом, как в примере 1 путем замещения 2-фторпиридина 2-хлор-6-пирролидин-1-ил-пиазином. MS (масса/заряд): 593,0  $[M+H]^+$ ; время удерживания HPLC: 4,40 мин.

Пример 154.

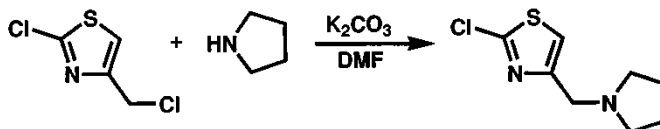
Соединение 154: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота



Соединение 154

Было получено таким же способом, как в примере 1 путем замещения 2-фторпиридина 5-хлор-3-метил-[1,2,4]-тиадиазолом. MS (масса/заряд): 541,8  $[M-H]^-$ ; время удерживания HPLC: 5,10 мин.

Синтез 2-хлор-4-(пирролидин-1-илметил)тиазола

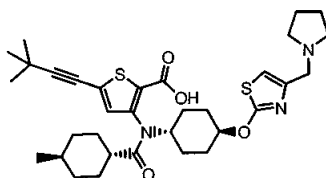


2-Хлор-4-хлорметилтиазол (610 мг, 3,6 ммоль), пирролидин (0,4 мл, 4,8 ммоль) и карбонат калия (1,05 г, 7,6 ммоль) перемешивали в DMF (6 мл) в течение 5 ч. После завершения реакцию смесь разделили между этилацетатом и водой. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом и объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали. Остаток очистили хроматографией на силикагеле (0-5% [8:1 EtOH:NH<sub>4</sub>OH<sub>(вод.)</sub>]/DCM). В результате это дало 457 мг (63% выхода) названного соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 155.

Соединение 155: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-(4-(пирролидин-1-илметил)тиазол-2-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота



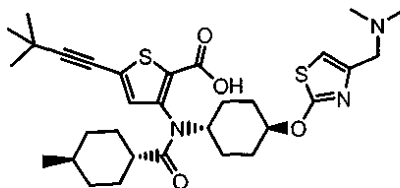


Соединение 155

Было получено таким же способом, как в примере 1 путем замещения 2-фторпиридина 2-хлор-4-(пирролидин-1-илметил)тиазолом. MS (масса/заряд): 612,1  $[M+H]^+$ ; время удерживания HPLC: 3,66 мин.

Пример 156.

Соединение 156: 3-(N-(4-(4-((диметиламино)метил)тиазол-2-илокси)циклогексил)-4-метилциклогексанкарбоксамидо)-5-(3,3-диметилбут-1-инил)тиофен-2-карбоновая кислота

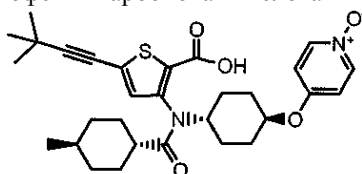


Соединение 156

Было получено таким же способом, как в примере 1 путем замещения 2-фторпиридина 2-хлор-4-(диметиламинометил)тиазолом (было получено таким же способом как и 2-хлор-4-(пирролидин-1-илметил)тиазол путем замещения диметиламина на пирролидин). MS (масса/заряд): 586,1  $[M+H]^+$ ; время удерживания HPLC: 3,59 мин.

Пример 157.

Соединение 157: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-(пиридин-4-илокси-N-оксид)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота

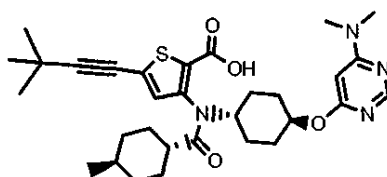


Соединение 157

Было получено таким же способом, как в примере 1 путем замещения 2-фторпиридина 4-нитропиридин-1-оксидом. MS (масса/заряд): 539,0  $[M+H]^+$ ; время удерживания HPLC: 3,73 мин.

Пример 158.

Соединение 158: 3-(N-(4-(6-(диметиламино)пиримидин-4-илокси)циклогексил)-4-метилциклогексанкарбоксамидо)-5-(3,3-диметилбут-1-инил)тиофен-2-карбоновая кислота

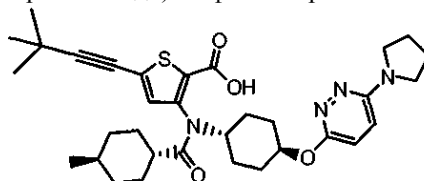


Соединение 158

Было получено таким же способом, как в примере 1 путем замещения 2-фторпиридина (6-хлорпиримидин-4-ил)диметиламином. MS (масса/заряд): 566,9  $[M+H]^+$ ; время удерживания HPLC: 3,67 мин.

Пример 159.

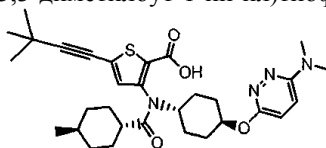
Соединение 159: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-(6-(пирролидин-1-ил)пиридазин-3-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота



Соединение 159

Было получено таким же способом, как в примере 1 путем замещения 2-фторпиридина 3-хлор-6-пирролидин-1-ил-пиридазином. MS (масса/заряд): 592,9  $[M+H]^+$ ; время удерживания HPLC: 3,59 мин.

Пример 160. Соединение 160: 3-(N-(4-(6-(диметиламино)пиридазин-3-илокси)циклогексил)-4-метилциклогексанкарбоксамидо)-5-(3,3-диметилбут-1-ин-ил)тиофен-2-карбоновая кислота

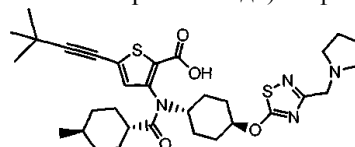


Соединение 160

Было получено таким же способом, как в примере 1 путем замещения 2-фторпиридина (6-хлор-пиридазин-3-ил)диметиламином. MS (масса/заряд): 564,9  $[M-H]^-$ ; время удерживания HPLC: 3,51 мин.

Пример 161.

Соединение 161: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-(3-(пирролидин-1-илметил)-1,2,4-тиадиазол-5-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота

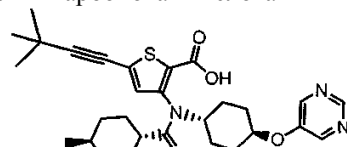


Соединение 161

Было получено таким же способом, как в примере 1 путем замещения 2-фторпиридина 5-хлор-3-(пирролидин-1-илметил)-[1,2,4]-тиадиазолом MS (масса/заряд): 613,1  $[M+H]^+$ ; время удерживания HPLC: 4,88 мин.

Пример 162.

Соединение 162: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-(пиримидин-5-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота

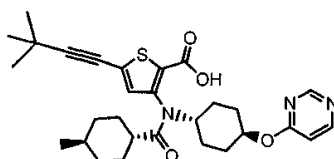


Соединение 162

Было получено таким же способом, как в примере 1 путем замещения 2-фторпиридина 5-хлор-пиримидином. MS (масса/заряд): 524,0  $[M+H]^+$ ; время удерживания HPLC: 4,58 мин.

Пример 163.

Соединение 163: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-(пиримидин-4-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота

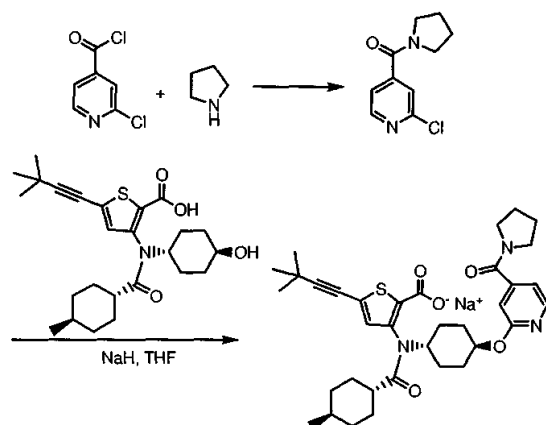


Соединение 163

Было получено таким же способом, как в примере 1 путем замещения 2-фторпиридина 4-хлор-пиримидином. MS (масса/заряд): 529,1  $[M-H]^-$ ; время удерживания HPLC: 4,14 мин.

Пример 166.

Соединение 166: натрия 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-(4-(пирролидин-1-карбонил)пиридин-2-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоксилат



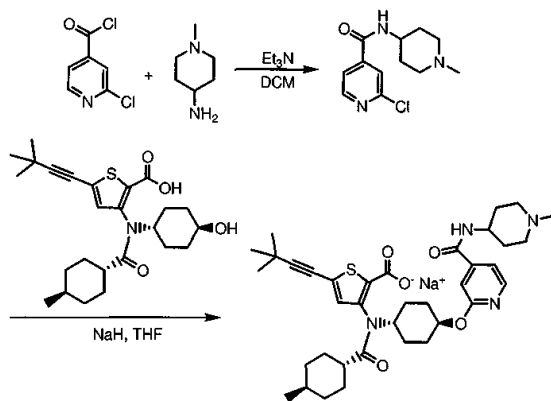
Соединение 166

Чистый 2-хлоризоникотиноилхлорид (500 мг, 2,84 ммоль) добавляли по каплям к раствору пирролидина (1,18 мл, 14,2 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C. Через 30 мин ледяную баню удаляли и обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры. Реакционную смесь выпаривали досуха, а остаток разделяли между этиловым эфиром и насыщ.  $\text{NaHCO}_3$ . Водный слой разделяли, экстрагировали этиловым эфиром и объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением продукта в виде вязкого масла (614 мг, количественно). Применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

$\text{NaH}$  (50 мг 60% масляной дисперсии, 1,14 ммоль) добавляли порциями к раствору 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-[(4-гидроксициклогексил)-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (128 мг, 0,287 ммоль) и (2-хлор-пиридин-4-ил)пирролидин-1-ил-метанона из предыдущего этапа (300 мг, 1,42 ммоль) в THF (5,0 мл) при 0°C. Через 5 мин реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, а затем нагревали при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь охладили, добавили водный  $\text{NaOH}$  (0,5 мл 1,0 н раствора) и реакционную смесь выпаривали досуха с получением остатка твердого вещества. Твердое вещество суспендировали в этиловом эфире и обрабатывали ультразвуком несколько минут. Слой эфира удалили с получением оранжевого твердого вещества, которое высушили в вакууме и очистили колоночной хроматографией на силикагеле с обратной фазой  $\text{C}_{18}$  (100% вода - 20% ацетонитрила/воды). Фракции, содержащие продукт, объединили и лиофилизировали с получением желаемого продукта в виде бесцветного твердого вещества (30 мг, 16%). MS (масса/заряд): 618,0 [M-H]<sup>-</sup>; время удерживания HPLC: 6,43 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 167.

Соединение 167: натрия 3-(N-(4-(4-((1-метилпиперидин-4-ил)карбамоил)пиридин-2-илокси)циклогексил)-4-метилциклогексанкарбоксамидо)-5-(3,3-диметилбут-1-инил)тиофен-2-карбоксилат



Соединение 167

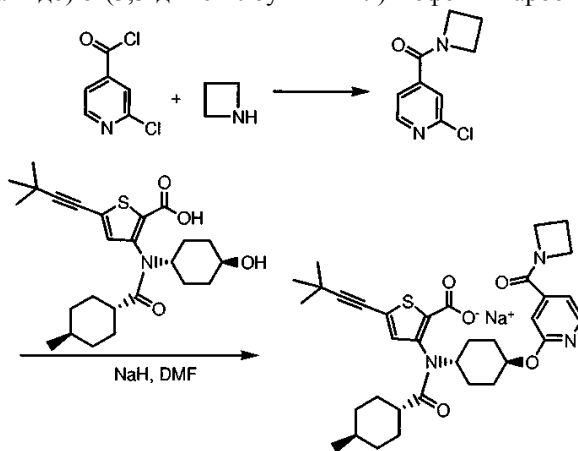
Чистый 2-хлоризоникотиноил хлорид (1,0 г, 5,69 ммоль) добавляли по каплям к раствору 1-метилпиперидин-4-иламина (1,0 г, 8,75 ммоль) и триэтиламина (2,4 мл, 17,22 ммоль) в дихлорметане (25 мл) при 0°C. Через 1 ч реакционную смесь выпарили досуха и разделили между этиловым эфиром и насыщ.  $\text{NaHCO}_3$ . Водный слой отделили, экстрагировали этиловым эфиром и объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением продукта в виде бледно-желтого твердого вещества (190 мг, 13%). Применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Названное соединение (23 мг, 20%) синтезировали способом, аналогичным примеру 166, с применением 2-хлор-N-(1-метилпиперидин-4-ил)изоникотинамида из предыдущего этапа вместо (2-хлор-

пиридин-4-ил)пирролидин-1-ил-метанона: MS (масса/заряд): 663,1  $[M+H]^+$ ; время удерживания HPLC 5,59 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 168.

Соединение 168: натрия 3-(N-(4-(4-(азетидин-1-карбонил)пиридин-2-илокси)циклогексил)-4-метилциклогексанкарбоксамидо)-5-(3,3-диметилбут-1-инил)тиофен-2-карбоксилат



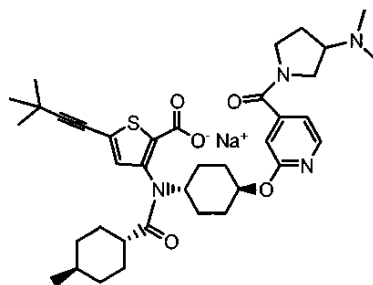
Соединение 168

Азетидин (800 мг, 14,01 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2-хлоризоникотиноилхлорида (500 мг, 2,84 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C. Обеспечили медленное нагревание реакционной смеси до комнатной температуры за 90 мин и затем выпаривали досуха. Остаток разделяли между этиловым эфиром и насыщ.  $\text{NaHCO}_3$ . Водный слой отделили, экстрагировали этиловым эфиром и объединенные органические слои промыли рассолом, высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением продукта в виде бесцветного твердого вещества (291 мг, 55%). Применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

$\text{NaH}$  (60 мг 60% масляной дисперсии, 1,50 ммоль) добавляли порциями к раствору 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-[(4-гидроксициклогексил)-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (130 мг, 0,291 ммоль) и азетидин-1-ил-(2-хлорпиридин-4-ил)метанона из предыдущего этапа (290 мг, 1,47 ммоль) в DMF (3,0 мл) при 0°C. Через 30 мин реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, а затем нагревали при 85°C в течение 3,5 ч. Реакционную смесь охлаждали, добавляли водный  $\text{NaOH}$  (0,5 мл 1,0 н раствора) и реакционную смесь выпаривали досуха для получения остатка твердого вещества. Твердое вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле с обратной фазой  $\text{C}_{18}$  (100% воды - 20% ацетонитрила/воды). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением желаемого продукта в виде бесцветного твердого вещества (140 мг, 77%). Время удерживания HPLC: 6,41 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 169.

Соединение 169: натрия 3-(N-(4-(4-(3-(диметиламино)пирролидин-1-карбонил)пиридин-2-илокси)циклогексил)-4-метилциклогексанкарбоксамидо)-5-(3,3-диметилбут-1-инил)тиофен-2-карбоксилат

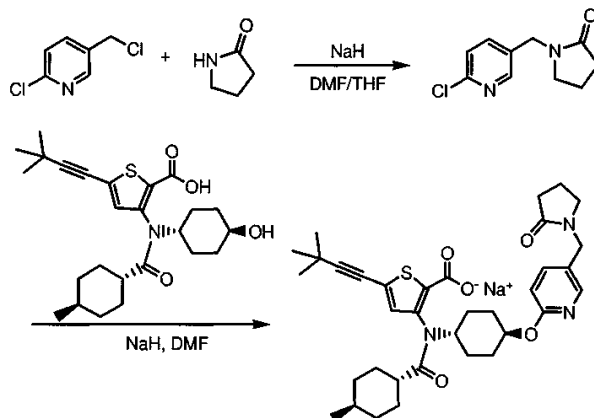


Соединение 169

Названное соединение (87 мг, 38%) синтезировали способом, аналогичным примеру 168, с применением диметилпирролидин-3-ил-амин вместо азетидина и на второй стадии реакционную смесь нагревали при 65°C. MS (масса/заряд): 663,1  $[M+H]^+$ ; время удерживания HPLC 5,18 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 170.

Соединение 170: натрия 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-(5-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоксилат



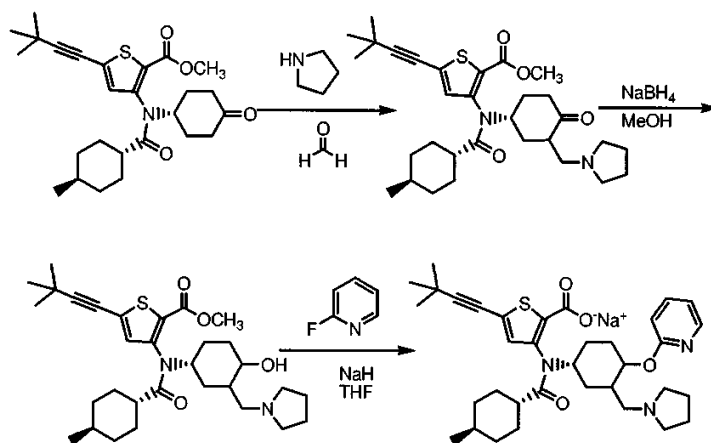
Соединение 170

NaH (520 мг 60% масляной дисперсии, 13,00 ммоль) добавили порциями к раствору 2-пирролидинона (1,1 г, 13,00 ммоль) в DMF/THF (60 мл, 1:10) при 0°C. После перемешивания при этой температуре в течение 1,5 ч добавили твердый 2-хлор-5-хлорметилпиридин (2,0 г, 12,34 ммоль) вместе с каталитическим количеством TBAI. Обеспечили нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гидролизовали с добавлением насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , концентрировали почти досуха и разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделили, промыли 5% водным LiCl, рассолом, высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением темно-оранжевого осадка. Очисткой с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле с этилацетатом получили желаемый продукт в виде бледно-желтого твердого вещества (942 мг, 36%).

Названное соединение (22 мг, 10%) синтезировали способом, аналогичным примеру 168, с применением 1-(6-хлорпиридин-3-илметил)пирролидин-2-она из предыдущего этапа вместо азетидина. MS (масса/заряд): 618,0  $[\text{M}-\text{H}]^-$ ; время удерживания HPLC: 6,00 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 171.

Соединение 171: натрия 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-((1R)-4-(пиридин-2-илокси)-3-(пирролидин-1-илметил)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоксилат



Соединение 171

Метилловый сложный эфир 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(4-метилциклогексанкарбонил)-(4-оксо-циклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (350 мг, 0,76 ммоль), пирролидин HCl (160 мг, 1,48) и параформальдегид (100 мг) объединяли в этаноле (2,5 мл). Добавили каталитическую каплю концентрированной HCl и реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охладили, разделили между этилацетатом и насыщ.  $\text{NaHCO}_3$ /вода. Водный слой экстрагировали и объединенные органические слои промыли рассолом, высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением пены, которую очистили с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле с 10% метанолом в дихлорметане с обеспечением желаемого продукта (262 мг, 63%) в виде бесцветной пены.

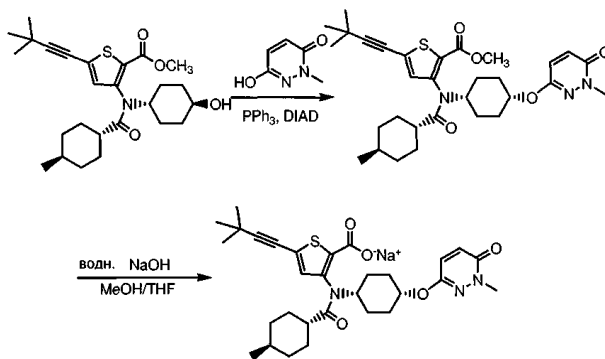
К раствору кетона из предыдущего этапа (262 мг, 0,484 ммоль) в MeOH (5,0 мл), охлажденного до 0°C, добавляли  $\text{NaBH}_4$  (40 мг, 1,05 ммоль) несколькими порциями. После перемешивания в течение 2 ч добавили разбавленную HCl и реакционную смесь концентрировали досуха для получения остатка, который разделили между этилацетатом и насыщ.  $\text{NaHCO}_3$ /рассолом. Органический слой отделили, про-

мыли рассолом, высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением продукта в виде бледной пены (275 мг, количественно).

$\text{NaH}$  (10 мг 60% масляной дисперсии, 0,25 ммоль) добавили одной порцией к раствору спирта из предыдущего этапа (43 мг, 0,08 ммоль) в THF (1,0 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 5 мин добавили 2-фторпиридин (0,07 мл, 0,81 ммоль) и реакционную смесь нагрели до комнатной температуры, а затем нагревали при 80°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры добавили 1,0 н  $\text{NaOH}$  (0,10 мл), а реакционную смесь концентрировали досуха с получением оранжевого твердого вещества. Твердое вещество очистили колоночной хроматографией на силикагеле с обратной фазой  $\text{C}_{18}$  (100% воды к 50% ацетонитрила/воды) с получением желаемого продукта в виде бесцветного твердого вещества (15 мг, 30%) после лиофилизации. MS (масса/заряд): 606,2  $[\text{M}+\text{H}]$ ; время удерживания HPLC: 5,90 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 173.

Соединение 173: натрия 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоксилат



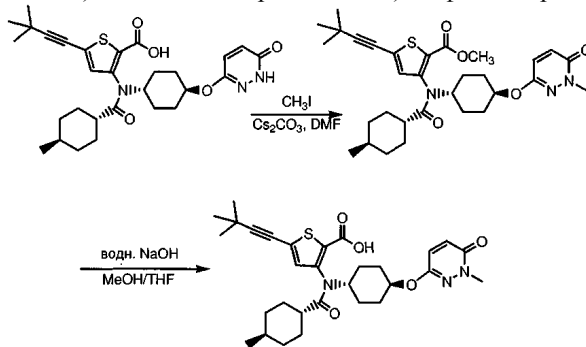
Соединение 173

К раствору метилового сложного эфира 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(4-гидроксициклогексил)-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (250 мг, 0,54 ммоль) и 6-гидрокси-2-метил-2Н-пиридазин-3-она (86 мг, 0,68 ммоль) в THF (4,0 мл) добавляли  $\text{PPh}_3$  (157 мг, 0,60 ммоль) при 0°C. DIAD (0,12 мл, 0,60 ммоль) добавили по каплям и обеспечили медленное нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Добавили насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и реакционную смесь экстрагировали этиловым эфиром. Объединенные органические слои промыли водой, рассолом, высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением бледно-желтой пены. Очисткой с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле с 3% метанолом в дихлорметане получили 335 мг желаемого продукта в виде бесцветной пены, которую загрязняли трифенилфосфин оксидом.

К раствору метилового сложного эфира из предыдущего этапа (335 мг, допустимые 0,50 ммоль) в метаноле (0,75 мл) и THF (0,75 мл) добавили водный  $\text{NaOH}$  (0,75 мл 1,0 н раствор) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 90 мин реакционную смесь концентрировали досуха с получением бледно-желтого твердого вещества. Очисткой колоночной хроматографией на силикагеле с обратной фазой  $\text{C}_{18}$  (100% воды - 5% ацетонитрила/воды) получили желаемый продукт в виде бесцветного твердого вещества (28 мг, 9% за две стадии) после лиофилизации. Время удерживания HPLC: 6,00 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 174.

Соединение 174: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота



Соединение 174

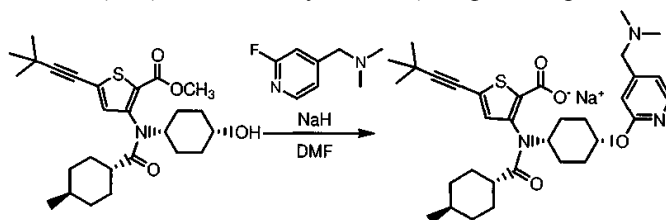
$\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (90 мг, 0,28 ммоль) добавили к раствору метилового сложного эфира (5-(3,3-диметил-бут-1-

инил)-3-((4-метилциклогексанкарбонил)-[4-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-илокси)циклогексил]-амино}тиофен-2-карбоновой кислоты (50 мг, 0,09 ммоль) в DMF (2,0 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 5 мин добавили чистый метилиодид (40 мг, 0,28 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь отфильтровали, концентрировали и разделили между этилацетатом и 5% водным LiCl. Органический слой отделили, промыли рассолом, высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением оранжевой пены, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

К раствору неочищенного метилового сложного эфира из предыдущего этапа (предполож. 0,09 ммоль) в метаноле (0,50 мл) и THF (0,50 мл) добавили водный NaOH (0,10 мл 1,0 н раствора) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и через 90 мин реакционную смесь выпарили досуха с получением бесцветного твердого вещества. Очисткой колоночной хроматографией на силикагеле с обратной фазой  $\text{C}_{18}$  (100% воды - 20% ацетонитрила/воды) получили бесцветное твердое вещество, которое поглощали минимальным количеством воды и подкисляли 1,0 н HCl с получением бесцветного осадка, который собирали при помощи фильтрации и высушили в вакууме с получением желаемого продукта (19 мг, 37% за две стадии). MS (масса/заряд): 553,9  $[\text{M}^+]$ ; время удерживания HPLC: 4,50 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 175.

Соединение 175: натрия 3-(N-(4-(4-((диметиламино)метил)пиридин-2-илокси)циклогексил)-4-метилциклогексанкарбоксамидо)-5-(3,3-диметилбут-1-инил)тиофен-2-карбоксилат

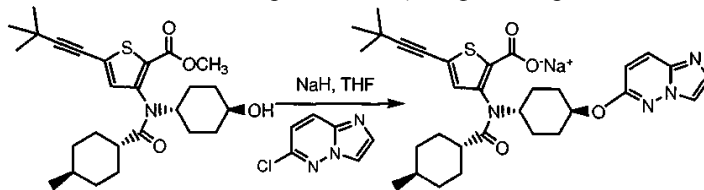


Соединение 175

NaH (65 мг 60% масляной дисперсии, 1,62 ммоль) добавили к раствору метилового сложного эфира 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(4-гидроксициклогексил)-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (155 мг, 0,34 ммоль) и (2-фторпиридин-4-илметил)диметиламина (130 мг, 0,84 ммоль) в DMF (4,0 мл) при 0°C. Через 5 мин реакционную смесь нагрели до комнатной температуры, а затем нагревали при 65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охладил, добавили водный NaOH (0,5 мл 1,0 н раствора) и реакционную смесь выпарили досуха. Очисткой колоночной хроматографией на силикагеле с обратной фазой  $\text{C}_{18}$  (100% воды - 20% ацетонитрила/воды) получали желаемый продукт в виде бесцветного твердого вещества (62 мг, 31%) после лиофилизации. MS (масса/заряд): 580,2  $[\text{M}+\text{H}]$ ; время удерживания HPLC: 5,05 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 176.

Соединение 176: натрия 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(N-(4-(имидазо[1,2-b]пиридазин-6-илокси)циклогексил)-4-метилциклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоксилат



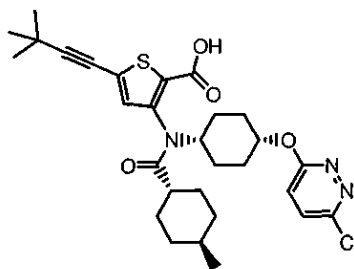
Соединение 176

NaH (30 мг 60% масляной дисперсии, 0,75 ммоль) добавили к раствору метилового сложного эфира 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(4-гидроксициклогексил)-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,22 ммоль) и 6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазина (167 мг, 1,08 ммоль) в THF (4,0 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи, охладил, добавили водный NaOH (1,0 мл 1,0 н раствора) и реакционную смесь выпарили досуха с получением коричневого твердого вещества. Очисткой колоночной хроматографией на силикагеле с обратной фазой  $\text{C}_{18}$  (100% воды - 30% ацетонитрила/воды) получали желаемый продукт в виде твердого вещества (17 мг, 14%) после лиофилизации. MS (масса/заряд): 563,0  $[\text{M}+\text{H}]$ ; время удерживания HPLC: 5,55 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Соединения примеров 177-183 получали такими же способами, описанными или для примера 173, или 175 путем замещения соответствующего гетероцикла.

Пример 177.

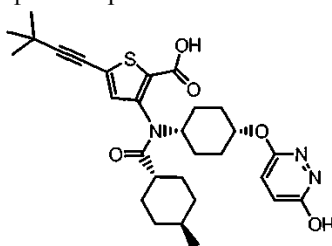
Соединение 177: 3-(N-(4-(6-хлорпиридазин-3-илокси)циклогексил)-4-метилциклогексанкарбоксамидо)-5-(3,3-диметилбут-1-инил)тиофен-2-карбоновая кислота

**Соединение 177**

MS (масса/заряд): 558,1 [M+H]; время удерживания HPLC: 3,16 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 178.

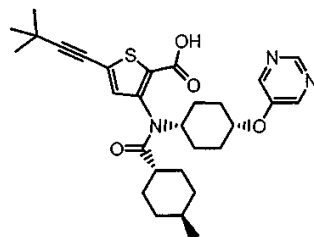
Соединение 178: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(N-(4-(6-гидроксипиридазин-3-илокси)циклогексил)-4-метилциклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота

**Соединение 178**

MS (масса/заряд): 540,2 [M+H]; время удерживания HPLC: 2,96 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 179.

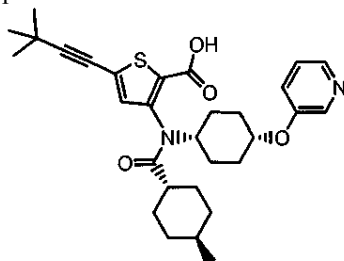
Соединение 179: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-(пиридин-5-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота

**Соединение 179**

MS (масса/заряд): 524,2 [M+H]; время удерживания HPLC: 2,46 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 180.

Соединение 180: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-(пиридин-3-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота

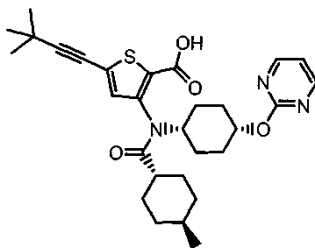
**Соединение 180**

MS (масса/заряд): 523,2 [M+H]; время удерживания HPLC: 2,14 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 181.

Соединение 181: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-(пиридин-2-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота



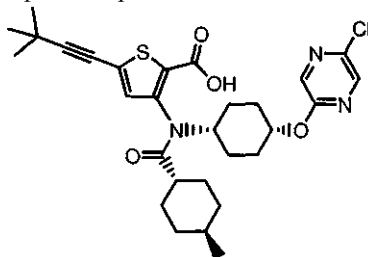


Соединение 181

MS (масса/заряд): 524,2 [M+H]; время удерживания HPLC: 2,49 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 182.

Соединение 182: 3-(N-(4-(5-хлорпиразин-2-илокси)циклогексил)-4-метилциклогексанкарбоксамидо)-5-(3,3-диметилбут-1-инил)тиофен-2-карбоновая кислота

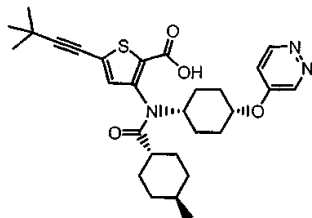


Соединение 182

MS (масса/заряд): 558,1 [M+H]; время удерживания HPLC: 4,09 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 183.

Соединение 183: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-(пиридазин-4-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота



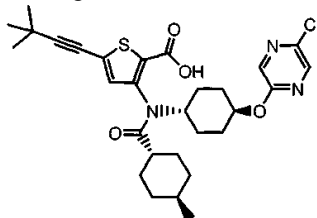
Соединение 183

MS (масса/заряд): 524,2 [M+H]; время удерживания HPLC: 4,02 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Соединения примеров 184 и 185 получали таким же способом, описанным для примера 1, путем замены соответствующего гетероцикла.

Пример 184.

Соединение 184: 3-(N-(4-(5-хлорпиразин-2-илокси)циклогексил)-4-метилциклогексанкарбоксамидо)-5-(3,3-диметилбут-1-инил)тиофен-2-карбоновая кислота

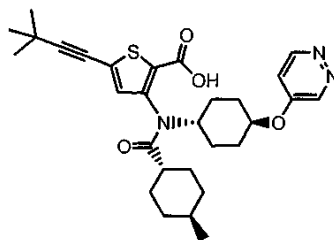


Соединение 184

MS (масса/заряд): 558,1 [M+H]; время удерживания HPLC: 4,32 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 185.

Соединение 185: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-(пиридазин-4-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота

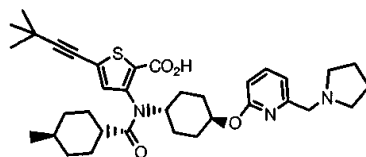


Соединение 185

MS (масса/заряд): 524,1 [M+H]<sup>+</sup>; время удерживания HPLC: 3,71 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 187.

Соединение 187: 3-[[4-(6-пирролидин-1-илметилпиридин-2-илокси)циклогексил]-(4-метил-циклогексанкарбонил)амино]-5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-2-карбоновая кислота

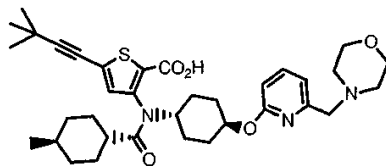


Соединение 187

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 27, с применением (2-фтор-пиридин-6-илметил)пирролидина (полученного из 2-фторпиридин-6-карбальдегида и пирролидина способом, аналогичным примеру 27) вместо 2-хлор-4-пирролидин-1-илметилпиридина: MS (масса/заряд): 606,2 [M+H]<sup>+</sup>; время удерживания HPLC 3,65 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 188.

Соединение 188: 3-[[4-(6-морфолин-1-илметилпиридин-2-илокси)циклогексил]-(4-метил-циклогексанкарбонил)амино]-5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-2-карбоновая кислота

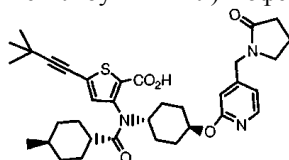


Соединение 188

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 27, с применением 4-(2-хлор-пиридин-6-илметил)морфолина (полученного из 2-хлорпиридин-6-карбальдегида и морфолина) вместо 2-хлор-4-пирролидин-1-илметилпиридина: MS (масса/заряд): 622,0 [M+H]<sup>+</sup>; время удерживания HPLC 3,58 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 189.

Соединение 189: 3-[[4-(4-пирролидин-2-он-1-илметилпиридин-2-илокси)циклогексил]-(4-метил-циклогексанкарбонил)амино]-5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-2-карбоновая кислота

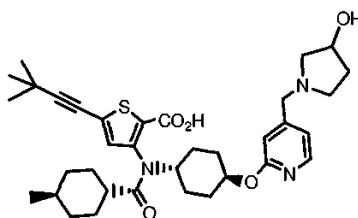


Соединение 189

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 27, с применением 4-(2-хлорпиридин-4-илметил)пирролидин-2-она (полученного из 4-бромметил-2-хлорпиридина и пирролидин-2-она) вместо 2-хлор-4-пирролидин-1-илметилпиридина: MS (масса/заряд): 618,3 [M+H]<sup>+</sup>; время удерживания HPLC 4,20 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 190.

Соединение 190: 3-[[4-[4-(3-гидрокси-пирролидин-1-илметил)пиридин-2-илокси]циклогексил]-(4-метил-циклогексанкарбонил)амино]-5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-2-карбоновая кислота

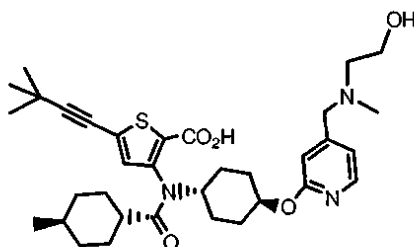


Соединение 190

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 27, с применением 4-(2-фторпиридин-4-илметил)пирролидин-3-ола (полученного из 2-фторпиридин-4-карбальдегида и пирролидин-3-ола) вместо 2-хлор-4-пирролидин-1-илметил-пиридина: MS (масса/заряд): 622,1 [M+H]<sup>+</sup>; время удерживания HPLC 3,55 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 191.

Соединение 191: 3-[[4-[4-[(2-гидроксиэтил)метиламино]-1-илметил]пиридин-2-илокси]циклогексил]-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-2-карбоновая кислота

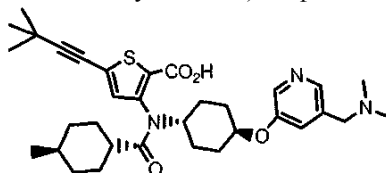


Соединение 191

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 27, с применением 2-[(2-фторпиридин-4-илметил)метиламино]этанола (полученного из 2-фторпиридин-4-карбальдегида и 2-метиламиноэтанола) вместо 2-хлор-4-пирролидин-1-илметилпиридина: MS (масса/заряд): 610,1 [M+H]<sup>+</sup>; время удерживания HPLC 3,54 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 192.

Соединение 192: 3-[[4-(5-диметиламинотилметилпиридин-3-илокси)циклогексил]-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-2-карбоновая кислота

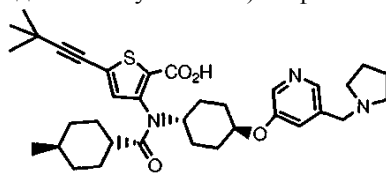


Соединение 192

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 27, с применением (5-фторпиридин-3-илметил)диметиламина (полученного из 5-фторпиридин-3-карбальдегида и диметиламина) вместо 2-хлор-4-пирролидин-1-илметилпиридина: MS (масса/заряд): 580,2 [M+H]<sup>+</sup>; время удерживания HPLC 4,30 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 193.

Соединение 193: 3-[[4-(5-пирролидин-1-илметилпиридин-3-илокси)циклогексил]-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-2-карбоновая кислота



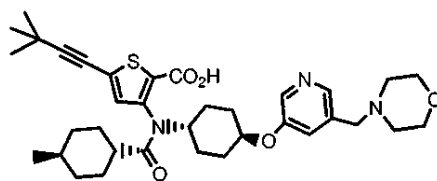
Соединение 193

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 27, с применением (3-фтор-5-пирролидин-1-илметил)пиридина (полученного из 5-фторпиридин-3-карбальдегида и пирролидина) вместо 2-хлор-4-пирролидин-1-илметилпиридина: MS (масса/заряд): 606,2 [M+H]<sup>+</sup>; время удерживания

HPLC 3,38 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 194.

Соединение 194: 3-[[4-(5-морфолин-4-илметилпиридин-3-илокси)циклогексил]-(4-метил-циклогексанкарбонил)амино]-5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-2-карбоновая кислота

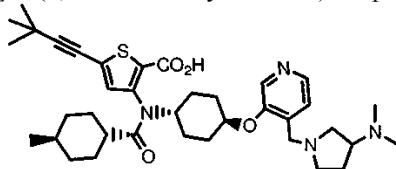


Соединение 194

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 27, с применением (5-фторпиридин-3-илметил)морфолина (полученного из 5-фторпиридин-3-карбальдегида и морфолина) вместо 2-хлор-4-пирролидин-1-илметилпиридина: MS (масса/заряд): 622,2  $[M+H]^+$ ; время удерживания HPLC 3,39 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 195.

Соединение 195: 3-[[4-(3-диметиламинопирролидин-1-илметилпиридин-3-илокси)циклогексил]-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-2-карбоновая кислота

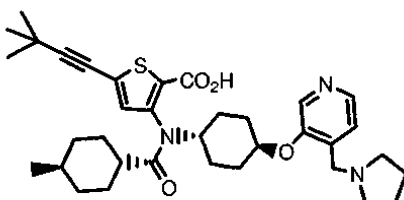


Соединение 195

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 27, с применением [1-(3-фторпиридин-4-илметил)пирролидин-3-ил]диметиламина (полученного из 3-фторпиридин-4-карбальдегида и диметилпирролидин-3-ил-амина) вместо 2-хлор-4-пирролидин-1-илметилпиридина: MS (масса/заряд): 649,3  $[M+H]^+$ ; время удерживания HPLC 2,98 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 196.

Соединение 196: 3-[[4-(4-пирролидин-1-илметилпиридин-3-илокси)циклогексил]-(4-метил-циклогексанкарбонил)амино]-5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-2-карбоновая кислота

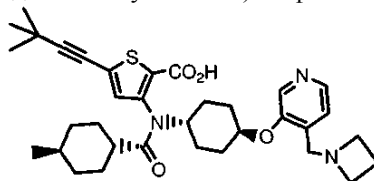


Соединение 196

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 27, с применением 3-фтор-4-пирролидин-1-илметилпиридина (полученного из 3-фторпиридин-4-карбальдегида и пирролидина) вместо 2-хлор-4-пирролидин-1-илметилпиридина: MS (масса/заряд): 606,2  $[M+H]^+$ ; время удерживания HPLC 3,23 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 197.

Соединение 197: 3-[[4-(4-азетидин-1-илметилпиридин-3-илокси)циклогексил]-(4-метил-циклогексанкарбонил)амино]-5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-2-карбоновая кислота



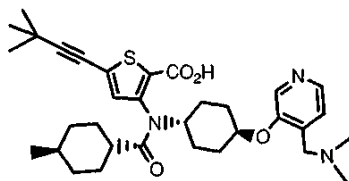
Соединение 197

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 27, с применением 4-азетидин-1-илметил-3-фторпиридина (полученного из 3-фторпиридин-4-карбальдегида и азетидина) вместо 2-хлор-4-пирролидин-1-илметилпиридина: MS (масса/заряд): 592,3  $[M+H]^+$ ; время удерживания

HPLC 3,18 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 198.

Соединение 198: 3-[[4-(4-диметиламинометилпиридин-3-илокси)циклогексил]-(4-метил-циклогексанкарбонил)амино]-5-(3,3-диметил-бут-1-ин-ил)тиофен-2-карбоновая кислота

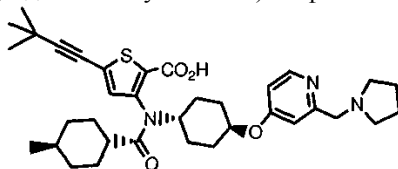


Соединение 198

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 27, с применением (3-фтор-пиридин-4-илметил)диметиламина (полученного из 3-фторпиридин-4-карбальдегида и диметиламина) вместо 2-хлор-4-пирролидин-1-илметилпиридина: MS (масса/заряд): 580,2 [M+H]<sup>+</sup>; время удерживания HPLC 3,18 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 199.

Соединение 199: 3-[[4-(2-пирролидин-1-илметилпиридин-4-илокси)циклогексил]-(4-метил-циклогексанкарбонил)амино]-5-(3,3-диметил-бут-1-ин-ил)тиофен-2-карбоновая кислота

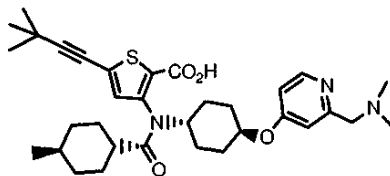


Соединение 199

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 27, с применением 4-хлор-2-пирролидин-1-илметилпиридина (полученного из 4-хлорпиридин-2-карбальдегида и пирролидина) вместо 2-хлор-4-пирролидин-1-илметилпиридина: MS (масса/заряд): 606,1 [M+H]<sup>+</sup>; время удерживания HPLC 3,46 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 200.

Соединение 200: 3-[[4-(2-диметиламинометилпиридин-4-илокси)циклогексил]-(4-метил-циклогексанкарбонил)амино]-5-(3,3-диметил-бут-1-ин-ил)-тиофен-2-карбоновая кислота

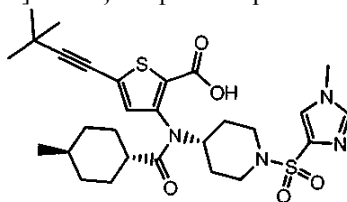


Соединение 200

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 27, с применением (4-хлор-пиридин-2-илметил)диметиламина (полученного из 4-хлорпиридин-2-карбальдегида и диметиламина) вместо 2-хлор-4-пирролидин-1-илметилпиридина: MS (масса/заряд): 580,1 [M+H]<sup>+</sup>; время удерживания HPLC 3,43 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 201.

Соединение 201: 5-(3,3-диметил-бут-1-ин-ил)-3-{(4-метилциклогексанкарбонил)-[1-(1-метил-1H-имидазол-4-сульфонил)пиперидин-4-ил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота

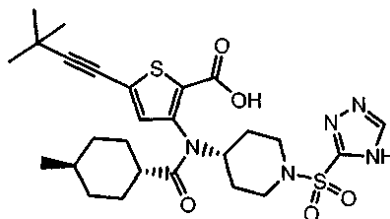


Соединение 201

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 140, с применением 1-метил-1H-имидазол-4-сульфонилхлорида вместо пиридин-2-карбонилхлорида: MS (масса/заряд): 575,1 [M+H]<sup>+</sup>; время удерживания HPLC: 4,34 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты; прохождение 6 мин).

Пример 202.

Соединение 202: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{{(4-метилциклогексанкарбонил)-[1-(4Н-[1,2,4]триазол-3-сульфонил)пиперидин-4-ил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота

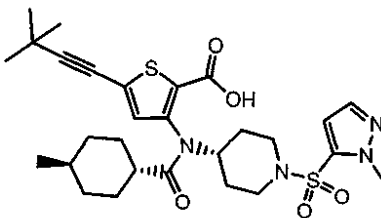


**Соединение 202**

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 140, с применением 4Н-[1,2,4]триазол-3-сульфонилхлорида вместо пиридин-2-карбонилхлорида: MS (масса/заряд): 561,7 [M+H]; время удерживания HPLC: 4,34 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты), прохождение 6 мин.

Пример 203.

Соединение 203: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{{(4-метилциклогексанкарбонил)-[1-(2-метил-2Н-пиразол-3-сульфонил)пиперидин-4-ил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота

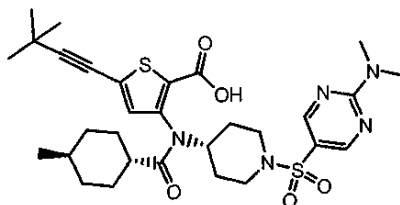


**Соединение 203**

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 140, с применением 2-метил-2Н-пиразол-3-сульфонилхлорида вместо пиридин-2-карбонилхлорида: MS (масса/заряд): 575,1 [M+H]; время удерживания HPLC: 4,85 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты), прохождение 6 мин.

Пример 204.

Соединение 204: 3-[[1-(2-диметиламинопиримидин-5-сульфонил)пиперидин-4-ил]-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-2-карбоновая кислота

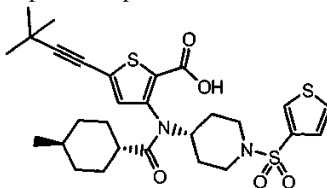


**Соединение 204**

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 140, с применением 2-диметиламинопиримидин-5-сульфонилхлорида вместо пиридин-2-карбонилхлорида: MS (масса/заряд): 616,1 [M+H]; время удерживания HPLC: 5,00 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты), прохождение 6 мин.

Пример 205.

Соединение 205: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{{(4-метилциклогексанкарбонил)-[1-(тиофен-3-сульфонил)пиперидин-4-ил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота



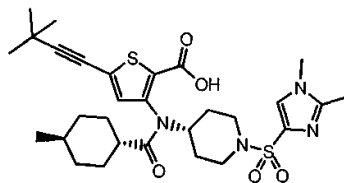
**Соединение 205**

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 140, с применением тиофен-

3-сульфонилхлорида вместо пиридин-2-карбонилхлорида: MS (масса/заряд): 576,9 [M+H]; время удерживания HPLC: 4,94 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты), прохождение 6 мин.

Пример 206.

Соединение 206: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[[1-(1,2-диметил-1H-имидазол-4-сульфонил)-пиперидин-4-ил]-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота

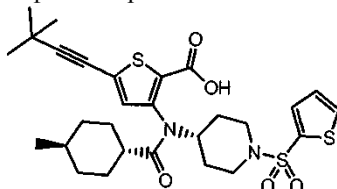


Соединение 206

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 140, с применением 1,2-диметил-1H-имидазол-4-сульфонилхлорида вместо пиридин-2-карбонилхлорида: MS (масса/заряд): 589,1 [M+H]; время удерживания HPLC: 4,14 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты), прохождение 6 мин.

Пример 207.

Соединение 207: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(4-метилциклогексанкарбонил)-[1-(тиофен-2-сульфонил)пиперидин-4-ил]амино]тиофен-2-карбоновая кислота

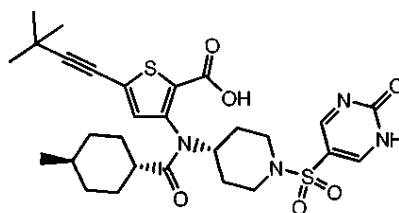


Соединение 207

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 140, с применением тиофен-2-сульфонилхлорида вместо пиридин-2-карбонилхлорида: MS (масса/заряд): 576,9 [M+H]; время удерживания HPLC: 5,02 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты), прохождение 6 мин.

Пример 208.

Соединение 208: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(4-метилциклогексанкарбонил)-[1-(2-оксо-1,2-дигидропиримидин-5-сульфонил)пиперидин-4-ил]амино]тиофен-2-карбоновая кислота

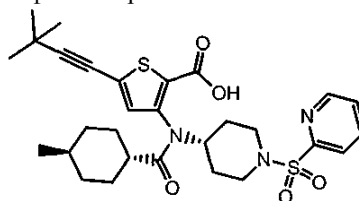


Соединение 208

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 140, с применением 2-оксо-1,2-дигидропиримидин-5-сульфонилхлорида вместо пиридин-2-карбонилхлорида: MS (масса/заряд): 589,1 [M+H]; время удерживания HPLC: 4,22 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты), прохождение 6 мин.

Пример 209.

Соединение 209: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(4-метилциклогексанкарбонил)-[1-(пиридин-2-сульфонил)пиперидин-4-ил]амино]тиофен-2-карбоновая кислота



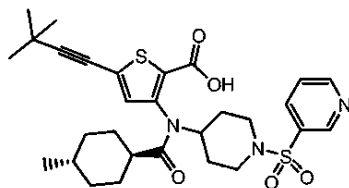
Соединение 209

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 140, с применением пиридин-2-сульфонилхлорида вместо пиридин-2-карбонилхлорида: MS (масса/заряд): 572,2 [M+H]; время

удерживания HPLC: 4,71 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты), прохождение 6 мин.

Пример 210.

Соединение 210: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{(4-метилциклогексанкарбонил)-[1-(пиридин-3-сульфонил)пиперидин-4-ил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота

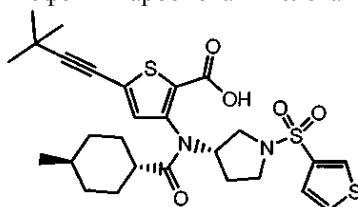


**Соединение 210**

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 140, с применением пиридин-3-сульфонилхлорида вместо пиридин-2-карбонилхлорида: MS (масса/заряд): 572,2 [M+H]<sup>+</sup>; время удерживания HPLC: 4,67 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты), прохождение 6 мин.

Пример 211.

Соединение 211: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{(4-метилциклогексанкарбонил)-[1-(тиофен-3-сульфонил)пирролидин-3-ил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота

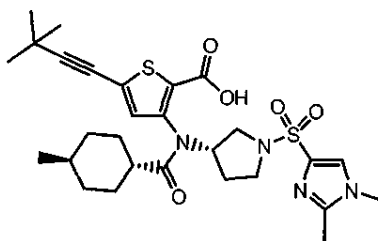


**Соединение 211**

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 142, с применением тиофен-3-сульфонилхлорида вместо пиридин-2-карбонилхлорида: MS (масса/заряд): 563,0 [M+H]<sup>+</sup>; время удерживания HPLC: 4,82 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты), прохождение 6 мин.

Пример 212.

Соединение 212: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[[1-(1,2-диметил-1H-имидазол-4-сульфонил)-пирролидин-3-ил]-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота

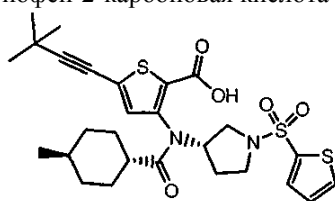


**Соединение 212**

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 142, с применением 1,2-диметил-1H-имидазол-4-сульфонилхлорида вместо пиридин-2-карбонилхлорида: MS (масса/заряд): 575,1 [M+H]<sup>+</sup>; время удерживания HPLC: 4,13 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты), прохождение 6 мин.

Пример 213.

Соединение 213: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{(4-метилциклогексанкарбонил)-[1-(тиофен-2-сульфонил)пирролидин-3-ил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота



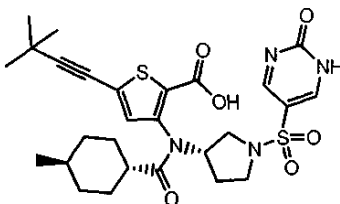
**Соединение 213**



Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 142, с применением тиофен-2-сульфонилхлорида вместо пиридин-2-карбонилхлорида: MS (масса/заряд): 563,1 [M+H]; время удерживания HPLC: 4,88 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты), прохождение 6 мин.

Пример 214.

Соединение 214: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{(4-метилциклогексанкарбонил)-[1-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-5-сульфонил)пирролидин-3-ил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота

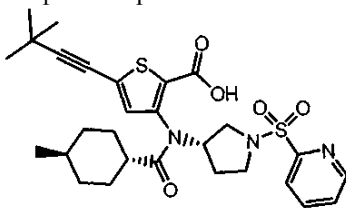


**Соединение 214**

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 142, с применением 2-оксо-1,2-дигидропиридин-5-сульфонилхлорида вместо пиридин-2-карбонилхлорида: MS (масса/заряд): 575,1 [M+H]; время удерживания HPLC: 4,10 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты), прохождение 6 мин.

Пример 215.

Соединение 215: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{(4-метилциклогексанкарбонил)-[1-(пиридин-2-сульфонил)пирролидин-3-ил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота

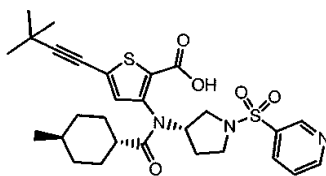


**Соединение 215**

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 142, с применением пиридин-2-сульфонилхлорида вместо пиридин-2-карбонилхлорида: MS (масса/заряд): 558,2 [M+H]; время удерживания HPLC: 4,47 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты), прохождение 6 мин.

Пример 216.

Соединение 216: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{(4-метилциклогексанкарбонил)-[1-(пиридин-3-сульфонил)пирролидин-3-ил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота



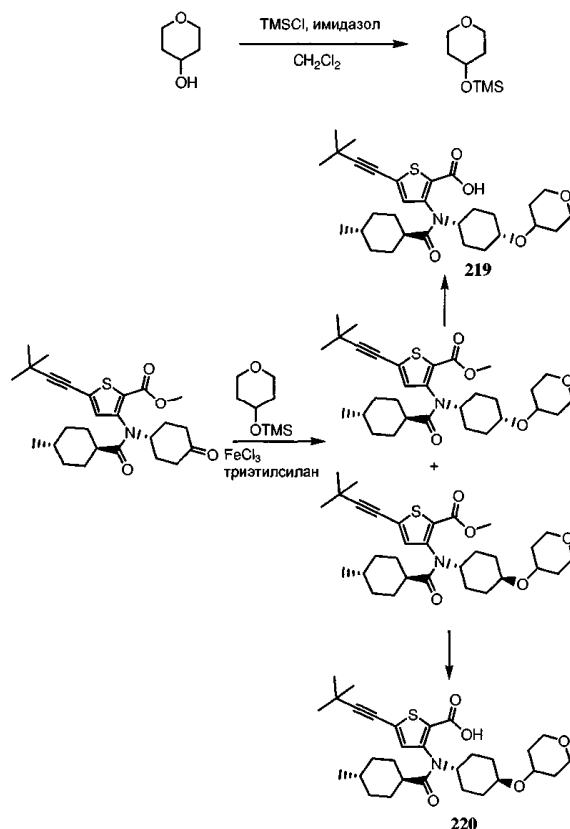
**Соединение 216**

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 142, с применением пиридин-3-сульфонилхлорида вместо пиридин-2-карбонилхлорида: MS (масса/заряд): 558,2 [M+H]; время удерживания HPLC: 4,56 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты), прохождение 6 мин

Пример 219 и 220.

Соединение 219: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-((1r,4R)-4-метил-N-((1r,4R)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)циклогексил)циклогексан-карбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота и

соединение 220: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-((1r,4R)-4-метил-N-((1S,4S)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил-окси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота



Тетрагидро-4-пиранол (1 г, 9,8 ммоль) растворили в 30 мл метиленхлорида. Добавили туда имидазол (1,7 г, 24,5 ммоль), а затем  $\text{TMSCl}$  (1,5 мл, 11,76 ммоль). Обеспечили перемешивание реакционной смеси при комнатной температуре в течение ночи. Нерастворимый материал удалили фильтрацией, а фильтрат промыли полунасыщенным водным бикарбонатом натрия и рассолом и сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Твердые вещества отфильтровали, а растворитель удалили при пониженном давлении с получением 1,6 г триметил(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)силана как прозрачной жидкости.

К смеси хлорида железа (III) (3,6 мг, 0,022 ммоль) и метил 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-((1 $\alpha$ ,4 $\text{R}$ )-4-метил-N-(4-оксоциклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоксилата (100 мг, 0,22 ммоль) в 0,7 мл нитрометана добавили триметил(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)силан (77 мг, 0,44 ммоль) и триэтилсилан (31 мкл, 0,264 ммоль) последовательно с перемешиванием при 0°C в аргоне. Обеспечили нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию погасили фосфатным буфером. Органические материалы экстрагировали метиленхлоридом, промыли рассолом и высушили над  $\text{MgSO}_4$ . Твердые вещества отфильтровали, а растворитель удалили при пониженном давлении. Остаток очистили обратнофазовой HPLC с элюированием ацетонитрилом/ $\text{H}_2\text{O}$  с 0,1% TFA с получением 36 мг метил-5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-((1 $\alpha$ ,4 $\text{R}$ )-4-метил-N-((1 $\alpha$ ,4 $\text{R}$ )-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоксилата (передний пик) и 20 мг метил-5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-((1 $\alpha$ ,4 $\text{R}$ )-4-метил-N-((1 $\text{S}$ ,4 $\text{S}$ )-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоксилата (задний пик).

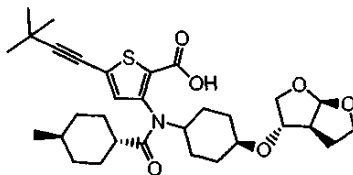
30 мг метил-5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-((1 $\alpha$ ,4 $\text{R}$ )-4-метил-N-((1 $\alpha$ ,4 $\text{R}$ )-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоксилата растворили в 2 мл  $\text{THF}:\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}$  (3:1:2) и добавили туда 0,3 мл 1 н  $\text{LiOH}$ . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Растворитель удалили и очистили обратнофазовой HPLC с элюированием ацетонитрилом/ $\text{H}_2\text{O}$  с 0,1% TFA с получением 24 мг 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-((1 $\alpha$ ,4 $\text{R}$ )-4-метил-N-((1 $\alpha$ ,4 $\text{R}$ )-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил-окси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества. MS (масса/заряд): 529,7  $[\text{M}+\text{H}]$ ; время удерживания HPLC: 4,76 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты), прохождение 6 мин.

15 мг метил 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-((1 $\alpha$ ,4 $\text{R}$ )-4-метил-N-((1 $\text{S}$ ,4 $\text{S}$ )-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоксилата растворили в 1 мл  $\text{THF}:\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}$  (3:1:2) и в раствор добавили 0,15 мл 1 н  $\text{LiOH}$ . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Растворитель удалили и очистили обратно-фазовой HPLC с элюированием ацетонитрилом/ $\text{H}_2\text{O}$  с 0,1% TFA с получением 7 мг 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-((1 $\alpha$ ,4 $\text{R}$ )-4-метил-N-((1 $\text{S}$ ,4 $\text{S}$ )-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-

карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества. MS (масса/заряд): 530,0 [M+H]; время удерживания HPLC: 4,94 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты), прохождение 6 мин.

Пример 221.

Соединение 221: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-((1R,4R)-4-метил-N-(4-((3S,3aS,6aR)-тетрагидро-2H-фуро[2,3-b]фуран-3-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота

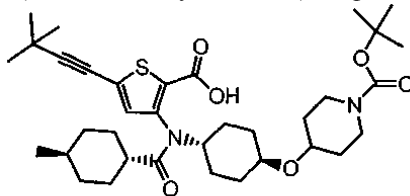


**Соединение 221**

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 219, с применением (3S,3aS,6aR)-тетрагидро-2H-фуро[2,3-b]фуран-3-ола вместо тетрагидро-4-пиранола: MS (масса/заряд): 558,2 [M+H]; время удерживания HPLC: 4,67 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты), прохождение 6 мин.

Пример 222.

Соединение 222: 3-(N-(4-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-илокси)циклогексил)-4-метилциклогексанкарбоксамидо)-5-(3,3-диметилбут-1-ин-ил)тиофен-2-карбоновая кислота

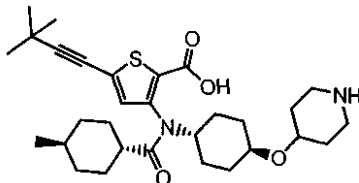


**Соединение 222**

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 219, с применением трет-бутил-4-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилата вместо тетрагидро-4-пиранола: MS (масса/заряд): 629,3 [M+H]; время удерживания HPLC: 5,47 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты), прохождение 6 мин.

Пример 223.

Соединение 223: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-(пиперидин-4-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота

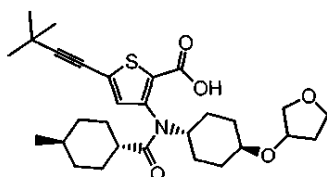


**Соединение 223**

Названное соединение синтезировали из примера 222 обработкой 20% TFA в метиленхлориде при комнатной температуре в течение 4 ч. MS (масса/заряд): 529,1 [M+H]; время удерживания HPLC: 3,20 минуты (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты), прохождение 6 мин.

Пример 224.

Соединение 224: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-(тетрагидрофуран-3-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота



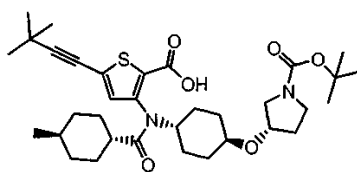
**Соединение 224**

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 219, с применением тетрагидрофуран-3-ола вместо тетрагидро-4-пиранола. MS (масса/заряд): 516,2 [M+H]; время удерживания HPLC: 4,824 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты), прохождение 6 мин.

Пример 225.

Соединение 225: 3-(N-((1S,4R)-4-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-илокси)циклогексил)-

4-метилциклогексанкарбоксамидо)-5-(3,3-диметилбут-1-инил)тиофен-2-карбоновая кислота

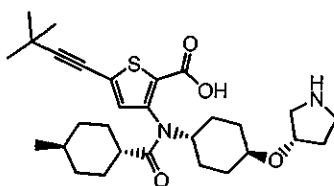


**Соединение 225**

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 219, с применением (S)-трет-бутил 3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата вместо тетрагидро-4-пиранола. MS (масса/заряд): 615,3 [M+H]; время удерживания HPLC: 5,36 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты), прохождение 6 мин.

Пример 226.

Соединение 226: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-((S)-пирролидин-3-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота

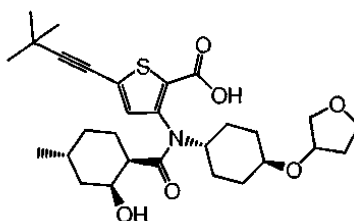


**Соединение 226**

Названное соединение синтезировали из примера 225 обработкой 20% TFA в метиленхлориде при комнатной температуре в течение 4 ч. MS (масса/заряд): 515,2 [M+H]; время удерживания HPLC: 3,12 минуты (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты), прохождение 6 мин.

Пример 227.

Соединение 227: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-((1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-метил-N-(4-(тетрагидрофуран-3-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота

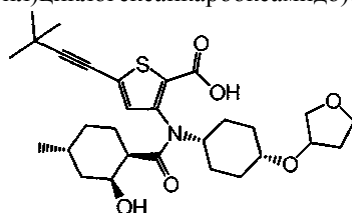


**Соединение 227**

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 219, с применением первоначально метил-5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-оксоциклогексиламино)тиофен-2-карбоксилат и тетрагидрофуран-3-ола вместо метил-5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-оксоциклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоксилата и тетрагидро-4-пиранола; затем очистили обратно-фазовой HPLC с получением двух продуктов. После выделения переднего пика начальный продукт ацетилировали (1S,2R,5R)-2-(хлоркарбонил)-5-метилциклогексилацетатом, а затем подвергали сложно-эфирному гидролизу с LiOH: MS (масса/заряд): 532,2 [M+H]; время удерживания HPLC: 4,530 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 228.

Соединение 228: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-((1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-метил-N-(4-((R)-тетрагидрофуран-3-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота



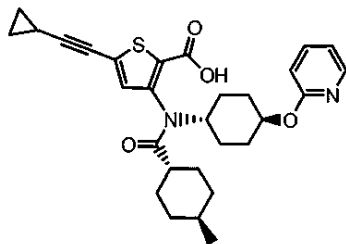
**Соединение 228**

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 227, но из второго пика, выделенного в его первой реакции: MS (масса/заряд): 532,2 [M+H]; время удерживания HPLC: 4,582 мин (2-

98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты), прохождение 6 мин.

Пример 229.

Соединение 229: 5-(2-циклопропилэтинил)-3-(4-метил-N-(4-(пиридин-2-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота



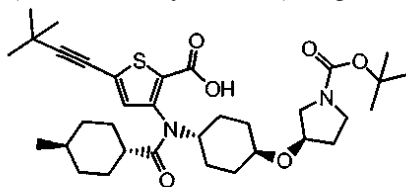
**Соединение 229**

Соединение 229 синтезировали таким же способом как в примере 1 с применением 5-(2-циклопропилэтинил)-3-(N-(4-гидроксициклогексил)-4-метилциклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновой кислоты в качестве исходного материала.

[M + H<sup>+</sup>] = 507,1; время удерживания HPLC = 4,65 мин (способ 6 мин 2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 230.

Соединение 230: 3-(N-(4-((R)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-илокси)циклогексил)-4-метилциклогексанкарбоксамидо)-5-(3,3-диметилбут-1-инил)тиофен-2-карбоновая кислота

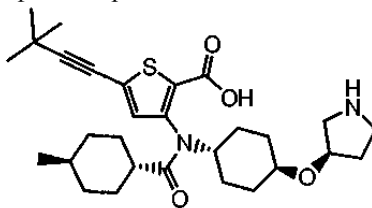


**Соединение 230**

Названное соединение синтезировали способом, аналогичным примеру 219, с применением (R)-трет-бутил 3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата вместо тетрагидро-4-пиранола: MS (масса/заряд): 615,3 [M+H]; время удерживания HPLC: 5,429 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты), прохождение 6 мин.

Пример 231.

Соединение 231: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-(4-метил-N-(4-((R)-пирролидин-3-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота



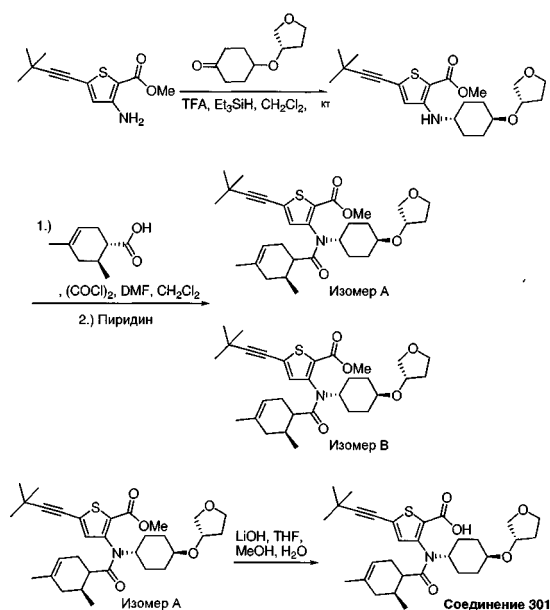
**Соединение 231**

Названное соединение синтезировали по примеру 230 обработкой 20% TFA в метиленхлориде при комнатной температуре в течение 4 ч. MS (масса/заряд): 515,2 [M+H]; время удерживания HPLC: 3,418 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты), прохождение 6 мин.

Пример 301.

Соединение 301: синтез 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-((4,6S-диметилциклогекс-3-енкарбонил)-[4-(тетрагидрофуран-3S-илокси)-транс-циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновой кислоты (Измер 1)

Схема 1



Смесь метилового сложного эфира 3-амино-5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-2-карбоновой кислоты (2,62 г, 11,06 ммоль), 4-(тетрагидрофуран-3S-илокси)циклогексанона (1,7 г, 9,22 ммоль), TFA (2,84 мл, 36,9 ммоль) и триэтилсилана (2,94 мл, 18,44 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл) перемешивали 24 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления летучих веществ, неочищенное масло растворили в толуоле (50 мл) и концентрировали (повторно) с получением желтого твердого вещества. Неочищенное твердое вещество очистили колоночной хроматографией (гексан/этилацетат) с получением метилового сложного эфира 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[4-(тетрагидрофуран-3-илокси)циклогексиламино]тиофен-2-карбоновой кислоты (1,35 г, 3,33 ммоль) в виде простого изомера.

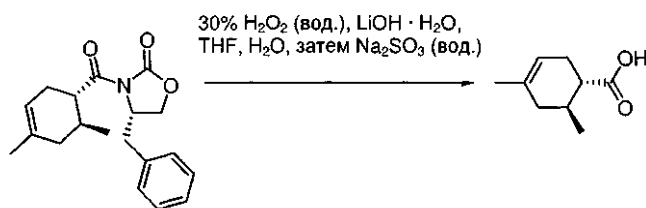
4,6-S-Диметилциклогекс-3-ен-1S-карбоновую кислоту (944 мг, 6,17 ммоль) растворили в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) и добавили DMF (20 мкл). Раствор охладили до  $0^\circ\text{C}$ , а затем в раствор медленно добавили  $(\text{COCl})_2$  (700 мкл, 7,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в ледяной бане в течение 1 ч, а затем концентрировали. Остаток поглощался в гексанах и концентрировался; совместное испарение гексанов повторили еще раз. К остатку добавили метиловый сложный эфир 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[4-(тетрагидрофуран-3S-илокси)-транс-циклогексиламино]тиофен-2-карбоновой кислоты (500 мг, 1,23 ммоль) и пиридин (3 мл). Раствор нагревали до  $90^\circ\text{C}$  в течение ночи. Реакционную смесь охладили до кт, концентрировали и поглотили минимумом  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Два полученных в результате изомера очистили и отделили друг от друга колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием смеси EtOAc и гексанов. Выход изомера А = 115 мг, выход изомера В = 162 мг.

Изомер А (105 мг, 0,19 ммоль) растворили в THF (1 мл) и MeOH (0,5 мл). К этому раствору добавили раствор  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (39,8 мг, 0,95 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 3 ч, а затем погасили TFA. Всю реакционную смесь ввели в обратно-фазовую HPLC и выделили соединение 301 (77 мг). LC/MS = 528( $\text{M}^+$ +1). Время удерживания: 5,71 мин. LC: Thermo Electron Surveyor HPLC. MS: Масс-спектрометр Finnigan LCQ Advantage MAX. Колонка: Phenomenex Polar RP 30 мм × 4,6 мм.

Растворители: (В): ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, (А): вода с 0,1% муравьиной кислоты. Градиент: 2 мл/мин, 0-0,5 мин 5% ACN, 0,5-6,5 мин 5-100% ACN, 6,5-9,0 мин 100% ACN, 9,0-9,1 мин 100-5% ACN, 9,1-9,5 мин 5% ACN.

Синтез (1S,6S)-4,6-диметилциклогекс-3-енкарбоновой кислоты

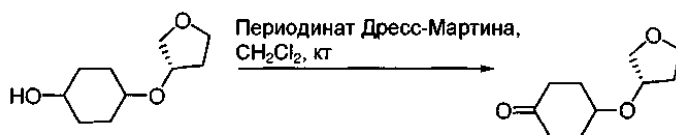
Схема 2



4S-Бензил-3-(4,6S-диметилциклогекс-3-ен-1S-карбонил)оксазолидин-2-он, полученный способом, подобным описанному в J. Am. Chem. Soc. 110(4), 1988, 1238-1256, растворили в THF (1000 мл) и H<sub>2</sub>O (350 мл). Раствор охладили в ледяной бане и 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (36 мл, 354 ммоль) медленно добавили, а затем LiOH·H<sub>2</sub>O<sub>(s)</sub> (9,90 г, 263 ммоль) одной порцией. Обеспечили медленное нагревание реакционной смеси до кт и перемешивали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охладили в ледяной бане. Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (60 г, 472 ммоль) растворили в H<sub>2</sub>O (400 мл) и очень медленно добавили к охлажденной реакционной смеси. Раствор перемешивали 1 ч, затем слои разделили. Органические удалили при пониженном давлении. Водный добавили обратно к органическому концентрату и промыли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×500 мл). Довели pH водного до 2 медленным добавлением конц. HCl. Экстрагировали водный EtOAc (4×300 мл) и высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Удалили органические при пониженном давлении и совместно выпарили с гексанами с получением (1S,6S)-4,6-диметилциклогекс-3-енкарбоновой кислоты (14,14 г, 78%) в виде белого твердого вещества.

Синтез 4-(тетрагидрофуран-3S-илокси)циклогексанона

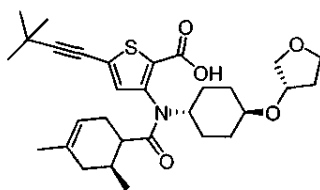
Схема 3



4-(Тетрагидрофуран-3S-илокси)циклогексанол (40,86 ммоль) растворили в DCM (200 мл) в атмосфере азота. Периодинат Дресс-Мартина (20,78 г, 49,03 ммоль) добавили 4 порциями. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре до завершения TLC. Реакционную смесь охладили до 0°C и добавили 100 мл раствора 1:1 насыщенного водного Na<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:насыщенного водного NaHCO<sub>3</sub>. Обеспечили нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Слои разделили. Водный слой экстрагировали DCM (50 мл × 2). Объединенные органические высушили сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. 4-(Тетрагидрофуран-3S-илокси)-циклогексанон очистили при помощи хроматографии на силикагеле с получением 5,2 г желтого масла (69%).

Пример 302.

Соединение 302: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{(4,6S-диметил-циклогекс-3-енкарбонил)-[4-(тетрагидро-фуран-3S-илокси)-транс-циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота (изомер 2)



Соединение 302

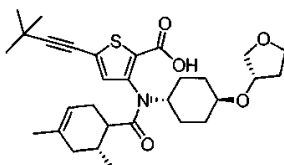
5-(3,3-Диметил-бут-1-инил)-3-{(4,6S-диметил-циклогекс-3-енкарбонил)-[4-(тетрагидро-фуран-3S-илокси)-транс-циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновую кислоту (соединение 302) получили подобно получению 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{(4,6S-диметилциклогекс-3-енкарбонил)-[4-(тетрагидрофуран-3S-ил-окси)-транс-циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновой кислоты (изомер 1). LC/MS = 528(M<sup>+</sup>+1). Время удерживания: 5,65 мин. LC: Thermo Electron Surveyor HPLC. MS: Масс-спектрометр Finnigan LCQ Advantage MAX. Колонка: Phenomenex Polar RP 30 мм × 4,6 мм.

Растворители: (B): ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, (A): вода с 0,1% муравьиной кислоты.

Градиент: 2 мл/мин, 0-0,5 мин 5% ACN, 0,5-6,5 мин 5-100% ACN, 6,5-9,0 мин 100% ACN, 9,0-9,1 мин 100-5% ACN, 9,1-9,5 мин 5% ACN.

Пример 303.

Соединение 303: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-((4,6R-диметилциклогекс-3-енкарбонил)-[4-(тетрагидрофуран-3S-илокси)-транс-циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота (изомер 1)



Соединение 303

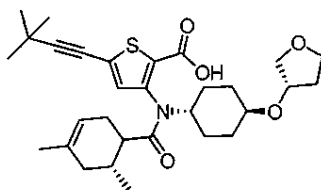
5-(3,3-Диметил-бут-1-инил)-3-((4,6R-диметилциклогекс-3-енкарбонил)-[4-(тетрагидрофуран-3S-илокси)-транс-циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновую кислоту (соединение 303) получали подобно получению 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-((4,6S-диметилциклогекс-3-енкарбонил)-[4-(тетрагидрофуран-3S-илокси)-транс-циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновой кислоты (изомер 1) с применением Способа А, кроме того, что 4,6R-диметилциклогекс-3-ен-1R-карбоновую кислоту (полученную подобно 4,6S-диметилциклогекс-3-ен-1S-карбоновой кислоте с применением хирального вспомогательного средства 4R-бензил-оксазолидин-2-она) использовали вместо 4,6S-диметилциклогекс-3-ен-1S-карбоновой кислоты. LC/MS = 528( $M^+$ +1). Время удерживания: 5,64 мин. LC: Thermo Electron Surveyor HPLC. MS: Масс-спектрометр Finnigan LCQ Advantage MAX. Колонка: Phenomenex Polar RP 30 мм × 4,6 мм.

Растворители: (B): ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, (A): вода с 0,1% муравьиной кислоты.

Градиент: 2 мл/мин, 0-0,5 мин 5% ACN, 0,5-6,5 мин 5-100% ACN, 6,5-9,0 мин 100% ACN, 9,0-9,1 мин 100-5% ACN, 9,1-9,5 мин 5% ACN.

Пример 304.

Соединение 304: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-((4,6H-диметилциклогекс-3-енкарбонил)-[4-(тетрагидрофуран-3S-илокси)-транс-циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота



Соединение 304

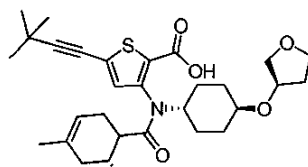
5-(3,3-Диметил-бут-1-инил)-3-((4,6R-диметилциклогекс-3-енкарбонил)-[4-(тетрагидрофуран-3S-илокси)-транс-циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновую кислоту (Соединение 304) получали подобно получению 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-((4,6S-диметилциклогекс-3-енкарбонил)-[4-(тетрагидрофуран-3S-илокси)-транс-циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновой кислоты (Изомер 1), кроме того, что 4,6R-диметилциклогекс-3-ен-1R-карбоновую кислоту использовали вместо 4,6S-диметилциклогекс-3-ен-1S-карбоновой кислоты. LC/MS = 528( $M^+$ +1). Время удерживания: 5,31 мин. LC: Thermo Electron Surveyor HPLC. MS: Масс-спектрометр Finnigan LCQ Advantage MAX. Колонка: Phenomenex Polar RP 30 мм × 4,6 мм.

Растворители: (B): ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, (A): вода с 0,1% муравьиной кислоты.

Градиент: 2 мл/мин, 0-0,5 мин 5% ACN, 0,5-6,5 мин 5-100% ACN, 6,5-9,0 мин 100% ACN, 9,0-9,1 мин 100-5% ACN, 9,1-9,5 мин 5% ACN.

Пример 305.

Соединение 305: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-((4,6R-диметилциклогекс-3-енкарбонил)-[4-(тетрагидрофуран-3R-илокси)-транс-циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновой кислоты (изомер 1)



Соединение 305

5-(3,3-Диметил-бут-1-инил)-3-((4,6R-диметилциклогекс-3-енкарбонил)-[4-(тетрагидрофуран-3R-илокси)-транс-циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновую кислоту (соединение 305) получали подобно получению 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-((4,6S-диметилциклогекс-3-енкарбонил)-[4-(тетрагидрофуран-3S-илокси)-транс-циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновой кислоты (изомер 1), кроме того, что 4-(тетрагидрофуран-3R-илокси)циклогексанон использовали вместо 4-(тетрагидрофуран-3S-илокси)-



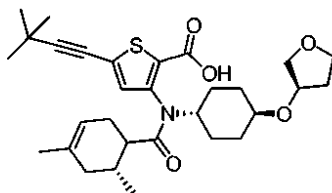
циклогексанола, а 4,6R-диметилциклогекс-3-ен-1S-карбоновую кислоту использовали вместо 4,6S-диметилциклогекс-3-ен-1S-карбоновой кислоты. LC/MS = 528(M<sup>+</sup>+1). Время удерживания: 5,59 мин. LC: Thermo Electron Surveyor HPLC. MS: Масс-спектрометр Finnigan LCQ Advantage MAX. Колонка: Phenomenex Polar RP 30 мм × 4,6 мм.

Растворители: (B): ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, (A): вода с 0,1% муравьиной кислоты.

Градиент: 2 мл/мин, 0-0,5 мин 5% ACN, 0,5-6,5 мин 5-100% ACN, 6,5-9,0 мин 100% ACN, 9,0-9,1 мин 100-5% ACN, 9,1-9,5 мин 5% ACN.

Пример 306.

Соединение 306: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{(4,6R-диметилциклогекс-3-енкарбонил)-[4-(тетрагидрофуран-3R-илокси)-транс-циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота (изомер 2)



**Соединение 306**

5-(3,3-Диметил-бут-1-инил)-3-{(4,6R-диметилциклогекс-3-енкарбонил)-[4-(тетрагидрофуран-3R-илокси)-транс-циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновую кислоту (соединение 306) получали подобно получению 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{(4,6S-диметилциклогекс-3-енкарбонил)-[4-(тетрагидрофуран-3S-илокси)-транс-циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновой кислоты (изомер 1), кроме того, что 4-(тетрагидрофуран-3R-илокси)циклогексанон использовали вместо 4-(тетрагидрофуран-3S-илокси)-циклогексанола, а 4,6R-диметилциклогекс-3-ен-1S-карбоновую кислоту использовали вместо 4,6S-диметилциклогекс-3-ен-1S-карбоновой кислоты.

LC/MS = 528(M<sup>+</sup>+1).

Время удерживания: 5,66 мин.

LC: Thermo Electron Surveyor HPLC.

MS: Масс-спектрометр Finnigan LCQ Advantage MAX.

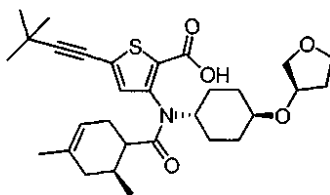
Колонка: Phenomenex Polar RP 30 мм × 4,6 мм.

Растворители: (B): ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, (A): вода с 0,1% муравьиной кислоты.

Градиент: 2 мл/мин, 0-0,5 мин 5% ACN, 0,5-6,5 мин 5-100% ACN, 6,5-9,0 мин 100% ACN, 9,0-9,1 мин 100-5% ACN, 9,1-9,5 мин 5% ACN.

Пример 307.

Соединение 307: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{(4,6S-диметилциклогекс-3-енкарбонил)-[4-(тетрагидрофуран-3R-илокси)-транс-циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота (изомер 1)



**Соединение 307**

5-(3,3-Диметил-бут-1-инил)-3-{(4,6S-диметилциклогекс-3-енкарбонил)-[4-(тетрагидрофуран-3R-илокси)-транс-циклогексил]-амино}тиофен-2-карбоновую кислоту (соединение 307) получали подобно получению 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{(4,6S-диметилциклогекс-3-енкарбонил)-[4-(тетрагидрофуран-3S-илокси)-транс-циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновой кислоты (изомер 1), кроме того, что 4-(тетрагидрофуран-3R-илокси)циклогексанон использовали вместо 4-(тетрагидрофуран-3S-илокси)-циклогексанола. LC/MS = 528(M<sup>+</sup>+1). Время удерживания: 5,30 мин.

LC: Thermo Electron Surveyor HPLC.

MS: Масс-спектрометр Finnigan LCQ Advantage MAX.

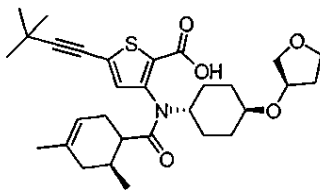
Колонка: Phenomenex Polar RP 30 мм × 4,6 мм.

Растворители: (B): ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, (A): вода с 0,1% муравьиной кислоты.

Градиент: 2 мл/мин, 0-0,5 мин 5% ACN, 0,5-6,5 мин 5-100% ACN, 6,5-9,0 мин 100% ACN, 9,0-9,1 мин 100-5% ACN, 9,1-9,5 мин 5% ACN.

Пример 308.

Соединение 308: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{(4,6S-диметилциклогекс-3-енкарбонил)-[4-(тетрагидрофуран-3R-илокси)-транс-циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота (изомер 2)



Соединение 308

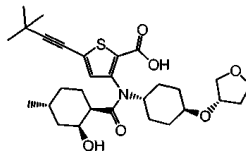
5-(3,3-Диметил-бут-1-инил)-3-((4,6S-диметилциклогекс-3-енкарбонил)-[4-(тетрагидрофуран-3R-илокси)-транс-циклогексил]амино)тиофен-2-карбоновую кислоту (соединение 308) получали подобно получению 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-((4,6S-диметилциклогекс-3-енкарбонил)-[4-(тетрагидрофуран-3S-илокси)-транс-циклогексил]амино)тиофен-2-карбоновой кислоты (изомер 1), кроме того, что 4-(тетрагидрофуран-3R-илокси)циклогексанон использовали вместо 4-(тетрагидрофуран-3S-илокси)-циклогексанона. LC/MS = 528 ( $M^+ + 1$ ). Время удерживания: 5,21 мин. LC: Thermo Electron Surveyor HPLC. MS: Масс-спектрометр Finnigan LCQ Advantage MAX. Колонка: Phenomenex Polar RP 30 мм × 4,6 мм.

Растворители: (B): ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, (A): вода с 0,1% муравьиной кислоты.

Градиент: 2 мл/мин, 0-0,5 мин 5% ACN, 0,5-6,5 мин 5-100% ACN, 6,5-9,0 мин 100% ACN, 9,0-9,1 мин 100-5% ACN, 9,1-9,5 мин 5% ACN.

Пример 309.

Соединение 309: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-((1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-метил-N-(4-(тетрагидрофуран-3S-илокси)циклогексил)циклогексан-карбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота

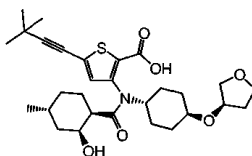


Соединение 309

Соединение 309 синтезировали способом, аналогичным примеру 301, с ацилированием (1S,2R,5R)-2-(хлоркарбонил)-5-метилциклогексилацетатом. MS (масса/заряд): 532,2 [ $M+H$ ]; время удерживания HPLC: 4,530 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 310.

Соединение 310: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-((1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-метил-N-(4-(тетрагидрофуран-3R-илокси)циклогексил)циклогексан-карбоксамидо)тиофен-2-карбоновая кислота



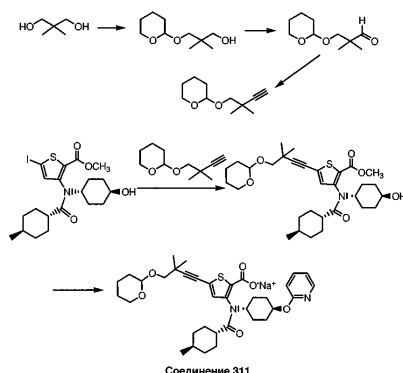
Соединение 310

Соединение 310 синтезировали способом, аналогичным примеру 303, с ацилированием (1S,2R,5R)-2-(хлоркарбонил)-5-метилциклогексил ацетатом. MS (масса/заряд): 532,2 [ $M+H$ ]; время удерживания HPLC: 4,530 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 311.

Соединение 311: 5-[3,3-диметил-4-(тетрагидропиран-2-илокси)-бут-1-инил]-3-((4-метилциклогексанкарбонил)-[4-(пиридин-2-илокси)-циклогексил]амино)тиофен-2-карбоновая кислота

Схема 4



Соединение 311

К раствору неопентенилгликоля (6,0 г, 57,6 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пирана (2,64 мл, 28,94 ммоль)

в 2:1 THF/дихлорметане (135 мл) добавили  $p$ -TsOH·H<sub>2</sub>O (100 мг, 0,53 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Затем добавили твердый NaHCO<sub>3</sub> и после быстрого перемешивания в течение 15 мин реакционную смесь отфильтровывали и концентрировали с получением светлой жидкости. Очисткой с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле с применением 50% этилацетата в гексанах получали 2,2-диметил-3-(тетрагидропиран-2-илокси)пропан-1-ол (3,21 г, 59%) в виде светлой жидкости.

DMSO (2,69 мл, 50,97 ммоль) добавили по каплям к раствору оксалилхлорида (2,87 мл, 33,98 ммоль) в дихлорметане (85,0 мл) при -78°C. Через несколько минут добавили по каплям чистый 2,2-диметил-3-(тетрагидропиран-2-илокси)пропан-1-ол (3,2 г, 16,99 ммоль) и после перемешивания в течение 1 ч при -78°C добавили триэтиламин (9,5 мл, 68,0 ммоль). Обеспечили нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Добавили насыщ. NH<sub>4</sub>Cl и органический слой отделили. Водный слой экстрагировали этилацетатом и промыли рассолом. Органические слои объединяли, высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением светлой жидкости. Неочищенную жидкость пропускали через низкую колонку с силикагелем и элюировали 50% этилацетатом в гексанах с получением 2,2-диметил-3-(тетрагидропиран-2-илокси)пропиональдегида (3,09 г, 97%) в виде светлой жидкости после удаления растворителей при пониженном давлении.

Диметиловый сложный эфир (1-диазо-2-оксопропил)фосфоновой кислоты (486 мг, 2,54 ммоль) добавили к перемешанной суспензии 2,2-диметил-3-(тетрагидропиран-2-илокси)пропиональдегида (315 мг, 1,69 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (700 мг, 5,07 ммоль) в метаноле (20,0 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи реакцию разбавили диэтиловым эфиром, промыли насыщ. NaHCO<sub>3</sub>, рассолом, высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного масла. Очисткой в колонках для флеш-хроматографии на силикагеле с применением 20% этиловым эфиром в гексанах получали 2-(2,2-диметил-бут-3-инилокси)тетрагидропиран (147 мг, 48%) в виде светлой жидкости.

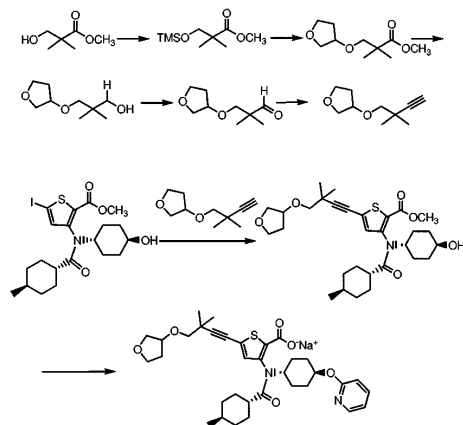
Раствор 2-(2,2-диметил-бут-3-инилокси)тетрагидропирана (147 мг, 0,806 ммоль), метилового сложного эфира 3-[(4-гидроксициклогексил)-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-йодтиофен-2-карбоновой кислоты (326 мг, 0,645 ммоль) и триэтиламина (1,0 мл, 7,17 ммоль) в DMF (1,0 мл) дегазировали в течение 10 мин азотом. Добавляли PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (20 мг, 0,028 ммоль) и CuI (5,0 мг, 0,026 ммоль) и полученную в результате смесь дегазировали азотом дополнительные 5 мин, после чего реакцию проводили в 60°C масляной бане и нагревали в течение 4 ч. Реакционную смесь охладили и разделяли между этилацетатом и насыщ. NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой отделили, промыли 5% LiCl, рассолом, высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением темной оранжево-коричневой пены. Очисткой в колонках для флеш-хроматографии на силикагеле с применением 20% гексанов в этилацетате получали желаемый продукт (251 мг, 69%) в виде бледно-желтой пены.

NaN (45 мг 60% масляной дисперсии, 1,12 ммоль) добавили одной порцией к раствору метилового сложного эфира 5-[3,3-диметил-4-(тетрагидропиран-2-илокси)-бут-1-инил]-3-[(4-гидроксициклогексил)-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (124 мг, 0,221 ммоль) и 2-фторпиридина (0,095 мл, 1,1 ммоль) в сухом DMF (2,0 мл). Через несколько минут реакционную смесь поместили в 85°C масляную баню и нагревали в течение 4 ч. Реакционную смесь охладили, добавили воду (0,50 мл) и выпаривали досуха с получением остатка твердого вещества. Твердое вещество промыли этиловым эфиром/гексанами, затем водой, собрали при помощи центрифугирования и промыли этиловым эфиром, а затем водой. Твердое вещество собрали и высушили под вакуумом с получением 5-[3,3-диметил-4-(тетрагидропиран-2-илокси)-бут-1-инил]-3-[(4-метилциклогексанкарбонил)-(4-(пиридин-2-илокси)циклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (соединение 311) (60 мг, 42%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (масса/заряд): 528,3 [M+H-(2-гидроксипиридин)]<sup>+</sup>; время удерживания HPLC: 4,61 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 312.

Соединение 312: 5-[3,3-диметил-4-(тетрагидрофуран-3-илокси)-бут-1-инил]-3-[(4-(пиридин-2-илокси)циклогексил)-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота

Схема 5



Соединение 312

TMSCl (2,30 мл, 0,018 моль) добавили по каплям к раствору метилового сложного эфира 3-гидрокси-2,2-диметилпропионовой кислоты (2,0 г, 0,015 моль) и триэтиламина (3,16 мл, 0,023 моль) в дихлорметане при 0°C. После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 1,5 ч. Летучие вещества удалили при пониженном давлении с получением твердого вещества, которое суспендировали в смеси этилового эфира и гексана. Твердое вещество удалили фильтрацией и фильтрат концентрировали с получением желтой жидкости, которую очистили при помощи дистилляции "bulb to bulb" при пониженном давлении с получением метилового сложного эфира 2,2-диметил-3-триметилсиланилоксипропионовой кислоты (2,8 г, 91%) в виде бесцветной жидкости.

Метилловый сложный эфир 2,2-диметил-3-триметилсиланилоксипропионовой кислоты (478 мг, 2,34 ммоль) добавили к раствору дигидрофуран-3-она (168 мг, 1,95 ммоль) и FeCl<sub>3</sub> (16 мг, 0,097 ммоль) в нитрометане (6,0 мл) при 0°C. Добавили триэтилсилан (0,374 мл, 2,33 ммоль), реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Добавили насыщ. NaHCO<sub>3</sub> и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органический слой отделили, промыли рассолом, высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением светлой жидкости. Очисткой в колонках для флеш-хроматографии на силикагеле с применением 30% этилацетата в гексанах получили метилловый сложный эфир диметил-3-(тетрагидрофуран-3-илокси)пропионовой кислоты (353 мг, 75%) в виде бесцветной жидкости.

DIBAL (1,74 мл 1,0 М раствора в гексанах) добавили по каплям к раствору метилового сложного эфира 2,2-диметил-3-(тетрагидрофуран-3-илокси)пропионовой кислоты (353 мг, 1,74 ммоль) в дихлорметане (9,0 мл) при -78°C. Через 2 ч при этой температуре добавили дополнительный эквивалент DIBAL и через 1 ч реакционную смесь нагрели до 0°C. Еще через 1 ч при 0°C по каплям добавили 1,0 н HCl для погашения реакции. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и разделили между дихлорметаном и рассолом. Слои разделили, а водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением масла. Очисткой в колонках для флеш-хроматографии на силикагеле с применением 50% этилацетата в гексанах получали 2,2-диметил-3-(тетрагидрофуран-3-илокси)пропан-1-ол (250 мг, 82%) в виде бесцветного масла.

DMSO (0,226 мл, 4,29 ммоль) добавили по каплям к раствору оксалилхлорида (0,242 мл, 2,86 ммоль) в дихлорметане (6,0 мл) при -78°C. Через несколько минут раствор 2,2-диметил-3-(тетрагидрофуран-3-илокси)пропан-1-ола (250 мг, 1,43 ммоль) в дихлорметане (1,0 мл, с дополнительным промыванием 1,0 мл) добавили по каплям и после перемешивания в течение 1 ч при -78°C добавили триэтиламин (0,800 мл, 5,72 ммоль). Обеспечили нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Добавили насыщ. NH<sub>4</sub>Cl и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали рассолом, высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением желтого осадка. Остаток пропустили через короткий стержень с силикагелем с элюированием 50% этилацетатом в гексанах с получением 2,2-диметил-3-(тетрагидрофуран-3-илокси)пропionalдегида (245 мг, 99%) в виде зеленовато-коричневого масла.

Диметилловый сложный эфир (1-диазо-2-оксипропил)фосфоновой кислоты (418 мг, 2,17 ммоль) добавили к перемешанной суспензии 2,2-диметил-3-(тетрагидрофуран-3-илокси)пропionalдегида (250 мг, 1,45 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (601 мг, 4,35 ммоль) в метаноле (17,0 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи массу метанола удалили ротационным выпариванием и реакционную смесь разделили между этиловым эфиром и NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой отделили, промыли рассолом, высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенной жидкости. Очисткой в колонках для флеш-хроматографии на силикагеле с применением 30% этилацетата в гексанах, а затем дистилляцией "bulb to bulb" при пониженном давлении, получили 3-(2,2-диметил-бут-3-инилокси)тетрагидрофуран

(169 мг, 69%) в виде бесцветной жидкости.

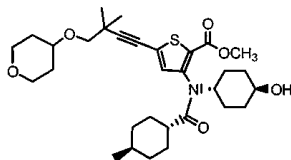
Раствор 3-(2,2-диметил-бут-3-инилокси)тетрагидрофурана (169 мг, 1,00 ммоль), метилового сложного эфира 3-[(4-гидроксициклогексил)-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-йодтиофен-2-карбоновой кислоты (404 мг, 0,80 ммоль) и триэтиламина (1,2 мл, 8,61 ммоль) в DMF (1,2 мл) дегазировали в течение 10 мин азотом. Добавили  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (25 мг, 0,036 ммоль) и  $\text{CuI}$  (6,0 мг, 0,031 ммоль) и полученную в результате смесь дегазировали азотом дополнительно 5 мин, после чего реакционную смесь поместили в 65°C масляную баню и нагревали 2,5 ч. Реакционную смесь охладили и разделили между этилацетатом и насыщ.  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой отделяли, промыли 5%  $\text{LiCl}$ , рассолом, высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением темно-коричневой пены. Очисткой в колонках для флеш-хроматографии на силикагеле с применением 50% этилацетата в гексанах, а затем 5% метанола в этилацетате, получили метиловый сложный эфир 5-[3,3-диметил-4-(тетрагидрофуран-3-илокси)-бут-1-инил]-3-[(4-гидроксициклогексил)-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (331 мг, 75%) в виде бледно-желтой пены.

Соединение 312 может быть получено таким же способом, что и соединение 311, с применением метилового сложного эфира 5-[3,3-диметил-4-(тетрагидрофуран-3-илокси)-бут-1-инил]-3-[(4-гидроксициклогексил)-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты.

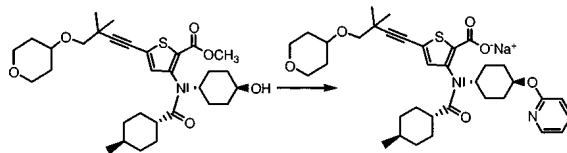
Пример 313.

Соединение 313: 5-[3,3-диметил-4-(тетрагидропиран-4-илокси)-бут-1-инил]-3-[(4-((пиридин-2-илокси)циклогексил)-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота

Синтез метилового сложного эфира 5-[3,3-диметил-4-(тетрагидропиран-4-илокси)-бут-1-инил]-3-[(4-((гидрокси)циклогексил)-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты



Этот тиофеновый сложный эфир (126 мг, 51%) синтезировали способом, аналогичным метиловому сложному эфиру 5-[3,3-диметил-4-(тетрагидрофуран-3-илокси)-бут-1-инил]-3-[(4-гидроксициклогексил)-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты в примере 312, с применением тетрагидропиран-4-она вместо дигидрофуран-3-она.



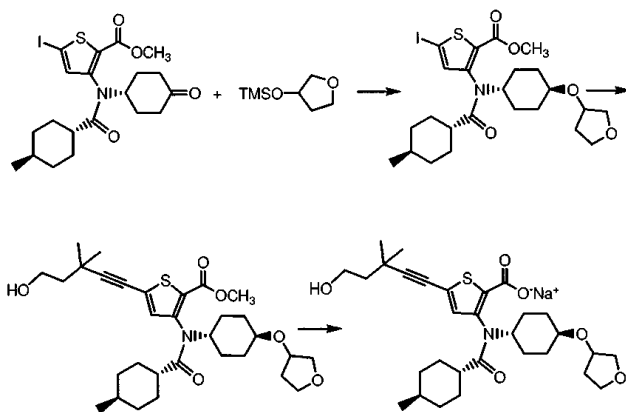
Соединение 313

Соединение 313 может быть получено таким же способом, что и соединение 311, с применением метилового сложного эфира 5-[3,3-диметил-4-(тетрагидропиран-4-илокси)-бут-1-инил]-3-[(4-((гидрокси)циклогексил)-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты.

Пример 314.

Соединение 314: 5-(5-гидрокси-3,3-диметил-пент-1-инил)-3-((4-метилциклогексанкарбонил)-[4-(тетрагидрофуран-3-илокси)циклогексил]амино)тиофен-2-карбоновая кислота

Схема 6



Соединение 314

К раствору 3-гидрокситетрагидрофурана (5,0 мл, 61,85 ммоль) и триэтиламина (13,0 мл, 93,27 ммоль) в дихлорметане, охлажденному до 0°C, добавили по каплям  $\text{TMSCl}$  (9,38 мл, 74,17 ммоль). Обес-

печили нагревание реакционной смеси до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение ночи. Летучие вещества удалили при пониженном давлении с получением темно-красного твердого вещества, которое отфильтровали через низкую колонку с силикагелем с элюированием этиловым эфиром. Фильтрат концентрировали с получением оранжевого масла, которое очистили дистилляцией "bulb to bulb" при пониженном давлении с получением метилового сложного эфира 5-йод-3-{(4-метилциклогексанкарбонил)-[4-(тетрагидрофуран-3-илокси)циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновой кислоты (9,2 г, 93%) в виде бесцветной жидкости.

К суспензии метилового сложного эфира 5-йод-3-{(4-метилциклогексанкарбонил)-(4-оксоциклогексил)амино}тиофен-2-карбоновой кислоты (2,5 г, 4,96 ммоль) и  $\text{FeCl}_3$  (41 мг, 0,252 ммоль) в нитрометане (15,0 мл), охлажденной до  $0^\circ\text{C}$ , добавили чистый триметил-(тетрагидрофуран-3-илокси)силан (955 мг, 5,95 ммоль), а затем добавили по каплям триэтилсилан (0,947 мл, 5,92 ммоль). Обеспечили медленное нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Добавили насыщ.  $\text{NaHCO}_3$  и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промыли рассолом, высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением твердого вещества. Неочищенное твердое вещество нагрели в метаноле, охладили и собрали фильтрацией с получением метилового сложного эфира 3-{(4-гидроксициклогексил)-(4-метилциклогексанкарбонил)амино}-5-йодтиофен-2-карбоновой кислоты (1,27 г, 44%) в виде бесцветного твердого вещества.

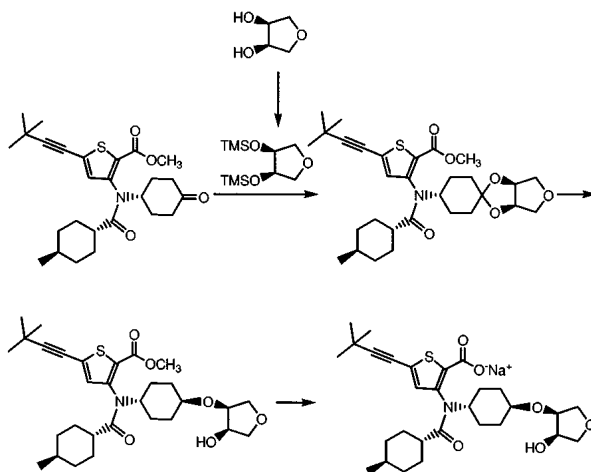
Раствор метилового сложного эфира 3-{(4-гидроксициклогексил)-(4-метилциклогексанкарбонил)амино}-5-йодтиофен-2-карбоновой кислоты (303 мг, 0,53 ммоль), 3,3-диметил-пент-4-ин-1-ола (70 мг, 0,63 ммоль) и триэтиламина (1,2 мл, 8,61 ммоль) в DMF (1,2 мл) дегазировали в течение 10 мин азотом. Добавили  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (17 мг, 0,024 ммоль) и  $\text{CuI}$  (5,0 мг, 0,026 ммоль) и полученную в результате смесь дегазировали азотом еще 5 мин, после чего реакционную смесь поместили в  $65^\circ\text{C}$  масляную баню и нагревали 1,5 ч. Реакционную смесь охладили и разделили между этилацетатом и насыщ.  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой отделили, промыли 5%  $\text{LiCl}$ , рассолом, высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением темной пены. Очисткой в колонках для флеш-хроматографии на силикагеле с применением 100% этилацетата получили метиловый сложный эфир 5-(5-гидрокси-3,3-диметил-пент-1-инил)-3-{(4-метилциклогексанкарбонил)-[4-(тетрагидрофуран-3-илокси)циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновой кислоты (157 мг, 53%) в виде бледно-желтой пены.

$\text{NaOH}$  (0,500 мл 1,0 н водного раствора) добавили по каплям к раствору метилового сложного эфира 5-(5-гидрокси-3,3-диметил-пент-1-инил)-3-{(4-метилциклогексанкарбонил)-[4-(тетрагидрофуран-3-илокси)циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновой кислоты (157 мг, 0,28 ммоль) в метаноле (1,5 мл) и THF (1,5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали пока при помощи TLC не определили, что все исходные материалы были израсходованы. Реакционную смесь выпарили досуха с получением остатка твердого вещества, которое очистили обратнофазовой колоночной хроматографией на силикагеле  $\text{C}_{18}$  (100% воды к 5% ацетонитрила/воды). Фракции, содержащие продукт, объединили и выпарили с получением 5-(5-гидрокси-3,3-диметил-пент-1-инил)-3-{(4-метилциклогексанкарбонил)-[4-(тетрагидрофуран-3-илокси)циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновой кислоты (соединение 314) (52 мг, 33%) в виде твердого вещества. MS (масса/заряд): 546,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; время удерживания HPLC 3,75 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 317.

Соединение 317: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{[4-(4-цис-гидрокси-тетрагидрофуран-3-илокси)циклогексил]-(4-метилциклогексанкарбонил)амино}тиофен-2-карбоновая кислота

Схема 8



Соединение 317

$\text{TMSCl}$  (8,0 мл, 63,32 ммоль) добавили по каплям к раствору 1,4-ангидроэритрита (3,0 г, 28,81 ммоль), триэтиламина (9,2 мл, 66,0 ммоль) и DMAP (несколько кристаллов) в дихлорметане (200 мл) при

0°C. Обеспечили медленное нагревание реакционной смеси до комнатной температуры в течение 1 ч, а затем перемешивали в течение дополнительных 3 ч. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали с получением твердого вещества. Затем твердое вещество отфильтровали через низкую колонку с силикагелем с элюированием 33% гексанами в этиловом эфире. Удалением растворителей при пониженном давлении получили 3,4-бис-триметилсиланилокс-тетрагидрофуран (7,7 г, ~100%) в виде бесцветной жидкости.

TMSOTf (0,020 мл, 0,109 ммоль) добавили к раствору 3,4-бис-триметилсиланилокси-тетрагидрофурана (595 мг, 2,39 ммоль) в дихлорметане (5,0 мл), охлажденному до -78°C. Затем добавили по каплям раствор метилового сложного эфира 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[[4-(4-метилциклогексанкарбонил)-(4-оксоциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (1,0 г, 2,18 ммоль) в дихлорметане (7,0 мл) и обеспечили медленное нагревание реакционной смеси до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение ночи. Добавили насыщ.  $\text{NaHCO}_3$  и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением сине-зеленого твердого вещества. Неочищенное твердое вещество перетерли в порошок с этиловым эфиром и гексанами с получением желаемого кетала (525 мг, 44%) в виде грязно-белого твердого вещества.

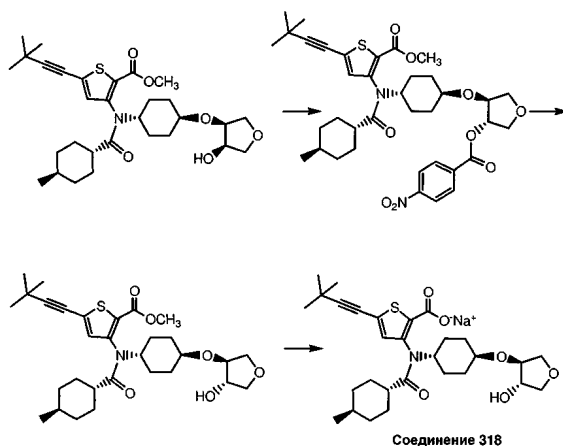
Триэтилсилан (0,255 мл, 1,59 ммоль) добавили к раствору кетала из предыдущей реакции (332 мг, 0,61 ммоль) в дихлорметане (3,0 мл), охлажденному до -78°C. Затем  $\text{TiCl}_4$  (1,34 мл 1,0 М раствора в дихлорметане) добавляли по каплям в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при -78°C 2 ч, а затем нагревали до комнатной температуры. После перемешивания в течение 2 ч добавили дополнительный эквивалент триэтилсилана и  $\text{TiCl}_4$ , перемешивание продолжали, пока реакция не выглядела завершенной, что определили при помощи TLC. Добавили рассол, а затем осторожно по каплям добавили насыщ.  $\text{NaHCO}_3$ . Реакцию разбавили водой и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промыли рассолом, высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением оранжевого масла. Очисткой в колонках для флеш-хроматографии на силикагеле с применением 3% метанола в дихлорметане получили метиловый сложный эфир 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[[4-(4-гидрокситетрагидрофуран-3-илокси)-циклогексил]-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (267 мг, 80%) в виде бесцветной пены.

$\text{NaOH}$  (0,25 мл 1,0 н водного раствора) добавили по каплям к раствору метилового сложного эфира 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[[4-(4-цис-гидрокситетрагидрофуран-3-илокси)циклогексил]-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (80 мг, 0,147 ммоль) в метаноле (1,0 мл) и THF (1,0 мл) при комнатной температуре. Через 2 ч добавили дополнительный эквивалент  $\text{NaOH}$  и реакционную смесь перемешивали до полного потребления исходного материала. Реакционную смесь выпарили досуха с получением остатка, который очистили обратно-фазовой колоночной хроматографией на силикагеле  $\text{C}_{18}$  (100% воды к 20% ацетонитрила/воды). Фракции, содержащие продукт, объединили и выпарили с получением 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[[4-(4-цис-гидрокситетрагидрофуран-3-илокси)-циклогексил]-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (соединение 317) (53 мг, 65%) в виде стеклообразной пены. MS (масса/заряд): 532,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; время удерживания HPLC 4,24 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 318.

Соединение 318: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[[4-(4-транс-гидрокситетрагидрофуран-3-илокси)-циклогексил]-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота

Схема 9



К раствору метилового сложного эфира 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[[4-(4-цис-гидрокситетрагидрофуран-3-илокси)циклогексил]-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (267 мг, 0,49 ммоль) в сухом THF (9,0 мл), охлажденном до 0°C, добавили последовательно трифенилфосфин (462 мг, 1,76 ммоль) и DIAD (0,29 мл, 1,47 ммоль). Через 5 мин добавили твердую 4-

нитробензойную кислоту (295 мг, 1,76 ммоль) и после перемешивания в течение 1 ч обеспечили нагревание реакционной смеси до комнатной температуры. Через 3 ч реакционную смесь концентрировали досуха и разделили между этилацетатом, насыщ.  $\text{NaHCO}_3$  и водой. Слои разделяли, а водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промыли водой, 1,0 н  $\text{HCl}$ , насыщ.  $\text{NaHCO}_3$ , рассолом, высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением вязкого масла. Очисткой в колонках для флеш-хроматографии на силикагеле с применением 3% метанола в дихлорметане получили метиловый сложный эфир 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-((4-метил-циклогексанкарбонил)-{4-транс-[4-(4-нитро-бензоилокси)тетрагидрофуран-3-илокси]циклогексил}амино)тиофен-2-карбоновой кислоты (328 мг, 96%) в виде бледно-желтой пены. Анализом  $^1\text{H}$  ЯМР определили незначительные примеси из-за DIAD.

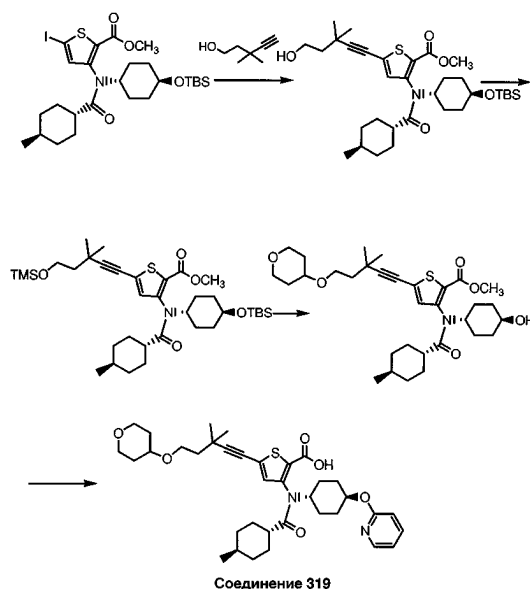
Твердый  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (100 мг, 0,72 ммоль) добавили к раствору метилового сложного эфира 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-((4-метил-циклогексанкарбонил)-{4-транс-[4-(4-нитро-бензоилокси)тетрагидрофуран-3-илокси]циклогексил}амино)тиофен-2-карбоновой кислоты (320 мг, 0,46 ммоль) в метаноле (3,0 мл) при комнатной температуре. Через 1 ч реакционную смесь выпарили досуха, а затем разделили между этиловым эфиром и водой. Органический слой промыли насыщ.  $\text{NaHCO}_3$ , рассолом, высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением воскообразного твердого вещества. Очисткой в колонках для флеш-хроматографии на силикагеле с применением 3% метанола в дихлорметане получили метиловый сложный эфир 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[[4-(4-транс-гидрокситетрагидрофуран-3-илокси)-циклогексил]-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (191 мг, 76%) в виде светлой пены.

$\text{NaOH}$  (0,22 мл 1,0 н водного раствора) добавили к раствору метилового сложного эфира 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[[4-(4-гидрокситетрагидрофуран-3-илокси)циклогексил]-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (80 мг, 0,147 ммоль) в THF (1,0 мл) и метаноле (1,0 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 48 ч реакционную смесь выпарили досуха с получением остатка, который очистили обратнотазовой колоночной хроматографией на силикагеле  $\text{C}_{18}$  (100% воды к 10% ацетонитрила/воды). Фракции, содержащие продукт, объединили и выпарили с получением 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[[4-(4-транс-гидрокситетрагидрофуран-3-илокси)циклогексил]-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (соединение 318) (53 мг, 43%) в виде бесцветного твердого вещества. MS (масса/заряд): 532,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; время удерживания HPLC 4,17 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 319.

Соединение 319: 5-[3,3-диметил-5-(тетрагидропиран-4-илокси)пент-1-инил]-3-[(4-(пиридин-2-илокси)циклогексил)-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота

Схема 10



Раствор 3,3-диметил-пент-4-ин-1-ола (600 мг, 5,36 ммоль), метилового сложного эфира 3-[[4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)циклогексил]-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-йод-тиофен-2-карбоновой кислоты (2767 мг, 4,46 ммоль) и триэтиламина (10,8 мл, 77,48 ммоль) в DMF (25 мл) дегазировали в течение 10 мин азотом. Добавили  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (314 мг, 0,45 ммоль) и  $\text{CuI}$  (170 мг, 0,90 ммоль) и полученную в результате смесь дегазировали азотом дополнительно 5 мин, после чего реакционную смесь поместили в 80°C масляную баню и нагревали 3,5 ч. Реакционную смесь охладили и разделили между этилацетатом и насыщ.  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой отделили, промыли 5%  $\text{LiCl}$ , рассолом, высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением темно-коричневой пены. Очисткой в колонках для флеш-



хроматографии на силикагеле с применением 30% этилацетата в гексанах, затем 5% метанола в этилацетате получили метиловый сложный эфир 3-[[4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)циклогексил]-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(5-гидрокси-3,3-диметил-пент-1-инил)тиофен-2-карбоновой кислоты (2,43 г, 90%) в виде бледно-желтой пены.

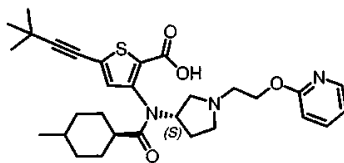
TMSCI (0,08 мл, 0,596 ммоль) добавили по каплям к раствору метилового сложного эфира 3-[[4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)циклогексил]-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(5-гидрокси-3,3-диметил-пент-1-инил)тиофен-2-карбоновой кислоты (300 мг, 0,497 ммоль) и триэтиламина (0,11 мл, 0,745 ммоль) в дихлорметане при 0°C. После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 1,5 ч. Раствор промыли водой, рассолом, высушили и концентрировали с получением неочищенного метилового сложного эфира 3-[[4-(трет-бутил-диметилсиланилокси)циклогексил]-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(3,3-диметил-5-триметилсиланилоксипент-1-инил)тиофен-2-карбоновой кислоты (330 мг), который переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

Метиловый сложный эфир 3-[[4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)циклогексил]-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(3,3-диметил-5-триметилсиланилокси-пент-1-инил)тиофен-2-карбоновой кислоты (230 мг, 0,34 ммоль) добавили к раствору тетрагидропиран-4-она (29 мг, 0,29 ммоль) и FeCl<sub>3</sub> (2,8 мг, 0,017 ммоль) в нитрометане (5,0 мл) при 0°C. Добавили триэтилсилан (0,054 мл, 0,34 ммоль), реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли насыщ. NaHCO<sub>3</sub> и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органический слой отделили, промыли рассолом, высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очисткой при помощи HPLC с CH<sub>3</sub>CN (0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O(0,1% TFA) получили метиловый сложный эфир 5-[3,3-диметил-5-(тетрагидропиран-4-илокси)-пент-1-инил]-3-[(4-гидроксициклогексил)-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (8 мг, 4%) в виде твердого вещества.

Соединение 319 может быть получено таким же способом, что и соединение 311, с применением метилового сложного эфира 5-[3,3-диметил-5-(тетрагидропиран-4-илокси)пент-1-инил]-3-[(4-гидроксициклогексил)-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты.

Пример 321.

Соединение 321: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-((4-метилциклогексанкарбонил)-{1-[2-(пиридин-2-илокси)этил]пирролидин-3-ил}амино)тиофен-2-карбоновая кислота

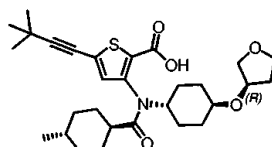


Соединение 321

К раствору метилового сложного эфира 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(4-метилциклогексанкарбонил)пирролидин-3S-ил-амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (0,1 г, 0,214 ммоль) и уксусной кислоты (37 мкл) в сухом дихлорметане (1 мл) добавили NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,092 г, 0,428 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 90 мин реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления летучих веществ. Неочищенное масло растворили в метаноле (2 мл), обработали HCl (1,7 мл, 1 М в метаноле) и нагревали до 60°C в течение 1 ч. После охлаждения реакционную смесь концентрировали, разбавили этилацетатом и нейтрализовали NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой промыли насыщенным раствором NaCl (30 мл), высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровывали, концентрировали и очистили колоночной хроматографией на силикагеле. Раствор метилового сложного эфира 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[[1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил]-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (соединение 321) (0,083 г, 0,175 ммоль) в THF (1 мл) обработали KHMDS (0,42 мл, 0,2 ммоль, 0,5 М в толуоле) при -78°C. Через 30 мин добавили 2-фторпиридин (30 мкл, 0,35 ммоль). Реакцию погасили через 1 ч насыщенным NH<sub>4</sub>Cl, а органическую фазу собрали и концентрировали. Неочищенный материал очистили обратнофазовой HPLC с получением названного соединения. MS (масса/заряд): 538,2 [M+H]<sup>+</sup>; время удерживания HPLC: 3,55 мин (2-98% ацетонитрила: воды с 0,05% трифторуксусной кислоты) прохождение 6 мин.

Пример 322.

Соединение 322: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-((4-метилциклогексанкарбонил)-[4-(4-метилциклогексанкарбонил)-4-(тетрагидрофуран-3-илоксиметил)циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота



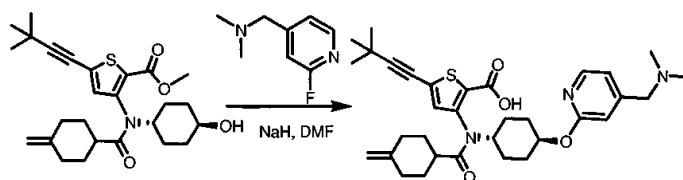
Соединение 322

4-Метил-циклогексанкарбоновую кислоту (57 мг, 0,4 ммоль) растворили в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) и добавили DMF (2 мкл). Раствор охладили до  $0^\circ\text{C}$ , а затем медленно добавили в раствор  $(\text{COCl})_2$  (175 мкл, 2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в ледяной бане в течение 1 ч, а затем концентрировали. Остаток поглотили в гексанах и концентрировали; это совместное выпаривание гексанов повторили еще раз. К остатку добавили метиловый сложный эфир 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[4-(тетрагидрофуран-3R-илокси)-транс-циклогексиламино]тиофен-2-карбоновой кислоты (84 мг, 0,2 ммоль) и пиридин (3 мл). Раствор нагревали до  $85^\circ\text{C}$  в течение ночи. Реакционную смесь охладили до кт, концентрировали и поглотили THF/MeOH (5:1). Затем раствор обработали LiOH (1 ммоль, 41 мг) и нагревали до  $65^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Летучие вещества удалили под вакуумом, а полученный остаток очистили при помощи HPLC с  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0,1% TFA)/ $\text{H}_2\text{O}$  (0,1% TFA) с получением соединения 322 в виде бесцветного твердого вещества. MS (масса/заряд): 516,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; время удерживания HPLC 8,53 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты), прохождение 30 мин.

Пример 325.

Соединение 325: 3-[[4-(4-диметиламинометилпиридин-2-илокси)циклогексил]-(4-метил-циклогексанкарбонил)амино]-5-(3,3-диметил-бут-1-ин-ил)тиофен-2-карбоновая кислота

Схема 13

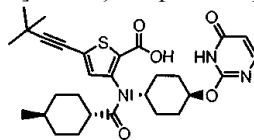


Соединение 325

Соединение 325 синтезировали способом, аналогичным примеру 311: MS (масса/заряд): 579,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; время удерживания HPLC 3,48 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

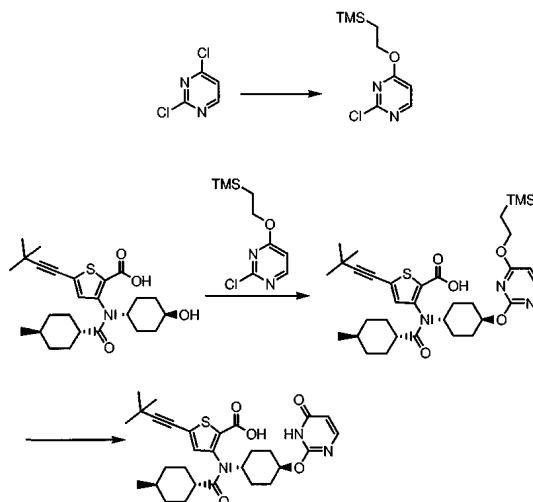
Пример 326.

Соединение 326: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{4-(метилциклогексанкарбонил)-[4-(6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-илокси)циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота



Соединение 326

Схема 14



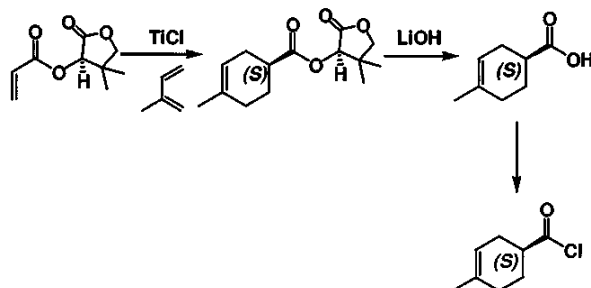
2,4-Дихлорпиримидин (2,00 г, 13,4 ммоль) в THF (30 мл) обработали гидридом натрия (670 мг, 60%

масляной дисперсии, 16,8 ммоль), а затем частично 2-триметилсиланилэтанолам (2,01 мл, 14,1 ммоль) за 15 мин. Реакционную смесь перемешивали 16 ч и обрабатывали 1 М HCl (20 мл). Воду (20 мл) добавили и смесь экстрагировали 1:1 этилацетатом:гексанами (100 мл), а затем этилацетатом (100 мл). Объединенные органические слои высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. Очисткой флеш-хроматографией (10-30% EtOAc:гексаны, колонка 80 г) получили 2,45 г (выход 79%) 2-хлор-4-(2-триметилсиланилэтокси)пиримидин в виде смеси региоизомеров.

2-Хлор-4-(2-триметилсиланилэтокси)пиримидин (388 мг, 1,68 ммоль) и 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(4-гидроксициклогексил)-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновую кислоту (150 мг, 0,337 ммоль) растворили в DMF (2 мл) и обрабатывали гидридом натрия (67 мг, 60% масляной дисперсии, 1,68 ммоль). Смесь перемешивали в азоте до замедления выделения пузырьков, затем запаивали и нагревали микроволнами (90°C, 65 мин). Добавили дополнительную порцию 2-хлор-4-(2-триметилсиланилэтокси)пиримидина (388 мг, 1,68 ммоль) и гидрида натрия (67 мг, 60% масляной дисперсии, 1,68 ммоль) и смесь перемешивали в азоте до замедления выделения пузырьков. Реакционную смесь запаивали и нагревали микроволнами (100°C, 45 мин). После охлаждения смесь разбавили этилацетатом (приблизительно 5 мл) и погасили 10% лимонной кислотой (приблизительно 2 мл). Добавили воду и смесь экстрагировали дважды этилацетатом. После концентрирования полученный в результате осадок очистили при помощи HPLC с CH<sub>3</sub>CN (0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O(0,1% TFA) с получением 39 мг 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-((4-метил-циклогексанкарбонил)-{4-[4-(2-триметилсиланилэтокси)пиримидин-2-илокси]циклогексил}амино)тиофен-2-карбоновой кислоты.

5-(3,3-Диметил-бут-1-инил)-3-((4-метилциклогексанкарбонил)-{4-[4-(2-триметилсиланилэтокси)пиримидин-2-илокси]циклогексил}амино)тиофен-2-карбоновую кислоту (37 мг, 0,058 ммоль) в THF (1 мл) обрабатывали тетрабутиламмония фторидом (0,087 мл, 1М в THF, 0,087 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,5 ч. Добавили дополнительную часть тетрабутиламмония фторида (0,290 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. После концентрирования остаток очистили при помощи HPLC с CH<sub>3</sub>CN (0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O(0,1% TFA) с получением 18 мг (58% выход) соединения 326: MS (масса/заряд): 537,9 [M+H]<sup>+</sup>; время удерживания HPLC 4,28 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Схема 15



Сложный эфир (R) акриловой кислоты 4,4-диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ила (2,92 г, 15,9 ммоль) в дихлорметане (20 мл) и гексанах (3 мл) охладили до -10°C и обрабатывали тетрахлоридом титана (2,4 мл, 2,4 М в дихлорметане, 2,4 ммоль). Красный раствор перемешивали в течение 15 мин и обрабатывали изопреном (2,4 мл, 23,8 ммоль) по каплям в течение 5 мин. После перемешивания в течение 1,5 ч добавили дополнительную порцию изопрена (2,4 мл, 23,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при от -10 до 0°C в течение 2,5 ч. После охлаждения до -10°C реакционную смесь погасили хлоридом аммония (насыщ. вод.). Добавили воду и этилацетат: гексаны (1:1). Органический слой отделили и водный слой экстрагировали снова этилацетатом:гексанами (1:1). Объединенные органические слои высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили флеш-хроматографией (10-40% EtOAc:Hex, 80 г колонка) с получением 3,35 г (выход 84%) сложного эфира 4-метил-циклогекс-3-(S)-енкарбонической кислоты 4,4-диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ила в виде прозрачного масла.

Сложный эфир 4-метилциклогекс-3-(S)-енкарбонической кислоты 4,4-диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ила (3,34 г, 13,2 ммоль) в THF (25 мл), воде (2,5 мл) и метаноле (2,5 мл) обрабатывали моногидратом гидроксида лития (2,8 г, 66,2 ммоль) и нагревали до 50°C с перемешиванием. Через 1 ч реакционную смесь обрабатывали 1 М HCl (приблизительно 25 мл). Смесь экстрагировали гексанами:этилацетатом (200 мл:15 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали до 2,4 г белого полутвердого вещества. Остаток повторно растворили в гексанах:дихлорметане (100 мл, 95:5), промыли водой, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали до 1,68 г (выход 91%) (1S)-4-метилциклогекс-3-енкарбонической кислоты в виде белого порошка.

(1S)-4-Метилциклогекс-3-енкарбоническую кислоту (209 мг, 1,5 ммоль), азеотропно высушенную выпариванием из толуола, обрабатывали трехосновным фосфатом калия (383 мг, 1,8 ммоль), суспендировали в дихлорметане (4 мл) и обрабатывали диметилформамидом (2 капли). Реакционную смесь охладили до 0°C и обрабатывали по каплям оксалилхлоридом (0,3 мл, 3,2 ммоль). Реакционной смеси обеспечивали нагре-

вание до температуры окружающей среды при перемешивании в течение 2 ч. После фильтрации твердых веществ раствор концентрировали, обработали гексанами и концентрировали снова с получением 4-метилциклогекс-3-енкарбонилхлорида (S) в виде светло-желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Пример 327.

Соединение 331: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[4-(тетрагидрофуран-3(S)-илокси)-транс-циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота

Соединение 332: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[4-(тетрагидрофуран-3(S)-илокси)-цис-циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота

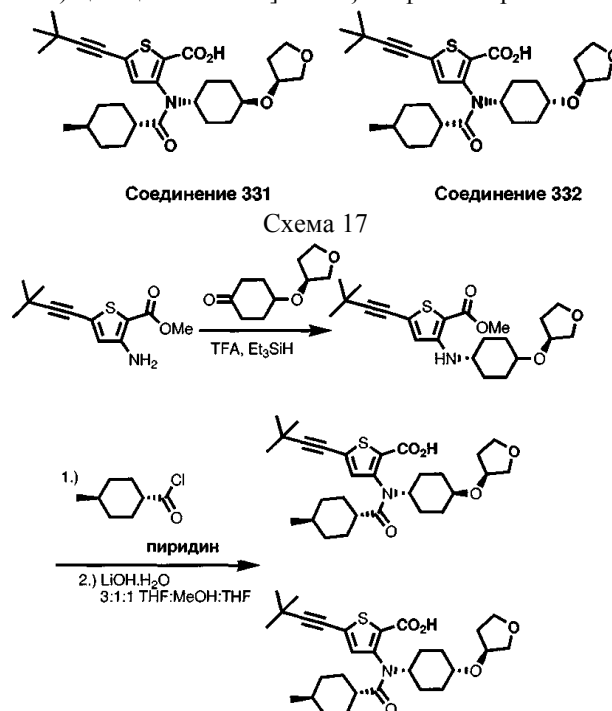


Схема 17

Смесь метилового сложного эфира 3-амино-5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-2-карбоновой кислоты (2,41 г, 10,2 ммоль), 4-(тетрагидрофуран-3S-илокси)циклогексанона (1,6 г, 8,5 ммоль), TFA (2,6 мл, 34 ммоль) и триэтилсилана (2,7 мл, 17 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 мл) перемешивали в течение 22 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, неочищенное масло растворили в толуоле (50 мл) и концентрировали (повторно) с получением желтого твердого вещества. Неочищенное твердое вещество очистили колоночной хроматографией (10-25% этилацетата/гексанов) с получением метилового сложного эфира 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[4-(тетрагидрофуран-3S-илокси)-циклогексиламино]тиофен-2-карбоновой кислоты (2,28 г, 5,63 ммоль) в виде смеси изомеров.

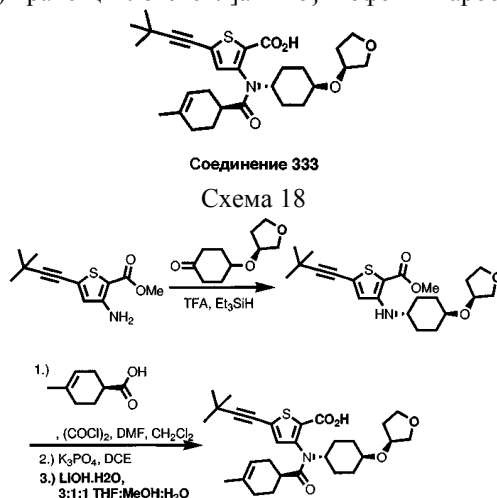
Метилловый сложный эфир 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[4-(тетрагидрофуран-3S-илокси)-циклогексиламино]тиофен-2-карбоновой кислоты (105 мг, 0,26 ммоль, 6:4 смесь транс:цис изомеров) растворили в пиридине (1 мл) и добавили транс-4-метилциклогексанкарбонилхлорид (160 мг, 1,0 ммоль). Раствор перемешивали 18 ч при 90°C. Реакционную смесь охладили до температуры окружающей среды, разделили между этилацетатом и водой, а водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои последовательно промыли насыщенным водным хлоридом аммония, рассолом, высушили над сульфатом магния, отфильтровали, концентрировали и очистили колоночной хроматографией (0-70% этилацетата/гексанов) с получением метилового сложного эфира 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[4-(тетрагидрофуран-3S-илокси)циклогексил]амино}-тиофен-2-карбоновой кислоты (90 мг, 0,17 ммоль) в виде смеси изомеров.

Метилловый сложный эфир 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[4-(тетрагидрофуран-3S-илокси)циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновой кислоты (90 мг, 0,17 ммоль) растворили в THF (1,5 мл), MeOH (0,5 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (0,5 мл). К этому раствору добавили  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (74 мг, 1,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 1 ч, а затем подкислили 10%  $\text{HCl}_{(\text{вод.})}$ . Реакционный раствор трижды экстрагировали этилацетатом, высушили над сульфатом магния, отфильтровали, концентрировали и очистили обратнофазовой HPLC с получением 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[4-(тетрагидрофуран-3(S)-илокси)-транс-циклогексил]амино}-тиофен-2-карбоновой кислоты (соединение 331) (39 мг, 0,08 ммоль): MS (масса/заряд): 516,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; время удерживания HPLC 4,64 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты и 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[4-(тетрагидрофуран-3(S)-илокси)-цис-циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновой кислоты (соединение 332) (9 мг, 0,02 ммоль): MS (мас-

са/заряд): 515,9  $[M+H]^+$ ; время удерживания HPLC 4,70 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 333.

Соединение 333: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-((1S)-4-метилциклогекс-3-енкарбонил)-[4-(тетрагидрофуран-3(S)-илокси)-транс-циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота



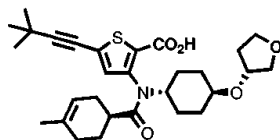
Смесь метилового сложного эфира 3-амино-5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-тиофен-2-карбоновой кислоты (2,41 г, 10,2 ммоль), 4-(тетрагидрофуран-3(S)-илокси)циклогексанон (1,6 г, 8,5 ммоль), TFA (2,6 мл, 34 ммоль) и триэтилсилана (2,7 мл, 17 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (12 мл) перемешивали в течение 22 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, неочищенное масло растворили в толуоле (50 мл) и концентрировали (повторно) с получением желтого твердого вещества. Неочищенное твердое вещество очистили колоночной хроматографией (10-25% этилацетат/гексаны) с получением метилового сложного эфира 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[4-(тетрагидрофуран-3(S)-илокси)-транс-циклогексиламино]тиофен-2-карбоновой кислоты (1,09 г, 2,69 ммоль) как отдельного изомера.

(1S)-4-Метилциклогекс-3-ен-1-карбоновую кислоту (130 мг, 0,93 ммоль) растворили в  $CH_2Cl_2$  (2 мл). Добавили  $K_3PO_4$  (400 мг, 1,9 ммоль) и DMF (20 мкл). Раствор охладили до  $0^\circ C$ , а затем в раствор медленно добавили  $(COCl)_2$  (200 мкл, 2,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали до кт и перемешивали в течение 2 ч. Реакционный раствор декантировали от нерастворимого  $K_3PO_4$  и концентрировали. Остаток поглощался в гексанах и концентрировался; совместное выпаривание гексанов повторили еще раз. К остатку добавили метиловый сложный эфир (3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[4-(тетрагидрофуран-3(S)-илокси)-транс-циклогексиламино]тиофен-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,25 ммоль),  $K_3PO_4$  (200 мг, 0,98 ммоль), DCE (1,2 мл). Раствор нагревали до  $90^\circ C$  в течение ночи. Реакционную смесь охладили до кт, разделили между этилацетатом и водой, а водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои последовательно промыли насыщенным водным аммоний хлоридом, рассолом, сушили над сульфатом магния, отфильтровали, концентрировали и очистили колоночной хроматографией (0-70% этилацетат/гексаны) с получением метилового сложного эфира 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-((1S)-4-метилциклогекс-3-енкарбонил)-[4-(тетрагидрофуран-3(S)-илокси)-транс-циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновой кислоты (24 мг, 0,05 ммоль).

Метиловый сложный эфир 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-((1S)-4-метилциклогекс-3-енкарбонил)-[4-(тетрагидрофуран-3(S)-илокси)-транс-циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновой кислоты (19 мг, 0,04 ммоль) растворили в THF (0,6 мл), MeOH (0,2 мл) и  $H_2O$  (0,2 мл). К этому раствору добавили LiOH· $H_2O$  (20 мг, 0,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч, разбавили водой и подкислили 10% HCl(вод.). Реакционный раствор трижды экстрагировали этилацетатом, высушили над сульфатом магния, отфильтровали, концентрировали и очистили обратно-фазовой HPLC с получением 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-((1S)-4-метилциклогекс-3-енкарбонил)-[4-(тетрагидрофуран-3(S)-илокси)-транс-циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновой кислоты (соединение 333) (11 мг, 0,02 ммоль): MS (масса/заряд): 514,0  $[M+H]^+$ ; время удерживания HPLC 4,53 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 334.

Соединение 334: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-((1S)-4-метилциклогекс-3-енкарбонил)-[4-(тетрагидрофуран-3(R)-илокси)-транс-циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота

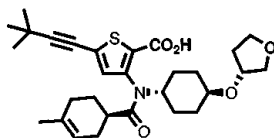


Соединение 334

Соединение 334 получили подобно примеру 333 с применением 4-(тетрагидрофуран-3(R)-илокси)-циклогексанона вместо 4-(тетрагидрофуран-3(S)-илокси)циклогексанона: MS (масса/заряд): 516,0 [M+H]<sup>+</sup>; время удерживания HPLC 4,64 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты): MS (масса/заряд): 514,1 [M+H]<sup>+</sup>; время удерживания HPLC 4,53 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 335.

Соединение 335: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-((1R)-4-метилциклогекс-3-енкарбонил)-[4-(тетрагидрофуран-3(R)-илокси)-транс-циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота

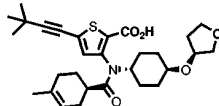


Соединение 335

Соединение 335 получили подобно примеру 333 с применением 4-(тетрагидрофуран-3(R)-илокси)-циклогексанона вместо 4-(тетрагидрофуран-3(S)-илокси)циклогексанона и (1R)-4-метилциклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты вместо (1S)-4-метилциклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты: MS (масса/заряд): 514,1 [M+H]<sup>+</sup>; время удерживания HPLC 4,52 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 336.

Соединение 336: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-((1R)-4-метилциклогекс-3-енкарбонил)-[4-(тетрагидрофуран-3(S)-илокси)-транс-циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота

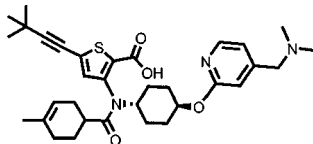


Соединение 336

Соединение 336 получили подобно примеру 333 с применением (1R)-4-метилциклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты вместо (1S)-4-метилциклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты: MS (масса/заряд): 514,0 [M+H]<sup>+</sup>; время удерживания HPLC 4,53 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

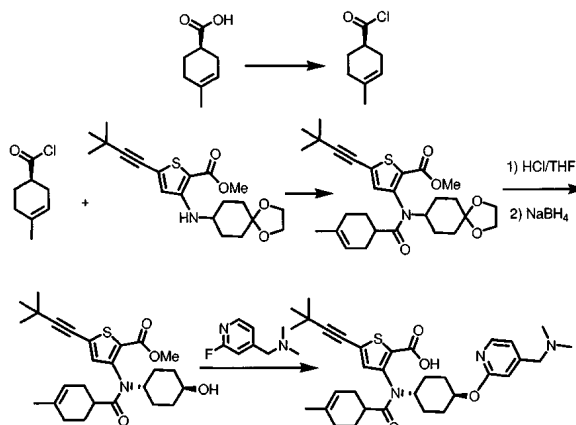
Пример 337.

Соединение 337: 3-[[4-(4-диметиламинотилпиридин-2-илокси)-транс-циклогексил]-(4-метилциклогекс-3-енкарбонил)амино]-5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-2-карбоновая кислота



Соединение 337

Схема 19



(1S)-4-Метилциклогекс-3-ен-1-карбоновую кислоту (250 мг, 1,78 ммоль), азеотропно высушенную выпариванием из толуола, растворили в дихлорметане (4 мл) и обработали диметилформамидом (1 капля). Реакционную смесь охладил до 0°C и обработали по каплям оксалилхлоридом (0,42 мл, 4,5 ммоль). Обеспечили нагревание реакционной смеси до окружающей температуры при перемешивании в течение 4 ч. Раствор концентрировали, обработали гексанами и снова концентрировали с получением хлорида (1S)-4-метилциклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты в виде светло-желтого масла, которое сразу же использовали в следующем этапе.

Хлорид (1S)-4-метилциклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты (1,8 ммоль), метиловый сложный эфир 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-(1,4-диоксаспиро[4.5]дек-8-иламино)тиофен-2-карбоновой кислоты (336 мг, 0,89 ммоль) и DMAP (217 мг, 1,8 ммоль) растворили в дихлорэтане (2,2 мл), закрыли крышкой и нагревали до 80°C. Через 2 ч температуру повысили до 90°C и раствор перемешивали 16 ч. Затем реакционную смесь нагревали до 100°C, перемешивали 24 ч и разделили между водой и этилацетатом:гексанами (1:1). Слои разделили и водный слой снова экстрагировали этилацетатом:гексанами (1:1). Объединенные органические слои высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. Флэш-хроматография (5% EtOAc:гексаны 5 мин, затем 5-40% EtOAc:гексаны, 20 мин, 24 г колонка) дала 250 мг (выход 56% желаемого метилового сложного эфира 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(1,4-диоксаспиро[4.5]дек-8-ил)-(4-метилциклогекс-3-енкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты в виде белой пены.

Метиловый сложный эфир 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(1,4-диоксаспиро[4.5]дек-8-ил)-(4-метилциклогекс-3-енкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (240 мг, 0,48 ммоль) растворили в THF (3,2 мл) и обработали 4 M HCl (1,6 мл, 0,8 ммоль). Реакционную смесь нагрели до 45°C и перемешивали при окружающей температуре. Через 2 ч добавили метанол (15-20 капель) и раствор перемешивали в течение 3 ч. Добавили дополнительную порцию 4 M HCl (1,6 мл, 0,8 ммоль) и метанол (1 мл) и раствор перемешивали 16 ч при окружающей температуре, а затем при 40°C 4 ч. Раствор разделили между водой и этилацетатом. Органический слой промыли натрия бикарбонатом (насыщ. водн.) и рассолом, высушили над сульфатом натрия и концентрировали до 233 мг (количественный выход) желаемого метилового сложного эфира 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(4-метилциклогекс-3-енкарбонил)-(4-оксоциклогексил)-амино]тиофен-2-карбоновой кислоты в виде белой пены.

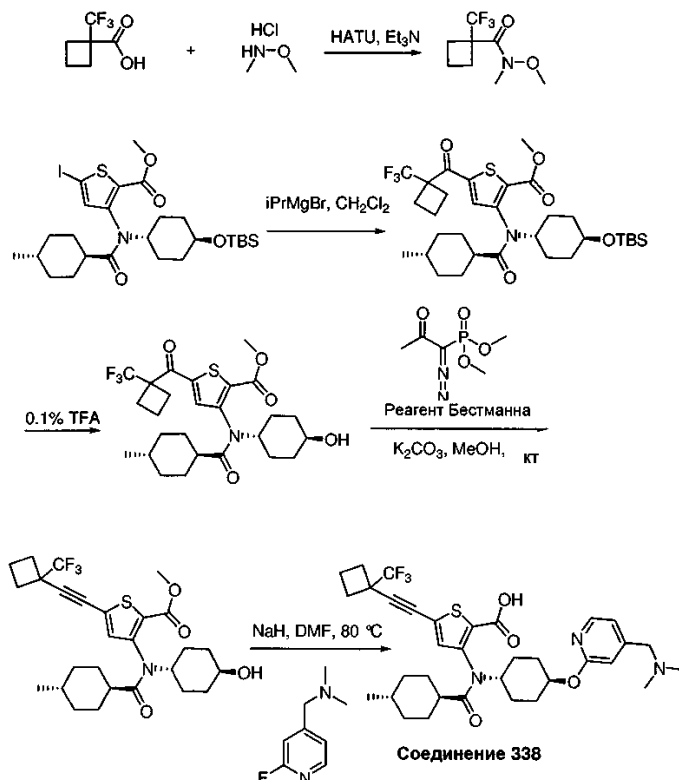
Метиловый сложный эфир 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(4-метилциклогекс-3-енкарбонил)-(4-оксоциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (233 мг, 0,51 ммоль) в THF (3 мл) и воде (0,3 мл) обработали натрия боргидридом (19 мг, 0,48 ммоль). После перемешивания в течение 20 мин добавили воду и реакционную смесь дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали. Флэш-хроматография (10% EtOAc:гексанов, 4 мин, 10-70% EtOAc:гексаны, 12 мин, 12 г колонка) дала 130 мг (выход 59%) желательного метилового сложного эфира 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(4-гидрокси-транс-циклогексил)-(4-метилциклогекс-3-енкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты.

Метиловый сложный эфир 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(4-гидрокси-транс-циклогексил)-(4-метилциклогекс-3-енкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (40 мг, 0,088 ммоль) и (N,N-диметил)-(2-фторпиридин-4-илметил)амин (84 мг, 0,55 ммоль) в DMF (1 мл) обработали натрия гидридом (22 мг, 60% масляная дисперсия, 0,55 ммоль). После замедления барботирования реакционную смесь запаивали и нагревали микроволнами (90°C) в течение 70 мин. Реакционную смесь обработали 10% лимонной кислотой (2-3 мл), а затем водой (2-3 мл). Органические слои дважды экстрагировали, высушили над натрия сульфатом, отфильтровывали и концентрировали. Остаток очистили обратно-фазовой HPLC с получением соединения 337, 18 мг (выход 35%): MS (масса/заряд): 578,0 [M+H]<sup>+</sup>; время удерживания HPLC 3,53 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 338.

Соединение 338: 3-((1*r*,4*R*)-*N*-((1*r*,4*R*)-4-(4-((диметиламино)метил)пиридин-2-илокси)циклогексил)-4-метилциклогексанкарбоксамидо)-5-((1-(трифторметил)циклобутил)этинил)тиофен-2-карбоновая кислота

Схема 20



НАТУ (14,9 г, 39,3 ммоль, 1,1 экв.) и *N*,*O*-диметилгидроксиламин гидрохлорид (3,9 г, 39,3 ммоль, 1,1 экв.) загрузили в круглодонную колбу, содержащую 200 мл дихлорметана. Добавили триэтиламин (14,9 мл, 107 ммоль, 3,0 экв.), а затем добавили раствор (1-трифторметил)циклобутанкарбоновой кислоты (6,0 г, 35,7 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до полного поглощения карбоновой кислоты. Раствор концентрировали в вакууме для удаления летучих веществ и остаток разделяли между DCM (200 мл) и насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 мл). Водный экстрагировали DCM (200 мл), объединенные органические слои высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , а затем концентрировали. Неочищенный продукт очистили при помощи хроматографии на силикагеле с получением продукта (5,64 г, 27 ммоль, выход 75%) в виде бесцветного масла.

Раствор метил-3-((1*r*,4*R*)-*N*-((1*r*,4*R*)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)циклогексил)-4-метилциклогексанкарбоксамидо)-5-йодтиофен-2-карбоксилата (620 мг, 1 ммоль, 1,0 эквив.) в DCM (5,0 мл) в круглодонной колбе охладили до  $-78^\circ\text{C}$ . По каплям добавили изопропилмагния хлорид (2,0 М в THF, 1,1 ммоль, 1,1 экв.), а затем перемешивали в течение 30 мин. Медленно добавили раствор амида (232 мг, 1,1 ммоль, 1,1 эквив.) в DCM (1,0 мл) и полученный в результате раствор постепенно нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь влили в насыщенный  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 мл) и экстрагировали DCM ( $2 \times 100$  мл). Объединенные органические слои высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , а затем концентрировали. Неочищенный продукт очистили при помощи хроматографии на силикагеле с получением продукта (186 мг, 0,3 ммоль, выход 29%) в виде белого твердого вещества.

Метил-3-((1*r*,4*R*)-*N*-((1*r*,4*R*)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)циклогексил)-4-метилциклогексанкарбоксамидо)-5-(1-(трифторметил)циклобутанкарбонил)тиофен-2-карбоксилат (550 мг, 0,85 ммоль) растворили в ацетонитриле (5 мл),  $\text{H}_2\text{O}$  (1 мл) и трифторуксусной кислоте (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до полного поглощения исходного материала. После концентрирования для удаления летучих веществ полученный в результате осадок очистили при помощи хроматографии на силикагеле с получением продукта (430 мг, 0,81 ммоль, выход 95%) в виде белого твердого вещества.

К раствору метил-3-((1*r*,4*R*)-*N*-((1*r*,4*R*)-4-гидроксициклогексил)-4-метилциклогексанкарбоксамидо)-5-(1-(трифторметил)циклобутанкарбонил)тиофен-2-карбоксилата (400 мг, 0,75 ммоль, 1,0 экв.) и диметил-1-диазо-2-оксопропилфосфоната (232 мг, 1,2 ммоль, 1,6 экв.) в MeOH (3,0 мл) добавили  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (259 мг, 1,9 ммоль, 2,5 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разделили между EtOAc (100 мл) и 1 н HCl (100 мл). Ор-

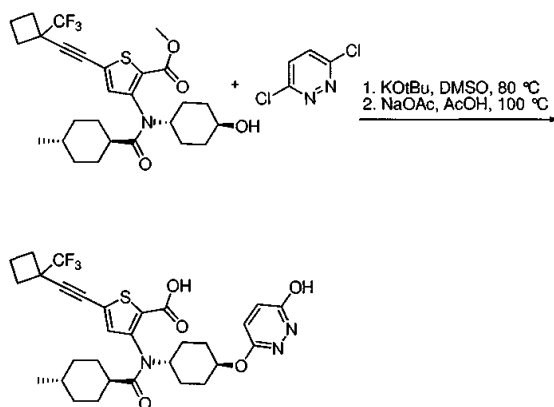


ганический высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , а затем концентрировали. Неочищенный продукт очистили обратно-фазовой препаративной HPLC с получением продукта (200 мг, 0,38 ммоль, выход 51%) в виде белого твердого вещества.

К раствору метил-3-((1*r*,4*R*)-*N*-((1*r*,4*R*)-4-гидроксициклогексил)-4-метилциклогексанкарбоксамидо)-5-((1-(трифторметил)циклобутил)этинил)тиофен-2-карбоксилата (50 мг, 0,1 ммоль) в DMF (1 мл) добавили NaH (20 мг, 0,5 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин добавили (*N,N*-диметил)-(2-фторпиридин-4-илметил)амин (46 мг, 0,3 ммоль) и реакцию смесь перемешивали на протяжении ночи при 80°C. После охлаждения до комнатной температуры смесь очистили обратно-фазовой препаративной HPLC с получением соединения 338 (27 мг, 0,042 ммоль, 42%) в виде белого твердого вещества: MS (масса/заряд) 646,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , время удерживания HPLC: 1,76 мин (50-95% ацетонитрила с 0,05% TFA:воды с 0,05% TFA).

Пример 339.

Соединение 339: 3-((1*r*,4*R*)-*N*-((1*r*,4*R*)-4-(6-гидроксипиридазин-3-илокси)циклогексил)-4-метилциклогексанкарбоксамидо)-5-((1-(трифторметил)циклобутил)этинил)тиофен-2-карбоновая кислота  
Схема 21



Соединение 339

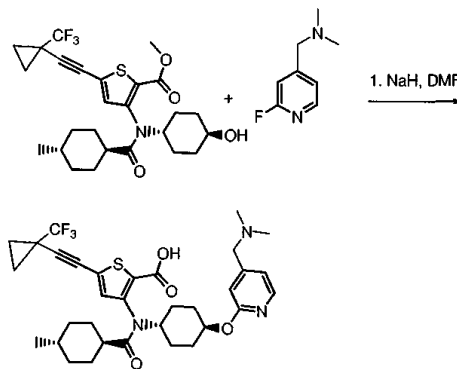
К раствору метил-3-((1*r*,4*R*)-*N*-((1*r*,4*R*)-4-гидроксициклогексил)-4-метилциклогексанкарбоксамидо)-5-((1-(трифторметил)циклобутил)этинил)тиофен-2-карбоксилата (50 мг, 0,1 ммоль) в DMSO (2 мл) добавили KOtBu (168 мг, 1,5 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин добавили 1-(2-фторпиридин-4-ил)-*N,N*-диметилметанамин (149 мг, 1,0 ммоль) и реакцию смесь нагревали при 80°C в микроволновом реакторе в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь очистили обратно-фазовой препаративной HPLC.

Продукт из предыдущего этапа растворили в AcOH (2,0 мл) и добавили NaOAc (82 мг, 1 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при 110°C. После удаления летучих веществ полученный в результате осадок очистили обратно-фазовой препаративной HPLC с получением соединения 338 (18 мг, 0,03 ммоль, 30%) в виде белого твердого вещества: MS (масса/заряд) 606,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , время удерживания HPLC: 3,1 мин (5-95% ацетонитрила с 0,05% TFA:воды с 0,05% TFA).

Пример 340.

Соединение 340: 3-((1*r*,4*R*)-*N*-((1*r*,4*R*)-4-(4-((диметиламино)метил)пиридин-2-илокси)циклогексил)-4-метилциклогексанкарбоксамидо)-5-((1-(трифторметил)циклопропил)этинил)тиофен-2-карбоновая кислота

Схема 22



Соединение 340

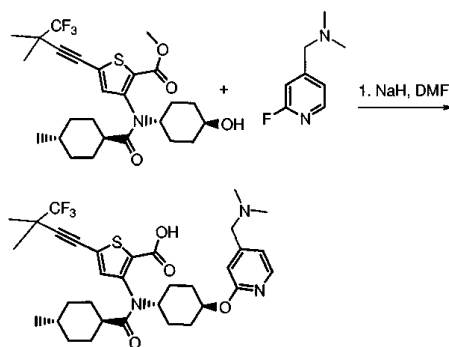
Соединение 340 получили тем же путем, что и в примере 338, за исключением замены 1-

(трифторметил)циклопропанкарбоновой кислоты в образовании амида Вайнреба: MS (масса/заряд) 632,2  $[M+H]^+$ , время удерживания HPLC: 3,96 мин (50-95% ацетонитрила с 0,05% TFA:воды с 0,05% TFA).

Пример 341.

Соединение 341: 3-((1*r*,4*R*)-N-((1*r*,4*R*)-4-(4-((диметиламино)метил)пиридин-2-илокси)циклогексил)-4-метилциклогексанкарбоксамидо)-5-(4,4,4-трифтор-3,3-диметилбут-1-инил)тиофен-2-карбоновая кислота

Схема 23



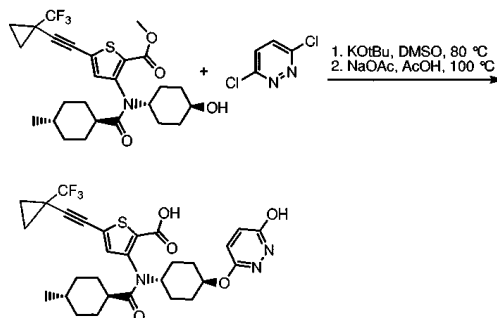
Соединение 341

Соединение 341 получили тем же путем, что и в примере 338, за исключением замены 3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропановой кислоты в образовании амида Вайнреба: MS (масса/заряд) 634,3  $[M+H]^+$ , время удерживания HPLC: 4,10 мин (5-95% ацетонитрила с 0,05% TFA:воды с 0,05% TFA).

Пример 342.

Соединение 342: 3-((1*r*,4*R*)-N-((1*r*,4*R*)-4-(6-гидроксипиридазин-3-илокси)циклогексил)-4-метилциклогексанкарбоксамидо)-5-((1-(трифторметил)циклопропил)этинил)тиофен-2-карбоновая кислота

Схема 24



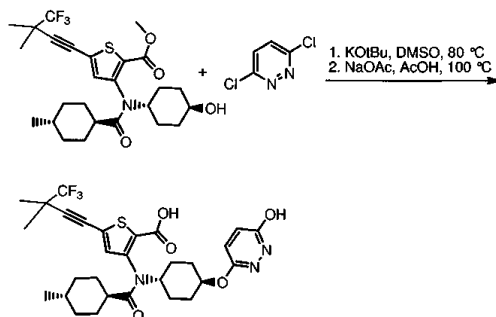
Соединение 342

Соединение 342 получили тем же путем, что и в примере 339, за исключением замены другого промежуточного соединения вторичного спирта, показанного выше, в образовании эфира: MS (масса/заряд) 614,1  $[M+Na]^+$ , время удерживания HPLC: 4,34 мин (5-95% ацетонитрила с 0,05% TFA:воды с 0,05% TFA).

Пример 343.

Соединение 343: 3-((1*r*,4*R*)-N-((1*r*,4*R*)-4-(6-гидроксипиридазин-3-илокси)циклогексил)-4-метилциклогексанкарбоксамидо)-5-(4,4,4-трифтор-3,3-диметилбут-1-инил)тиофен-2-карбоновая кислота

Схема 25



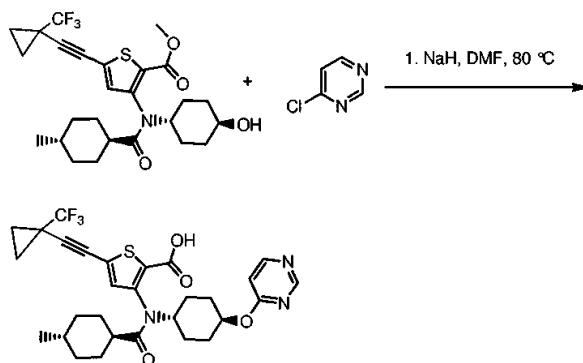
Соединение 343

Соединение 343 получили тем же путем, что и в примере 339, за исключением замены другого промежуточного соединения вторичного спирта, показанного выше, в образовании эфира: MS (масса/заряд) 616,2  $[M+Na]^+$  время удерживания HPLC: 4,48 мин (5-95% ацетонитрила с 0,05% TFA:воды с 0,05% TFA).

Пример 344.

Соединение 344: 3-((1*r*,4*R*)-4-метил-N-((1*r*,4*R*)-4-(пиримидин-4-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)-5-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этинил)тиофен-2-карбоновая кислота

Схема 26



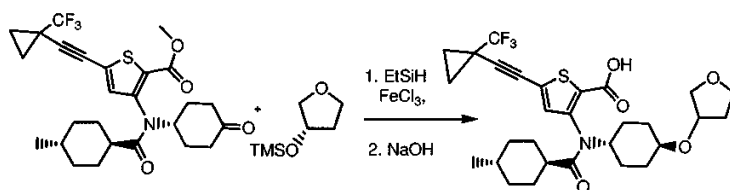
Соединение 344

Соединение 344 получили тем же путем, что и в примере 340, за исключением замены 4-хлорпиримидина гидрохлорида как электрофила в конечном этапе образования эфира: MS (масса/заряд) 574,3  $[M-H]^-$ , время удерживания HPLC: 4,38 мин (5-95% ацетонитрила с 0,05% TFA:воды с 0,05% TFA).

Пример 345.

Соединение 345: 3-((1*r*,4*R*)-4-метил-N-((1*r*,4*R*)-4-(тетрагидрофуран-3-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)-5-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этинил)тиофен-2-карбоновая кислота

Схема 27



Соединение 345

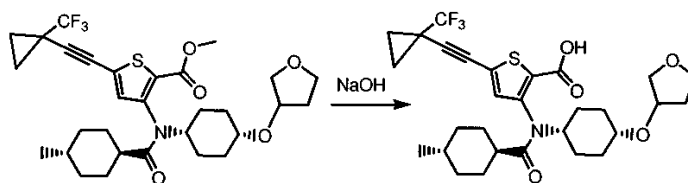
К суспензии метил-3-((1*r*,4*R*)-4-метил-N-((1*r*,4*R*)-4-(оксоциклогексил)циклогексанкарбоксамидо)-5-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этинил)тиофен-2-карбоксилата (82 мг, 0,161 ммоль) и  $FeCl_3$  (3 мг, 0,016 ммоль) в нитрометане (1 мл), охлажденном до 0°C, добавили чистый триметил-(тетрагидрофуран-3-илокси)силан (200 мг, 1,25 ммоль), а затем добавили триэтилсилан (0,051 мл, 0,322 ммоль). Обеспечили медленное нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Добавили фосфатный буфер pH 4,5 и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали. Очисткой при помощи HPLC с  $CH_3CN$  (0,1% TFA)/ $H_2O$  (0,1% TFA) получили и метил-3-((1*r*,4*R*)-4-метил-N-((1*r*,4*R*)-4-(тетрагидрофуран-3-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)-5-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этинил)тиофен-2-карбоксилат, и метил-3-((1*r*,4*R*)-4-метил-N-((1*s*,4*S*)-4-(тетрагидрофуран-3-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)-5-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этинил)тиофен-2-карбоксилат. Затем каждый из диастереомеров отдельно подвергли гидролизу сложным эфиром.

Метил-3-((1*r*,4*R*)-4-метил-N-((1*r*,4*R*)-4-(тетрагидрофуран-3-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)-5-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этинил)тиофен-2-карбоксилат (75 мг, 0,129 ммоль) растворили в тетрагидрофуране (1 мл). Туда добавили 2 н NaOH (0,65 мл, 1,3 ммоль) и 2 капли метанола и раствор перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Затем реакционный раствор разделили между этилацетатом (30 мл) и 2 н HCl (30 мл). Водный слой один раз промыли 30 мл этилацетата, объединенный органический слой концентрировали. Очисткой при помощи HPLC с  $CH_3CN$  (0,1% TFA)/ $H_2O$  (0,1% TFA) получили 3-((1*r*,4*R*)-4-метил-N-((1*r*,4*R*)-4-(тетрагидрофуран-3-илокси)-циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)-5-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)-этинил)тиофен-2-карбоновую кислоту (31 мг, 0,55 ммоль, 42%) в виде белого твердого вещества: MS (масса/заряд) 568,2  $[M+H]^+$ , время удерживания HPLC: 2,61 мин (50-95% ацетонитрила с 0,05% TFA:воды 0,05% TFA).

Пример 346.

Соединение 346: 3-((1*r*,4*R*)-4-метил-N-((1*s*,4*S*)-4-(тетрагидрофуран-3-илокси)циклогексил)цикло-

гексанкарбоксамидо)-5-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этинил)тиофен-2-карбоновая кислота  
Схема 28



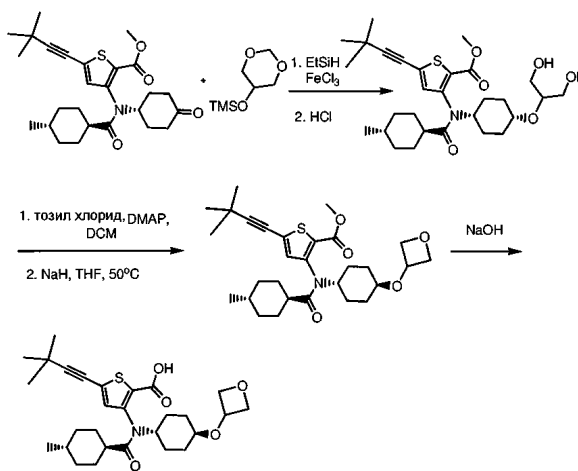
Соединение 346

Метил-3-((1*r*,4*R*)-4-метил-*N*-((1*S*,4*S*)-4-(тетрагидрофуран-3-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)-5-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этинил)тиофен-2-карбоксилат (12 мг, 0,021 ммоль) растворили в тетрагидрофане (1 мл). Туда добавили 2 н NaOH (0,2 мл, 0,4 ммоль) и 2 капли метанола и раствор перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Затем реакционный раствор разделили между этилацетатом (15 мл) и 2 н HCl (15 мл). Водный слой один раз промыли 15 мл этилацетата, а объединенный органический слой концентрировали. Очисткой при помощи HPLC с CH<sub>3</sub>CN (0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) получили 3-((1*r*,4*R*)-4-метил-*N*-((1*S*,4*S*)-4-(тетрагидрофуран-3-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)-5-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этинил)тиофен-2-карбоновую кислоту (4 мг, 0,007 ммоль, 34%) в виде белого твердого вещества: MS (масса/заряд) 568,2 [M+H]<sup>+</sup>, время удерживания HPLC: 2,73 мин (50-95% ацетонитрила с 0,05% TFA:воды с 0,05% TFA).

Пример 347.

Соединение 347: 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-((1*r*,4*R*)-4-метил-*N*-((1*S*,4*S*)-4-(оксетан-3-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)-5-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этинил)тиофен-2-карбоновая кислота

Схема 29



Соединение 347

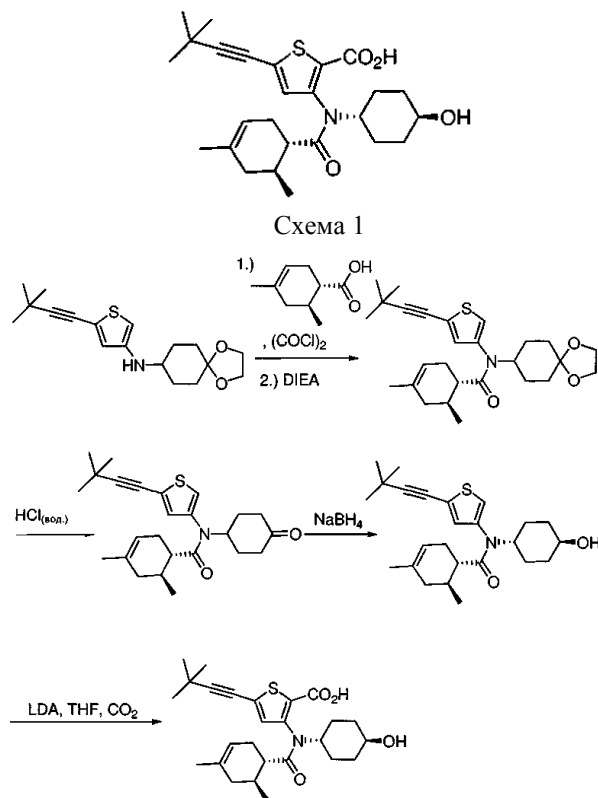
К суспензии метил-5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-((1*r*,4*r*)-4-метил-*N*-4-(оксоциклогексил)циклогексанкарбоксамидо)тиофен-2-карбоксилата (1,0 г, 2,185 ммоль) и FeCl<sub>3</sub> (35 мг, 0,22 ммоль) в нитрометане (15 мл), охлажденном до 0°C, добавили чистый (1,3-диоксан-3-илокси)триметилсилан (1,05, 6 ммоль), а затем добавили триэтилсилан (0,59 мл, 4,37 ммоль). Обеспечили медленное нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Добавили фосфатный буфер pH 4,5 и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенный продукт очистили при помощи хроматографии на силикагеле (45% этилацетат в гексанах) с получением эфирного продукта (704 мг, 1,29 ммоль, выход 59%) в виде желтого масла: MS (масса/заряд) 546,5 [M+H]<sup>+</sup>, время удерживания HPLC: 4,13 мин (50-95% ацетонитрила с 0,05% TFA:воды с 0,05% TFA). Это масло растворили в 1,4-диоксане (3 мл) и 2 н HCl (7 мл), а затем нагрели и перемешивали с обратным холодильником в течение ночи. Затем реакционную смесь охладил и разбавили водой (50 мл). Затем смесь дважды экстрагировали (100 мл). Объединенные этилацетатные экстракты промыли рассолом, высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенный продукт непосредственно взяли для следующего этапа.

Диметиламинопиридин (175 мг, 1,434 ммоль) и неочищенный исходный материал диола (255 мг, 0,478 ммоль) растворили в дихлорметане (4 мл). Затем добавили 4-толуолсульфонил хлорид (109 мг, 0,574 ммоль) и раствор перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Затем избыток тозилхлорида погасили водным NH<sub>4</sub>Cl (30 мл) и смесь дважды экстрагировали дихлорметаном (30 мл). Органический слой высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток растворили в тетрагидрофане (4 мл) и добавили натрия гидрид (50 мг, 1,195 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи.

Затем добавили 2 н HCl (30 мл) и раствор дважды экстрагировали (50 мл). Органический слой высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Очисткой при помощи HPLC с CH<sub>3</sub>CN (0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) получили метил-5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-((1r,4R)-4-метил-N-((1s,4S)-4-(оксетан-3-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)-5-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этинил)тиофен-2-карбоксилат (32 мг, 0,62 ммоль, 13%) в виде грязно-белого твердого вещества: MS (масса/заряд) 516,2 [M+H]<sup>+</sup>, время удерживания HPLC: 3,02 мин (50-95% ацетонитрила с 0,05% TFA:воды с 0,05% TFA).

Метил-5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-((1r,4R)-4-метил-N-((1s,4S)-4-(оксетан-3-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)-5-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этинил)тиофен-2-карбоксилат (92 мг, 0,184 ммоль) растворили в тетрагидрофуране (5 мл). К этому добавили 2 н NaOH (0,92 мл, 1,84 ммоль), 2 капли метанола и раствор перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Затем реакционный раствор подкислили 2 н HCl (1,5 мл). Смесь дважды экстрагировали (30 мл) и концентрировали. Очисткой при помощи HPLC с CH<sub>3</sub>CN (0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) получили 5-(3,3-диметилбут-1-инил)-3-((1r,4R)-4-метил-N-((1s,4S)-4-(оксетан-3-илокси)циклогексил)циклогексанкарбоксамидо)-5-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этинил)тиофен-2-карбоновую кислоту (10 мг, 0,02 ммоль, 11%) в виде белого твердого вещества: MS (масса/заряд) 502,2 [M+H]<sup>+</sup>, время удерживания HPLC: 5,03 мин (5-95% ацетонитрила с 0,05% TFA:воды с 0,05% TFA).

Пример 348. Синтез 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-[(1S,6S)-(4,6-диметилциклогекс-3-енкарбонил)-(4-гидроксициклогексил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота



(1S,6S)-4,6-Диметилциклогекс-3-ен-карбоновую кислоту (3,04 г, 19,7 ммоль) растворили в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл) и добавили DMF (20 мкл). Раствор охладили до 0°C, а затем медленно добавили (COCl)<sub>2</sub> (3,7 мл, 39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в ледяной бане в течение 2 ч, а затем концентрировали. Остаток поглощался в гексанах и концентрировался; совместное выпаривание гексанов повторили еще раз. К остатку добавили [5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-3-ил]-(1,4-диоксаспиро[4.5]дек-8-ил)амин (4,16 г, 13 ммоль), диизопропилэтиламин (4,5 мл, 26 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (40 мл) при 0°C. Раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакцию разбавили CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, дважды промыли насыщенным NH<sub>4</sub>Cl(вод.), высушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали, концентрировали и очистили колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0-75% EtOAc/гексанов с получением (1S,6S)-4,6-диметилциклогекс-3-ен-карбоновой кислоты [5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-3-ил]-(1,4-диоксаспиро[4.5]дек-8-ил)амида (5,6 г, 12 ммоль) в виде отдельного изомера.

(1S,6S)-4,6-Диметилциклогекс-3-ен-карбоновой кислоты [5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-3-ил]-(1,4-диоксаспиро[4.5]дек-8-ил)амид (5,6 г, 12 ммоль) растворили в THF (70 мл) и обработали 4 М HCl (35 мл). Реакционную смесь нагревали до 45°C и перемешивали в течение 2,5 ч. THF удалили в вакууме, а водный слой трижды экстрагировали в этилацетате. Объединенные органические слои промыли насыщенным NaHCO<sub>3</sub>(вод.), водой и рассолом, высушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали с

получением (1S,6S)-4,6-диметилциклогекс-3-ен-карбоновой кислоты [5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-тиофен-3-ил]-(4-оксоциклогексил)амида (5,05 г, 12 ммоль).

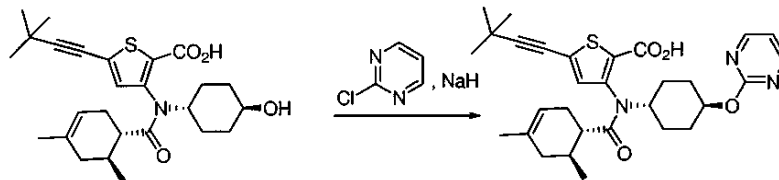
(1S,6S)-4,6-Диметилциклогекс-3-ен-карбоновой кислоты [5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-3-ил]-(4-оксоциклогексил)амид (2,0 г, 4,9 ммоль) в MeOH (100 мл) обработали натрия боргидридом (230 мг, 6,0 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 30 мин добавили 4 М HCl (6 мл) и реакционную смесь дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промыли насыщенным  $\text{NaHCO}_3(\text{вод.})$ , рассолом, высушили над  $\text{MgSO}_4$ , отфильтровывали и концентрировали. Хроматографией на силикагеле (20-60% этилацетата/гексанов) получили желаемый (1S,6S)-4,6-диметилциклогекс-3-ен-карбоновой кислоты [5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-3-ил]-(транс-4-гидроксициклогексил)амид (1,74 г, 4,2 ммоль).

(1S,6S)-4,6-Диметилциклогекс-3-ен-карбоновой кислоты [5-(3,3-диметил-бут-1-инил)тиофен-3-ил]-(транс-4-гидроксициклогексил)амид (1,74 г, 4,2 ммоль) в THF (50 мл) охладили до -78°C и обработали лития диизопропиламином (8,4 мл, 2,0 М в гептане/THF/PhEt, 16,8 ммоль) и позволили нагреться до 0°C в течение 2 ч. Интенсивно барботировали  $\text{CO}_2$  через реакционный раствор в течение 10 мин. Затем реакцию погасили добавлением iPrOH, разбавили этилацетатом, промыли насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}(\text{вод.})$ , высушили над  $\text{MgSO}_4$ , отфильтровали и концентрировали. Хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетата/дихлорметана) получили 530 мг (1,2 ммоль) названного соединения: MS (масса/заряд): 458,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; время удерживания HPLC 4,35 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 349.

Соединение 349: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-((1S,6S)-4,6-диметилциклогекс-3-енкарбонил)-[транс-4-(пиримидин-2-илокси)циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота

Схема 2

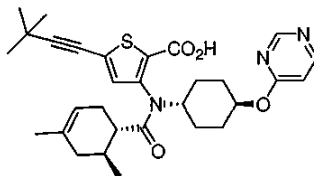


Соединение 349

5-(3,3-Диметил-бут-1-инил)-3S-[(4,6S-диметилциклогекс-3-енкарбонил)-(4-гидроксициклогексил)-амино]тиофен-2-карбоновую кислоту (51 мг, 0,11 ммоль) и 2-хлорпиримидин (100 мг, 0,87 ммоль) растворили в DMF (0,5 мл) и обработали натрия гидридом (49 мг, 60% масляной дисперсии, 1,2 ммоль). Смесь перемешивали под азотом до замедления выделения пузырьков, затем запаивали и нагревали микроволнами (90°C, 30 мин). После охлаждения смесь разбавили этилацетатом (приблизительно 5 мл) и погасили 10% лимонной кислотой (приблизительно 2 мл). Добавили воду и смесь дважды экстрагировали. После концентрирования полученный в результате осадок очистили при помощи HPLC с  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0,1% TFA)/ $\text{H}_2\text{O}$  (0,1% TFA) с получением 39 мг соединения 349: MS (масса/заряд): 533,9  $[\text{M}-\text{H}]^-$ ; время удерживания HPLC 4,93 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 350.

Соединение 350: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-((1S,6S)-(4,6-диметилциклогекс-3-енкарбонил)-[транс-4-(пиримидин-4-илокси)циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота

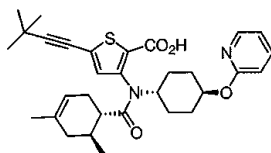


Соединение 350

Соединение 350 синтезировали подобно примеру 349 с применением 4-хлорпиримидина гидрохлорида вместо 2-хлорпиримидина: MS (масса/заряд): 534,0  $[\text{M}-\text{H}]^-$ ; время удерживания HPLC 4,27 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 351.

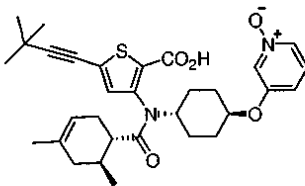
Соединение 351: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3S-((4,6S-диметилциклогекс-3-енкарбонил)-[транс-4-(пиримидин-2-илокси)циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота

**Соединение 351**

Соединение 351 синтезировали подобно примеру 349 с применением 2-хлорпиридина вместо 2-хлорпиримидина: MS (масса/заряд): 532,9 [M-H]<sup>-</sup>; время удерживания HPLC 4,75 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 352.

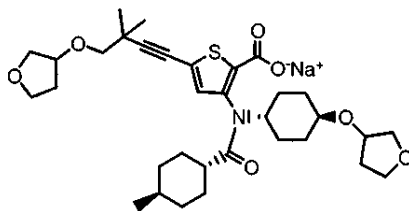
Соединение 352: 5-(3,3-диметил-бут-1-инил)-3-{(1S,6S)-(4,6-диметилциклогекс-3-енкарбонил)-[транс-4-(1-оксипирдин-3-илокси)циклогексил]амино} тиофен-2-карбоновая кислота

**Соединение 352**

Соединение 352 синтезировали подобно примеру 349 с применением 3-фторпиридин-N-оксида вместо 2-хлорпиримидина: MS (масса/заряд): 551,1 [M+H]<sup>+</sup>; время удерживания HPLC 4,21 мин (2-98% ацетонитрила:воды с 0,05% трифторуксусной кислоты).

Пример 353.

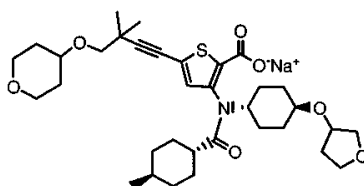
Соединение 353

**Соединение 353**

Соединение 353 может быть получено таким же способом, как в примере 314.

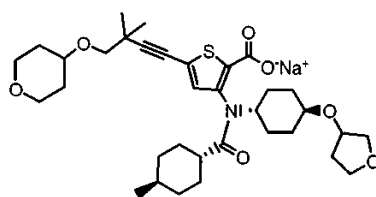
Пример 354.

Соединение 354

**Соединение 354**

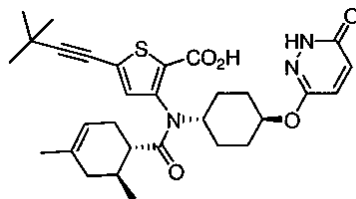
Соединение 354 может быть получено таким же способом, как в примере 314.

Пример 355.  
Соединение 355



Соединение 355

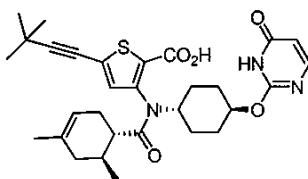
Соединение 355 может быть получено таким же способом, как в примере 314.  
Пример 356.  
Соединение 356



Соединение 356

Соединение 356 может быть получено таким же способом, как в примере 349 с применением 3,6-дихлорпиридазина вместо 2-хлорпиримидина.

Пример 357.  
Соединение 357



Соединение 357

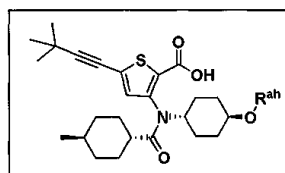
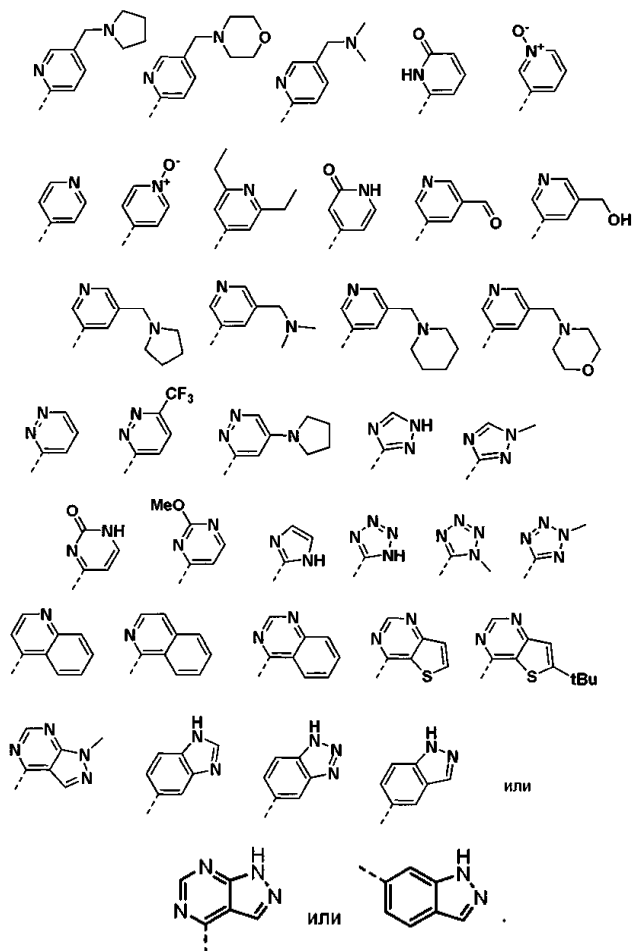
Соединение 357 может быть получено таким же способом, как в примере 349, с применением 2-хлор-4-(2-(триметилсилил)этокси)пиримидина вместо 2-хлорпиримидина.

#### Дополнительные примеры возможного использования

Следующие примеры возможного использования могут быть синтезированы с применением аналогичных методик.



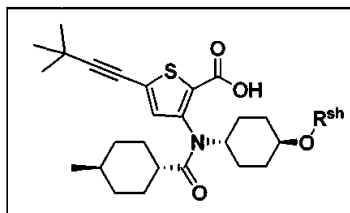
## Варианты ароматического гетероцикла

, где R<sup>ah</sup> представляет собой

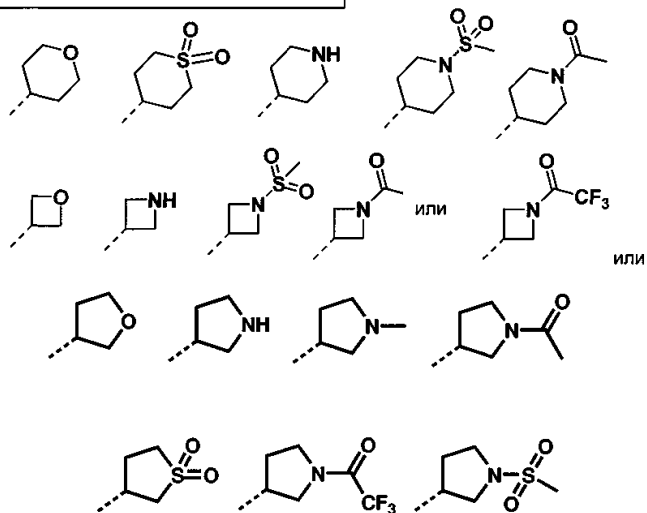
или

или

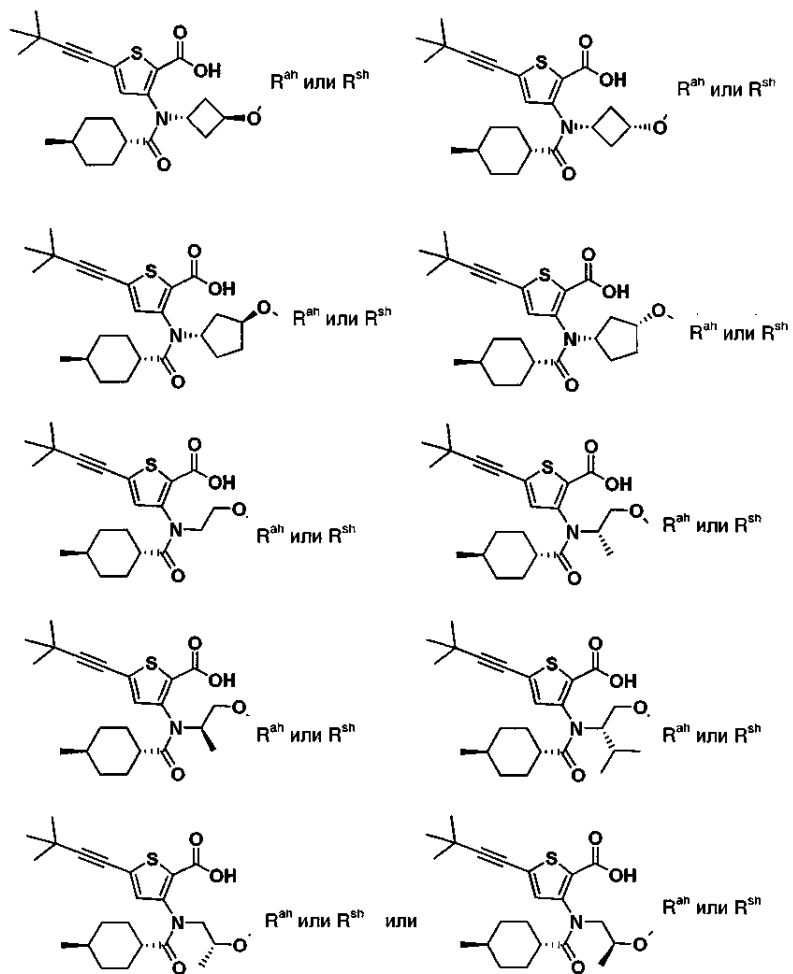
### Варианты насыщенного гетероцикла



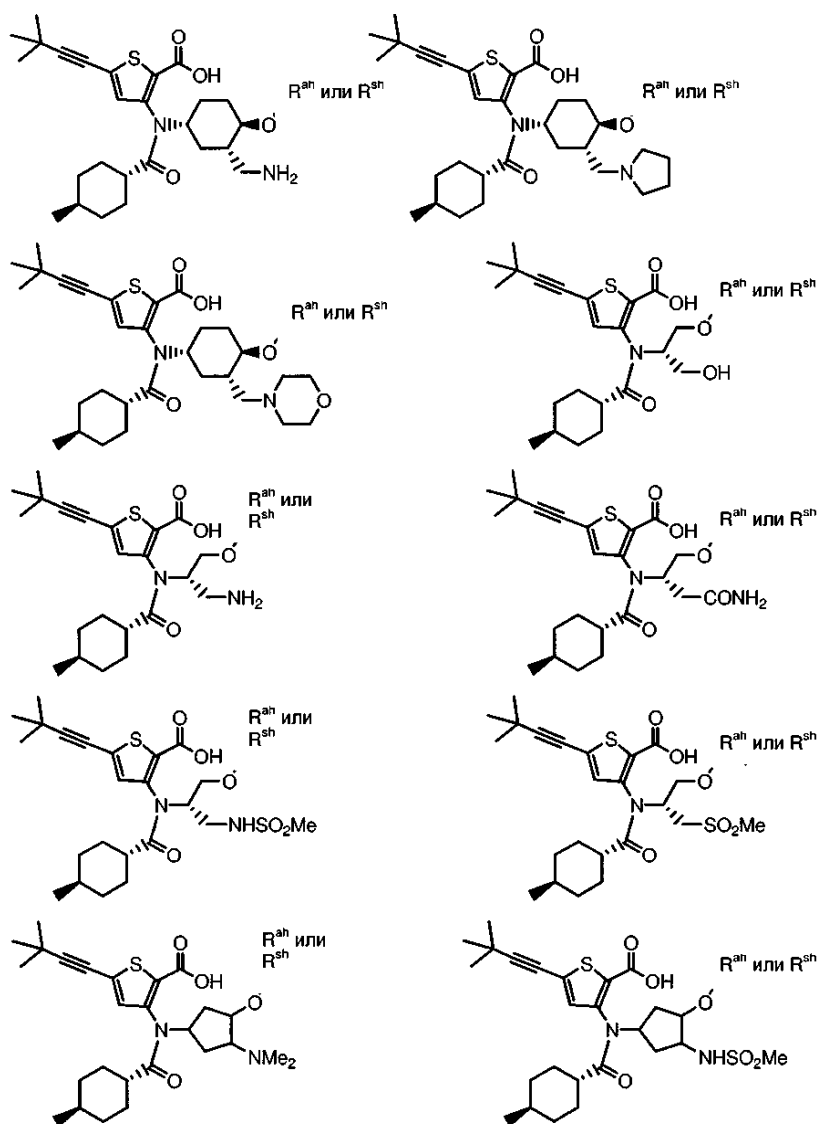
, где  $R^{sh}$  представляет собой

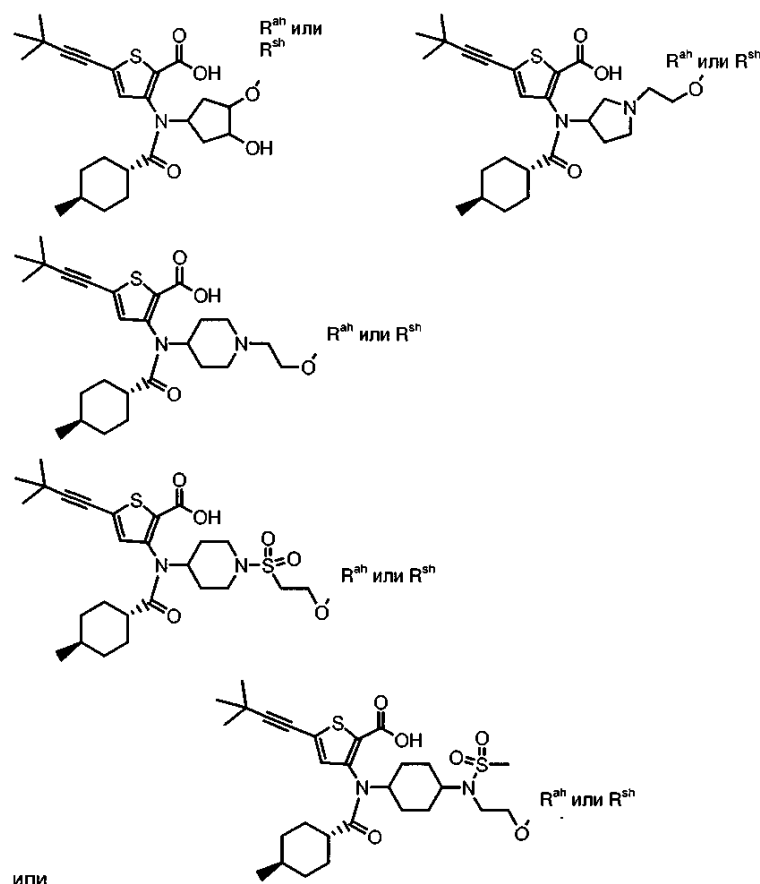


## Варианты циклического и ациклического $R^3$



Замещенный R<sup>3</sup> и другой вариант R<sup>3</sup>





#### Биологические примеры Противовирусная активность

Другой аспект данного изобретения касается способов ингибирования вирусных инфекций, включающих этап обработки образца или субъекта, предположительно нуждающегося в таком ингибировании, композицией данного изобретения.

В контексте данного изобретения образцы, предположительно содержащие вирус, включают натуральные или сделанные человеком материалы, такие как живые организмы; ткани или клеточные культуры; биологические образцы, такие как образцы биологических материалов (кровь, сыворотка, моча, спинномозговая жидкость, слезы, мокрота, слюна, образцы тканей и т.п.); лабораторные образцы; образцы пищи, воды или воздуха; образцы биопродуктов, такие как экстракты клеток, особенно рекомбинантных клеток, синтезирующих желательный гликопротеин и т.п. Типично образец, как предполагают, будет содержать организм, который вызывает вирусную инфекцию, зачастую патогенный организм, такой как онкогенный вирус. Образцы могут содержаться в какой-либо среде, включая воду и смеси органического растворителя и воды. Образцы включают живые организмы, такие как людей, и сделанные человеком материалы, такие как клеточные культуры.

Если желательно, противовирусная активность соединения данного изобретения после применения композиции может наблюдаться любым способом, включая прямые и непрямые способы выявления такой активности. Предусматриваются все количественные, качественные и полуквантитативные способы выявления такой активности. Типично применяется один из способов скрининга, описанных выше, однако также применим любой другой способ, такой как исследование физиологических свойств живого организма.

Противовирусная активность соединения данного изобретения может быть измерена с использованием стандартных протоколов скрининга, которые известны. Например, противовирусная активность соединения может быть измерена с использованием следующих общих протоколов.

#### Основанный на клетках иммунологический анализ флавивируса

Клетки ВНК21 или A549 трипсинизируются, подсчитываются и разбавляются до  $2 \times 10^5$  клеток/мл в среде Hams F-12 (клетки A549) или в среде RPMI-1640 (клетки ВНК21), дополненной 2% эмбриональной бычьей сывороткой (FBS) и 1% пенициллина/стрептомицина. По  $2 \times 10^4$  клеток распределяется в лунку чистых 96-луночных планшетов для тканевых культур, которые помещаются при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> на ночь. На следующий день клетки инфицируются вирусами при множественности заражения (MOI) 0,3 в присутствии различных концентраций тестовых соединений в течение 1 ч при 37°C и 5% CO<sub>2</sub> в течение еще

48 ч. Клетки промываются один раз PBS и фиксируются холодным метанолом в течение 10 мин. После двукратного промывания дважды PBS фиксированные клетки блокируются с PBS, содержащей 1% FBS и 0,05% Tween-20, в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем раствор первичных антител (4G2) добавляется при концентрации 1:20-1:100 в PBS, содержащей 1% FBS и 0,05% Tween-20, в течение 3 ч. Затем клетки трижды промываются PBS с последующей одночасовой инкубацией с антителами к IgG мыши (Sigma, разбавление 1:2000), сконъюгированными с пероксидазой хрена (HRP). После трехкратного промывания с PBS добавляется 50 мкл субстратного раствора 3,3',5,5'-тетраметилбензидина (TMB) (Sigma) в каждую лунку в течение двух минут. Реакция останавливается добавлением 0,5 М серной кислоты. Планшеты считываются при поглощении 450 нм для количественной оценки вирусной нагрузки. После измерения клетки трижды промываются PBS с последующей инкубацией с пропидиум йодидом в течение 5 мин. Планшет считывается на считывающем устройстве Tecan Safire™ (возбуждение 537 нм, испускание 617 нм) для количественной оценки числа клеток. Кривые дозовой зависимости строятся по средней поглощения в зависимости от log концентрации тестовых соединений. EC<sub>50</sub> рассчитывается с помощью анализа нелинейной регрессии. Может быть использован положительный контроль, такой как N-нонил-деоксииниримицин.

#### **Анализ цитопатического эффекта флавивируса на основе клеток**

Для тестирования к вирусу Западного Нила или вирусу японского энцефалита клетки BHK21 трипсинизируются и разбавляются до концентрации  $4 \times 10^5$  клеток/мл в среде RPMI-1640, дополненной 2% FBS и 1% пенициллина/стрептомицина. Для тестирования к вирусу денге клетки Huh7 трипсинизируются и разбавляются до концентрации  $4 \times 10^5$  клеток/мл в среде DMEM, дополненной 5% FBS и 1% пенициллина/стрептомицина. По 50 мкл клеточной суспензии ( $2 \times 10^4$  клеток) распределяется в лунку 96-луночных планшетов на основе PIT полимера с оптическим дном (Nunc). Клетки выращиваются в течение ночи в культуральной среде при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, а затем инфицируются вирусом Западного Нила (например, штамм B956) или вирусом японского энцефалита (например, штамм Nakayama) при MOI=0,3, или вирусом денге (например, штамм DEN-2 NGC) при MOI=1, в присутствии различных концентраций тестовых соединений. Затем планшеты, содержащие вирус и соединения, инкубируются при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в течение 72 ч. В конце инкубации добавляется 100 мкл реагента CellTiter-Glo™ в каждую лунку. Содержимое смешивается в течение 2 мин на орбитальном встряхивателе для индуцирования клеточного лизиса. Планшеты инкубируются при комнатной температуре в течение 10 мин для стабилизации люминесцентного сигнала. Люминесцентное считывание записывается с использованием считывающего устройства для планшета. Может быть использован положительный контроль, такой как N-нонил-деоксииниримицин.

#### **Противовирусная активность на мышинной модели инфекции вируса денге**

Соединения тестируются in vivo на мышинной модели инфекции вируса денге (Schul et al. J. Infectious Dis. 2007; 195:665-74). 6-10-недельные мыши AG129 (B&K Universal Ltd, HII, Великобритания) размещаются в индивидуально вентилированные клетки. Мышам вводится внутривентально 0,4 мл суспензии вируса денге TSV01 2. Образцы крови забираются ретроорбитальным проколом под изофлурановой анестезией. Образцы собираются в пробирки, содержащие натрия цитрат до конечной концентрации 0,4%, и немедленно центрифугируются в течение 3 мин при 6000 g с получением плазмы. Плазма (20 мкл) разбавляется в 780 мкл среды RPMI-1640 и быстро замораживается в жидком азоте для анализа бляшкообразования. Оставшаяся плазма сохраняется для определения уровня цитокина и NS1 белка. У мышей вирус денге, растущая в течение нескольких дней, достигает максимума в день 3 после инфицирования.

Для тестирования противовирусной активности соединения данного изобретения растворяется в жидкости-носителе, например, 10% этаноле, 30% PEG 300 и 60% D5W (5% декстрозы в воде или 6 н HCl (1,5 эквив.):1 н NaOH (pH доведенный до 3,5):100 мМ цитратного буфера, pH 3,5 (0,9% об./об.: 2,5% об./об.: 96,6% об./об.)). Тридцать шесть 6-10-недельных мышей AG129 разделяются на шесть групп по шесть мышей каждая. Все мыши инфицируются вирусом денге, как описано выше (день 0). Группе 1 вводится с помощью перорального зонда 200 мл/мышь 0,2 мг/кг соединения данного изобретения дважды в день (один раз рано утром и один раз в конце дня) в течение трех последовательных дней, начиная с дня 0 (первая доза непосредственно перед инфекцией денге). Группам 2, 3 и 4 вводится тем же путем 1, 5 и 25 мг/кг соединения соответственно. Может использоваться положительный контроль, такой как (2R,3R,4R,5R)-2-(2-амино-6-гидроксипурин-9-ил)-5-гидроксиметил-3-мети-тетрагидрофуран-3,4-диол, введенный перорально через зонд при 200 мкл/мышь тем же путем, что и предыдущим группам. Дополнительная группа обрабатывается только жидкостью-носителем.

На день 3 после инфекции приблизительно 100 микролитровые образцы крови (антикоагулированные цитратом натрия) берутся у мышей ретроорбитальным проколом под изофлурановой анестезией. Плазма получается из каждого образца крови путем центрифугирования и быстрого замораживания в жидком азоте для анализа бляшкообразования. Собранные образцы плазмы анализируются анализом бляшкообразования, как описано у Schul et al. Цитокины также анализируются, как описано у Schul. Уровни NS1 белка анализируются с использованием набора Platelia™ (BioRad Laboratories). Противови-

русный эффект определяется снижением уровней цитокина и/или уровней NS1 белка.

Типично снижения виремии в приблизительно 5-100 раз, более типично в 10-60 раз, наиболее типично в 20-30 раз, происходит с 5-50 мг/кг дозированиями дважды в сутки соединений данного изобретения.

#### Протокол анализа HCV

Активность против HCV соединений данного изобретения тестировали на клеточной линии Huh-7 гепатомы человека, являющейся хозяином репликона HCV. Анализ включал следующие этапы:

Этап 1: получение соединения и серийное разведение

Серийное разведение выполнялось в 100% DMSO в 384-луночном планшете. Раствор, содержащий соединение при 225-кратной концентрации исходной концентрации финального серийного разведения, готовился в 100% DMSO, и добавлялось 15 мкл в предварительно определенные лунки в колонке 3 или 13 полипропиленового 384-луночного планшета. Остальная часть 384-луночного планшета заполнялась 10 мкл 100% DMSO за исключением колонок 23 и 24, куда добавлялось 10 мкл 500 мкМ ингибитора протеазы HCV (ITMN-191) в 100% DMSO. Ингибитор протеазы HCV использовался как контроль 100% ингибирования репликации HCV. Затем планшет помещался в рабочую станцию Biomek FX для начала серийного разведения. Серийное разведение выполнялось в десять циклов 3-кратного разведения от колонки 3 до 12 или от колонки 13 до 22.

Этап 2: получение планшетной клеточной культуры и добавление соединения

В каждую лунку черного полипропиленового 384-луночного планшета добавлялось 90 мкл клеточной среды, содержащей 1600 суспендированных клеток Huh-7 HCV с репликоном, на рабочей станции Biotek uFlow. Объем 0,4 мкл раствора соединения переносился из планшета с серийным разведением в планшет с клеточной культурой на рабочей станции Biomek FX. Концентрация DMSO в условиях окончательного анализа составляла 0,44%. Планшеты инкубировались в течение 3 дней при 37°C с 5% CO<sub>2</sub> и влажностью 85%.

Этап 3: выявление цитотоксичности и ингибирования вирусной репликации

а) Оценка цитотоксичности

Среда в 384-луночном планшете для клеточной культуры аспирировалась устройством для отмывания планшетов Biotek EL405. Объем 50 мкл раствора, содержащего 400 нМ кальцеина АМ в 100% PBS добавлялся в каждую лунку планшета на рабочей станции Biotek uFlow. Планшет инкубировался в течение 30 мин при комнатной температуре перед измерением флуоресцентного сигнала (испускание 490 нм, возбуждение 520 нм) считывающим устройством Perkin Elmer Envision Plate.

б) Оценка ингибирования вирусной репликации

Раствор кальцеина и PBS в 384-луночном планшете для клеточной культуры аспирировался устройством для отмывания планшетов Biotek EL405. Объем 20 мкл Dual-Glo люциферазного буфера (Promega, реагент Dual-Glo люциферазного анализа, № по каталогу E298B) добавлялся в каждую лунку планшета на рабочей станции Biotek uFlow. Планшет инкубировался в течение 10 мин при комнатной температуре. Объем 20 мкл раствора, содержащего смесь 1:100 субстрата Dual-Glo Stop & Glo (Promega, реагент Dual-Glo люциферазного анализа, № по каталогу E313B), а затем добавлялся буфер Dual-Glo Stop & Glo (Promega, реагент Dual-Glo люциферазного анализа, № по каталогу E314B) в каждую лунку планшета на рабочей станции Biotek uFlow. Планшет инкубировался при комнатной температуре в течение 10 мин перед измерением люминесцентного сигнала на считывающем устройстве Perkin Elmer Envision Plate.

Этап 4: вычисление

Процентная цитотоксичность определялась превращением кальцеина АМ во флуоресцентный продукт. Средний флуоресцентный сигнал из лунок с контролем DMSO оценивался как 100% нетоксичный. Отдельный флуоресцентный сигнал из лунок, обработанных тестовым соединением, делился на средний сигнал из лунок с контролем DMSO, а затем умножался на 100% с получением процентной жизнеспособности. Процентная активность против репликации HCV определялась с помощью люминесцентного сигнала из тестовой лунки по сравнению с лунками контролей DMSO. Фоновый сигнал определялся с помощью среднего люминесцентного сигнала из лунок, обработанных ингибитором протеазы HCV, с вычитанием сигнала из тестовых лунок, а также лунок контроля DMSO. После 3-кратных серийных разведений вычислялись EC<sub>50</sub> и CC<sub>50</sub> путем подбора % ингибирования при каждой концентрации по следующему уравнению: % ингибирования = 100%/[ (EC<sub>50</sub>/[I])<sup>b</sup> + 1], где b является коэффициентом Хилла, см. для ссылки Hill, A.V., The Possible Effects of the Aggregation of the Molecules of Haemoglobin on its Dissociation Curves, J. Physiol. 40: iv-vii. (1910).

Значения % ингибирования при определенной концентрации, например, 2 мкМ, также могут быть получены по вышеуказанной формуле.

При тестировании было обнаружено, что определенные соединения данного изобретения ингибируют вирусную репликацию, как представлено в табл. 1.

Таблица 1

| Соединение | % ингибирования при 2 мкМ |
|------------|---------------------------|
| 1          | 99,8                      |
| 2          | 99,6                      |
| 3          | 100                       |
| 4          | 99,9                      |
| 5          | 99,8                      |

|    |       |
|----|-------|
| 6  | 99,9  |
| 7  | 99,8  |
| 8  | 96,7  |
| 9  | 99,3  |
| 10 | 56,2  |
| 11 | 99,9  |
| 12 | 99,7  |
| 13 | 99,3  |
| 14 | 100,0 |
| 15 | 99,6  |
| 16 | 75,1  |
| 17 | 67,6  |
| 20 | 99,8  |
| 21 | 98,8  |
| 22 | 96,2  |
| 23 | 99,5  |
| 24 | 99,9  |
| 25 | 99,3  |
| 26 | 99,8  |
| 27 | 100   |
| 28 | 99,7  |
| 29 | 100   |
| 30 | 70,7  |
| 58 | 99,9  |
| 59 | 99,9  |
| 60 | 97,5  |
| 61 | 99,9  |
| 62 | 100   |
| 63 | 100   |
| 84 | 99,9  |
| 85 | 99,6  |
| 86 | 100   |
| 87 | 99,5  |

|     |      |
|-----|------|
| 88  | 98,5 |
| 89  | 99,4 |
| 90  | 100  |
| 91  | 99,8 |
| 92  | 100  |
| 93  | 98,1 |
| 94  | 99,9 |
| 95  | 99,9 |
| 96  | 99,9 |
| 97  | 99,9 |
| 98  | 100  |
| 99  | 97,7 |
| 100 | 99,9 |
| 101 | 100  |
| 102 | 99,9 |
| 103 | 98,3 |
| 104 | 98,7 |
| 105 | 99,9 |
| 106 | 99,9 |
| 107 | 98,9 |
| 108 | 99,3 |
| 109 | 99,9 |
| 110 | 100  |
| 111 | 99,8 |
| 138 | 99,7 |
| 139 | 96,4 |
| 143 | 100  |
| 144 | 95,4 |
| 145 | 99,5 |
| 146 | 99,2 |
| 147 | 99,9 |
| 148 | 96,6 |
| 149 | 99,0 |



|     |      |
|-----|------|
| 150 | 99,6 |
| 151 | 99,4 |
| 152 | 73,7 |
| 153 | 100  |
| 154 | 99,7 |
| 155 | 100  |
| 156 | 100  |
| 157 | 99,9 |
| 158 | 99,9 |
| 159 | 99,8 |
| 160 | 99,9 |
| 161 | 99,9 |
| 162 | 99,9 |
| 163 | 100  |
| 166 | 99,9 |
| 167 | 99,9 |
| 168 | 99,9 |
| 169 | 100  |
| 170 | 99,9 |
| 171 | 99,7 |
| 173 | 100  |
| 174 | 100  |
| 175 | 100  |
| 176 | 99,8 |
| 177 | 99,6 |
| 178 | 100  |
| 179 | 99,5 |
| 180 | 99,6 |
| 181 | 98,3 |
| 182 | 99,0 |
| 183 | 100  |
| 184 | 97,8 |
| 185 | 84,7 |

|     |      |
|-----|------|
| 187 | 100  |
| 188 | 100  |
| 189 | 99,9 |
| 190 | 100  |
| 191 | 100  |
| 192 | 100  |
| 193 | 100  |
| 194 | 99,9 |
| 195 | 99,7 |
| 196 | 100  |
| 197 | 99,9 |
| 198 | 99,9 |
| 199 | 99,9 |
| 200 | 100  |
| 201 | 100  |
| 202 | 96,4 |
| 203 | 99,8 |
| 204 | 99,1 |
| 205 | 99,9 |
| 206 | 100  |
| 207 | 99,8 |
| 208 | 63,8 |
| 209 | 100  |
| 210 | 100  |
| 211 | 99,7 |
| 212 | 99,3 |
| 213 | 99,9 |
| 214 | 69,9 |
| 215 | 100  |
| 216 | 100  |
| 219 | 100  |
| 220 | 100  |
| 221 | 100  |

|     |       |
|-----|-------|
| 222 | 97,7  |
| 223 | 100   |
| 224 | 99,9  |
| 225 | 98,4  |
| 226 | 99,9  |
| 227 | 100   |
| 228 | 99,9  |
| 229 | 82,6  |
| 230 | 98,4  |
| 231 | 99,9  |
| 301 | 99,82 |
| 302 | 99,99 |
| 303 | 99,87 |
| 304 | 99,99 |
| 305 | 99,99 |
| 306 | 99,99 |
| 307 | 99,99 |
| 308 | 99,99 |
| 309 | 99,99 |
| 310 | 99,99 |
| 311 | 95,25 |
| 314 | 99,89 |
| 317 | 99,98 |
| 318 | 99,66 |
| 321 | 99,91 |
| 322 | 99,96 |
| 325 | 99,99 |
| 326 | 99,93 |
| 331 | 99,95 |
| 332 | 99,92 |
| 333 | 99,97 |
| 334 | 99,87 |
| 335 | 99,93 |

|     |       |
|-----|-------|
| 336 | 100,0 |
| 337 | 99,99 |
| 338 | 99,94 |
| 339 | 99,93 |
| 340 | 99,97 |
| 341 | 99,97 |
| 342 | 99,96 |
| 343 | 99,96 |
| 344 | 99,85 |
| 345 | 99,95 |
| 346 | 99,54 |
| 347 | 99,97 |

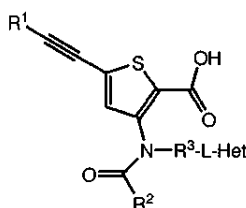
Неограничивающие предпочтительные соединения табл. 1 включают соединения 3, 14, 24, 27, 29, 85, 96, 101, 104, 110, 143, 147, 155, 156, 158, 162, 169, 178, 179, 180, 183, 185, 187, 190, 191, 192, 193, 196, 197, 198, 199, 200, 209, 210, 220, 221 и 224.

Наблюдаемые специфические фармакологические и биохимические ответы могут варьировать согласно и в зависимости от конкретного выбранного активного соединения или от того, присутствуют ли фармацевтические носители, а также от типа состава и применяемого способа введения, и такие предполагаемые вариации или различия в результатах предусматриваются в соответствии с осуществлением данного изобретения.

Хотя конкретные варианты осуществления данного изобретения детально иллюстрированы и описаны в данном документе, данное изобретение ими не ограничивается. Приведенное выше подробное описание представлено как образец данного изобретения и не должно рассматриваться как какое-либо ограничение данного изобретения. Модификации будут очевидны специалистам в данной области, и все модификации, которые не отступают от идеи данного изобретения, предполагаются быть включенными в объем приложенной формулы изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

### 1. Соединение формулы I



Формула (I),

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R¹ выбран из группы, включающей необязательно замещенный C<sub>1-12</sub>алкил и необязательно замещенный C<sub>3-12</sub>циклоалкил, где каждый замещенный R¹ замещен одним или несколькими Q¹;

каждый Q¹ независимо выбран из группы, включающей галоген, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub>алкил, 4-12-членный гетероциклокси и -ОН, где указанный гетероциклильный фрагмент указанного 4-12-членного гетероциклокси содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из O, S или N;

где каждый замещенный Q¹ независимо замещен одним или несколькими галогенами;

R² представляет собой необязательно замещенный C<sub>3-12</sub>циклоалкил;

где каждый замещенный R² замещен одним или несколькими членами, независимо выбранными из группы, включающей C<sub>1-6</sub>алкил и -ОН;

R³ выбран из группы, включающей необязательно замещенный C<sub>1-12</sub>алкилен, C<sub>3-12</sub>циклоалкилен, замещенный C<sub>3-12</sub>циклоалкилен, необязательно замещенный C<sub>6-14</sub>арилен и необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклилен, где указанный необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклилен содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из O, S или N;

где каждый замещенный R³ замещен одним или несколькими Q³;

каждый Q³ независимо выбран из группы, включающей необязательно замещенный C<sub>1-6</sub>алкил и -ОН;

где каждый замещенный Q³ независимо замещен 3-10-членным гетероциклилом, содержащим от одного до четырех гетероатомов, выбранных из O, S или N;

L выбран из группы, включающей -O-, -S-, -S(O)- и -S(O)<sub>2</sub>-;

Het представляет собой необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклил или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, где указанный необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклил или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из O, S или N;

где каждый замещенный Het замещен одним или несколькими Q⁴;

каждый Q⁴ независимо выбран из группы, включающей галоген, оксо, оксид, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>40</sup>, -C(O)NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub>алкил, необязательно замещенный C<sub>3-6</sub>циклоалкил, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub>алкилокси, необязательно замещенный 3-10-членный гетероциклил, -ОН, -NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>, -C(O)OR<sup>40</sup> и -CN, где указанный необязательно замещенный 3-10-членный гетероциклил содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из O, S или N;

каждый R<sup>40</sup>, R<sup>41</sup> и R<sup>42</sup> независимо выбран из группы, включающей H, необязательно замещенный C<sub>1-2</sub>алкил и необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклил, где указанный необязательно замещенный 3-12-членный гетероциклил содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из O, S или N;

или R<sup>41</sup> и R<sup>42</sup>, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил, где указанный 3-10-членный гетероциклил содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из O, S или N;

где каждый замещенный Q⁴, замещенный R<sup>40</sup>, замещенный R<sup>41</sup> или замещенный R<sup>42</sup> независимо замещен одним или несколькими Q⁵;

каждый  $Q^5$  индивидуально выбран из группы, включающей галоген, оксо, необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл и  $-NR^{51}R^{52}$ , где указанный необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из O, S или N;

каждый  $R^{51}$  и  $R^{52}$  независимо представляет собой  $C_{1-2}$ алкил;

где каждый замещенный  $Q^5$  независимо замещен одним или несколькими  $Q^6$ ;

каждый  $Q^6$  независимо выбран из группы, включающей галоген, оксо, 3-10-членный гетероцикл,  $-OH$  и  $-NR^{61}R^{62}$ , где указанный 3-10-членный гетероцикл содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из O, S или N; и

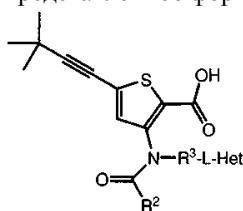
каждый  $R^{61}$  и  $R^{62}$  независимо представляет собой  $C_{1-2}$ алкил.

2. Соединение по п.1, где  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_3-C_7$  вторичный или третичный алкил или необязательно замещенный  $C_3-C_5$ циклоалкил.

3. Соединение по п.1 или 2, где  $R^2$  представляет собой необязательно замещенный метилциклогексил или необязательно замещенный метилциклогексенил.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где Het представляет собой необязательно замещенный пиридинил, необязательно замещенный пиридазинил, необязательно замещенный тетрагидро-2H-пиранил, необязательно замещенный пиперидинил, необязательно замещенный пирролидинил, необязательно замещенный тетрагидротиофенил, необязательно замещенный пиразинил, необязательно замещенный 1H-тетразолил, необязательно замещенный азетидинил, необязательно замещенный тетрагидрофуранил, необязательно замещенный тетрагидро-2H-фуоро[2,3-b]фуранил, необязательно замещенный тиазолил, необязательно замещенный 1H-имидазолил, необязательно замещенный 4H-1,2,4-триазолил, необязательно замещенный 1H-пиразолил, необязательно замещенный 1,3,4-тиадиазолил, необязательно замещенный хиолинил, необязательно замещенный [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридинил, необязательно замещенный тиофенил, необязательно замещенный 1,2,4-тиадиазолил, необязательно замещенный пиримидинил, необязательно замещенный 1H-1,2,3-триазолил, необязательно замещенный 1,3,4-оксадиазолил или необязательно замещенный имидазо[1,2-b]пиридазинил.

5. Соединение по любому из пп.1-4, представленное формулой II

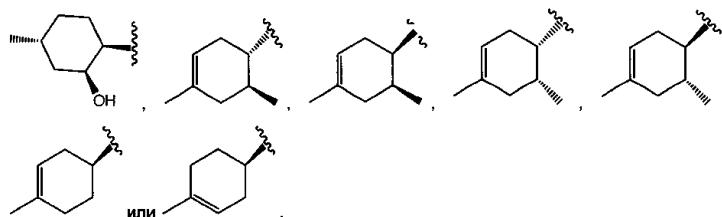


Формула II,

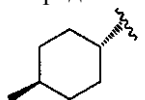
или его фармацевтически приемлемые соли, где

$R^2$  представляет собой необязательно замещенный 4-метилциклогексил или необязательно замещенный метилциклогексенил.

6. Соединение по любому из пп.1-5, где  $R^2$  представляет собой



7. Соединение по любому из пп.1-6, где  $R^2$  представляет собой



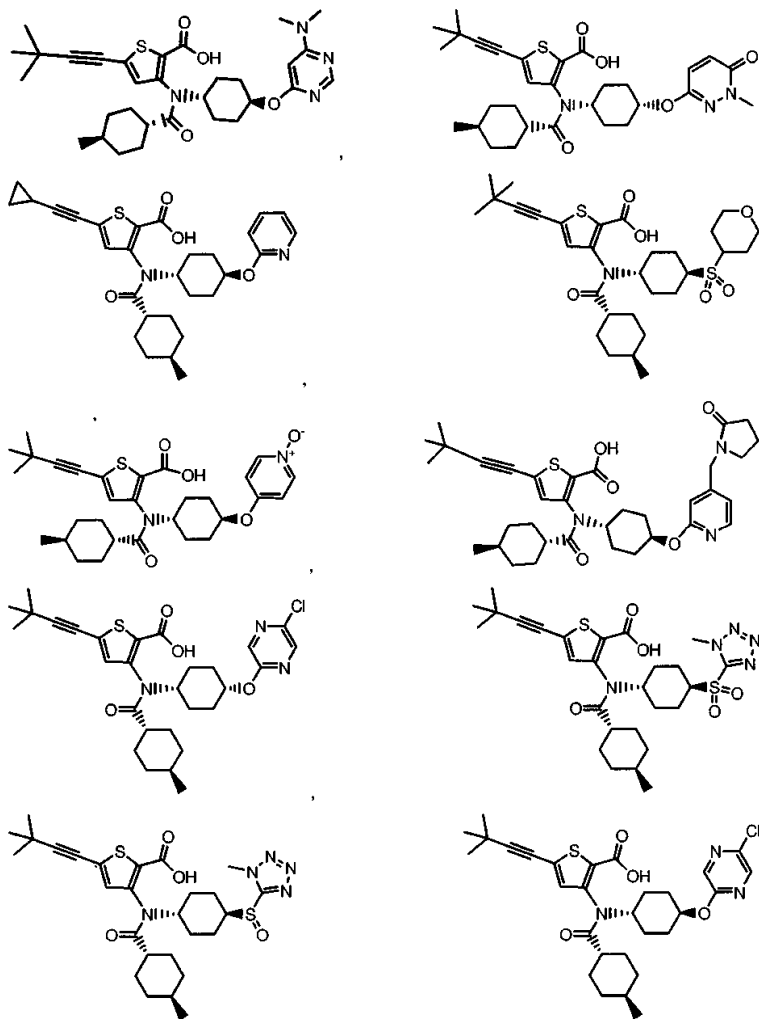
8. Соединение по любому из пп.1-7, где  $R^3$  выбран из группы, включающей необязательно замещенный  $C_{1-6}$ алкилен,  $C_{4-6}$ циклоалкилен, замещенный  $C_{4-6}$ циклоалкилен и необязательно замещенный 5-6-членный гетероциклилен, где указанный необязательно замещенный 4-6-членный гетероциклилен содержит от одного до четырех гетероатомов, выбранных из O, S или N.

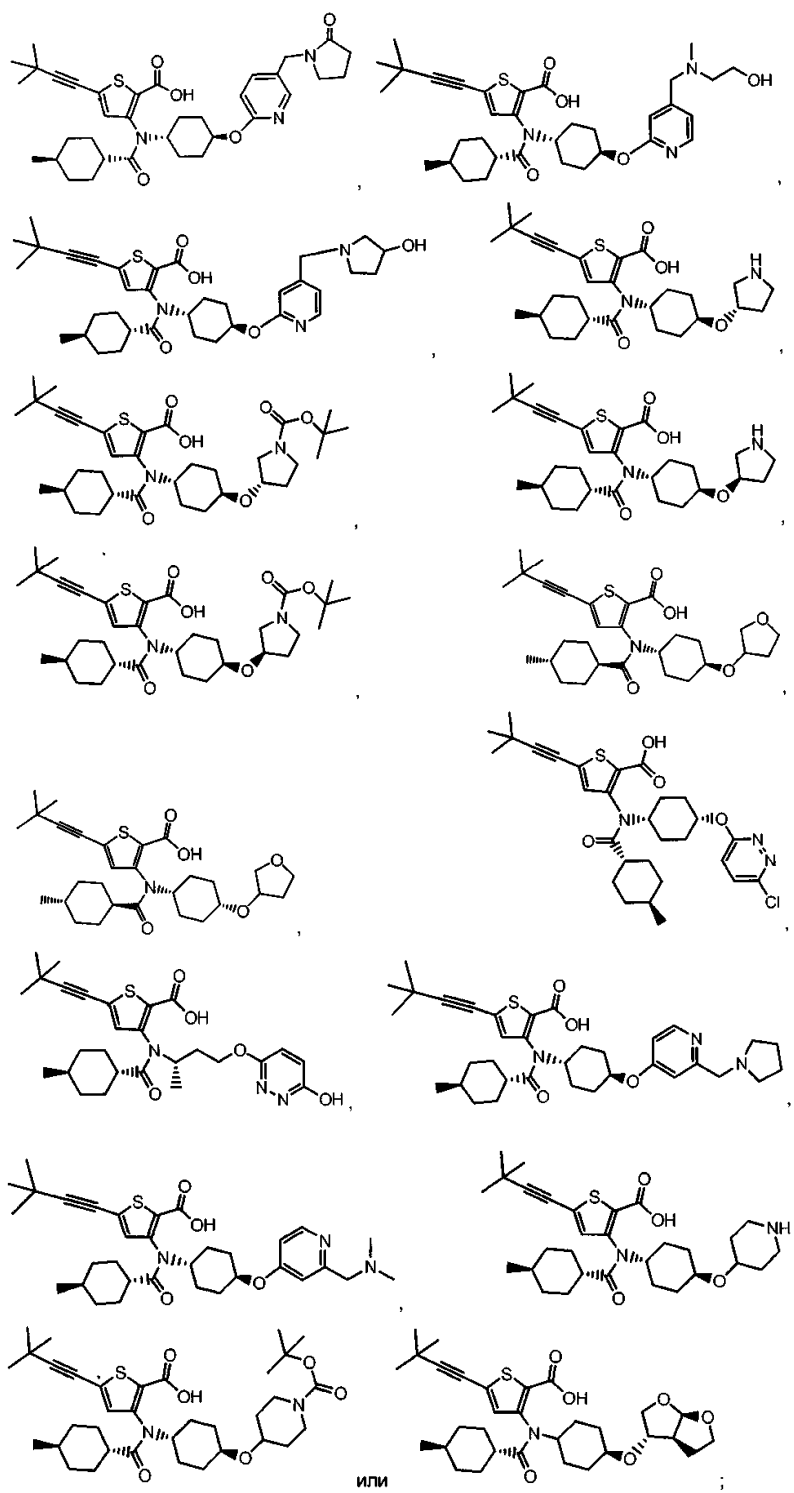
9. Соединение по любому из пп.1-8, где  $R^3$  выбран из группы, включающей  $C_{4-6}$ циклоалкилен и замещенный  $C_{4-6}$ циклоалкилен.

10. Соединение по любому из пп.1-9, где  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный циклогексил.

11. Соединение по любому из пп.1-8, где  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный азотсодержащий гетероциклилен.

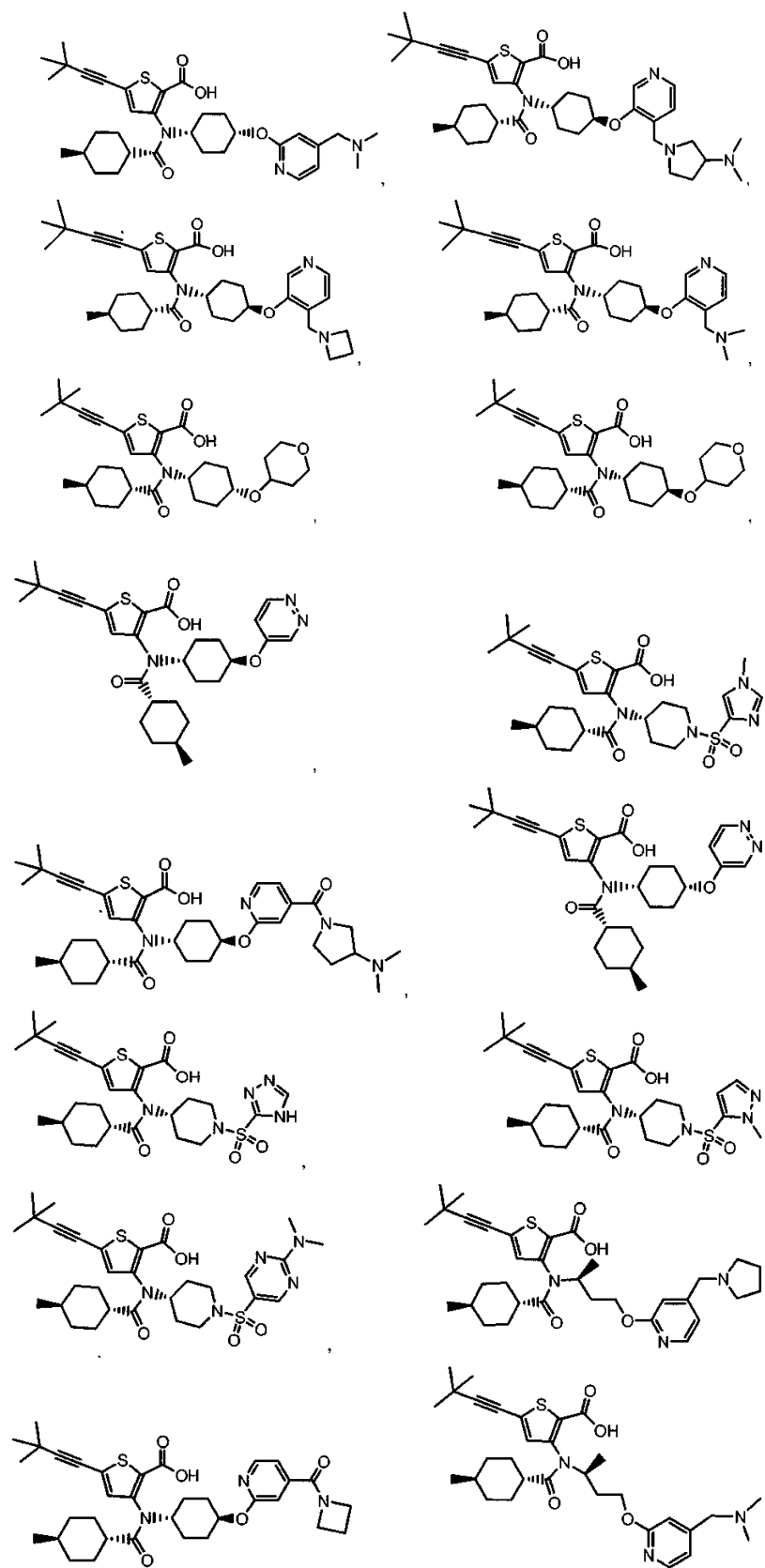
12. Соединение по п.1, которое представляет собой



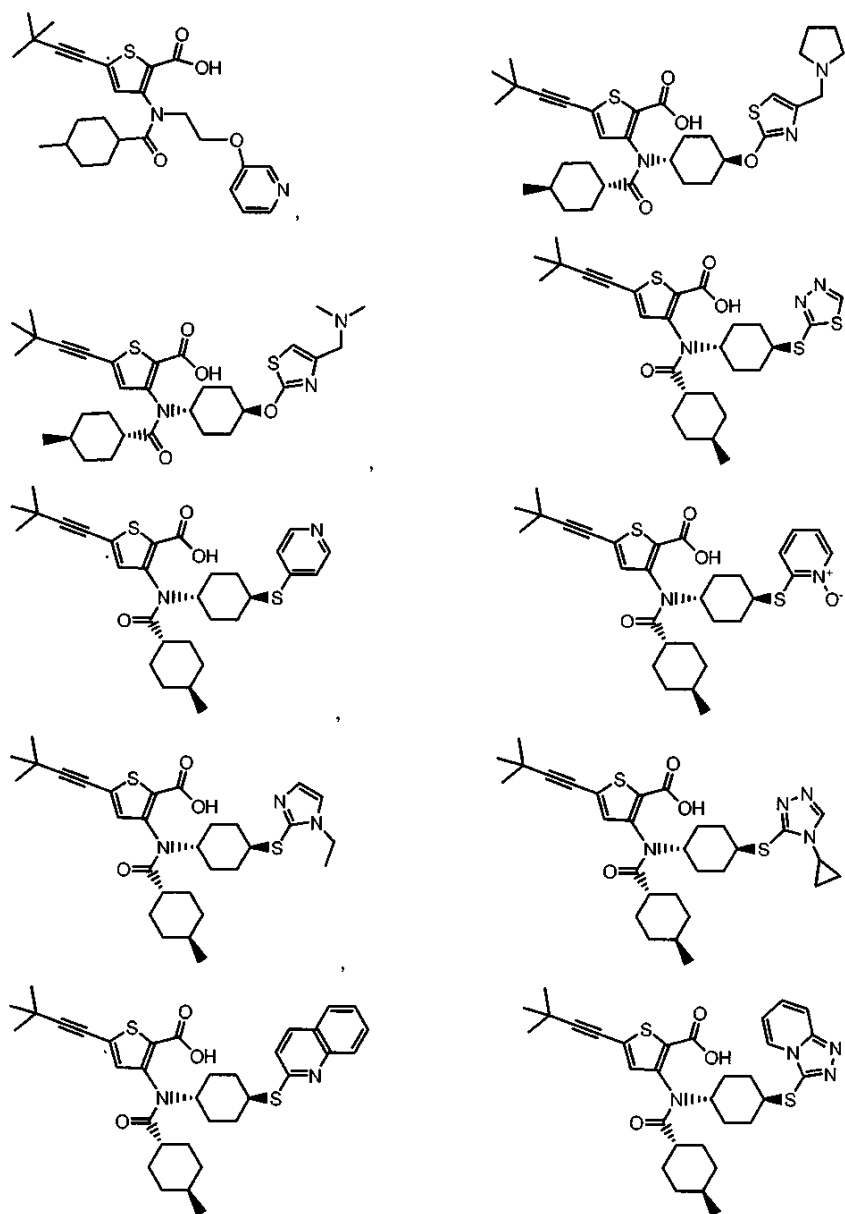


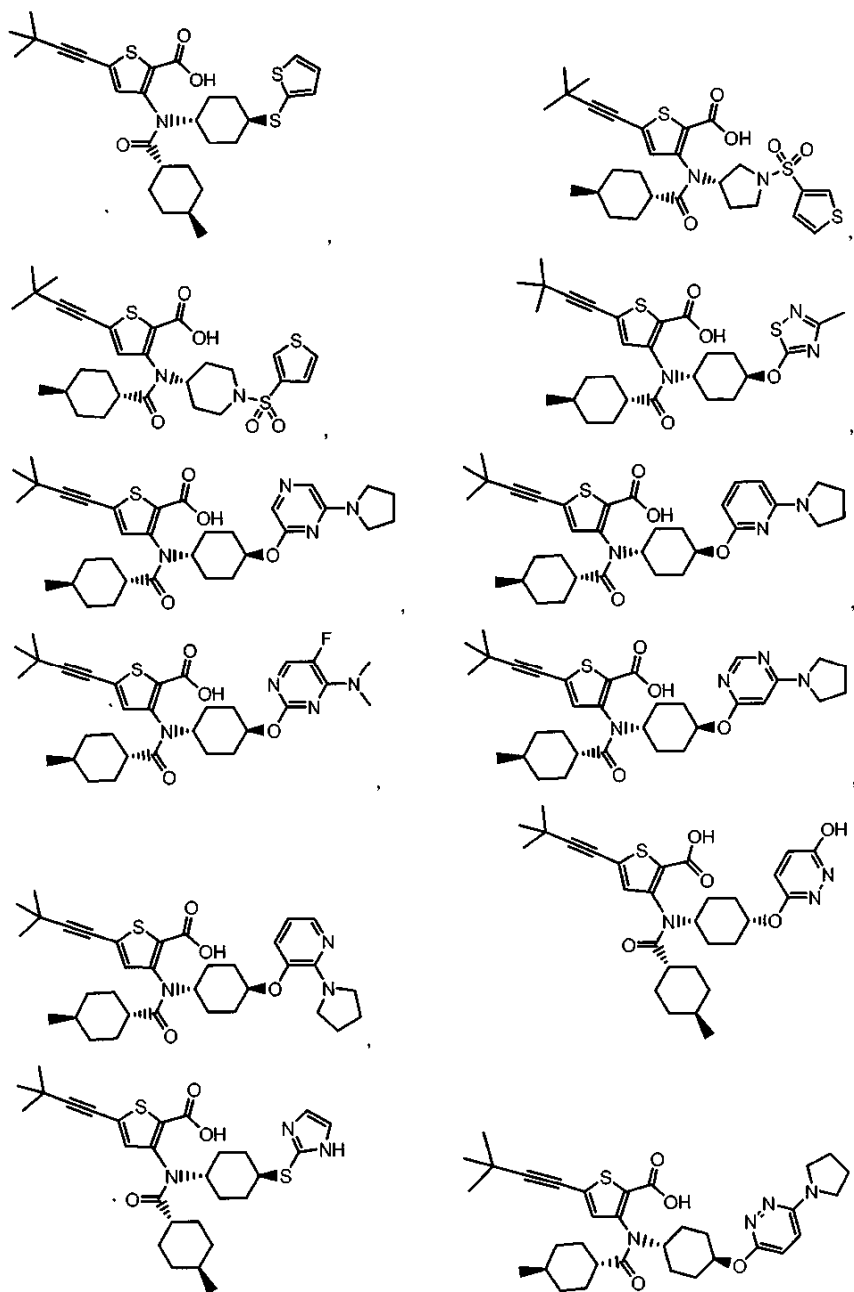
или его фармацевтически приемлемая соль.

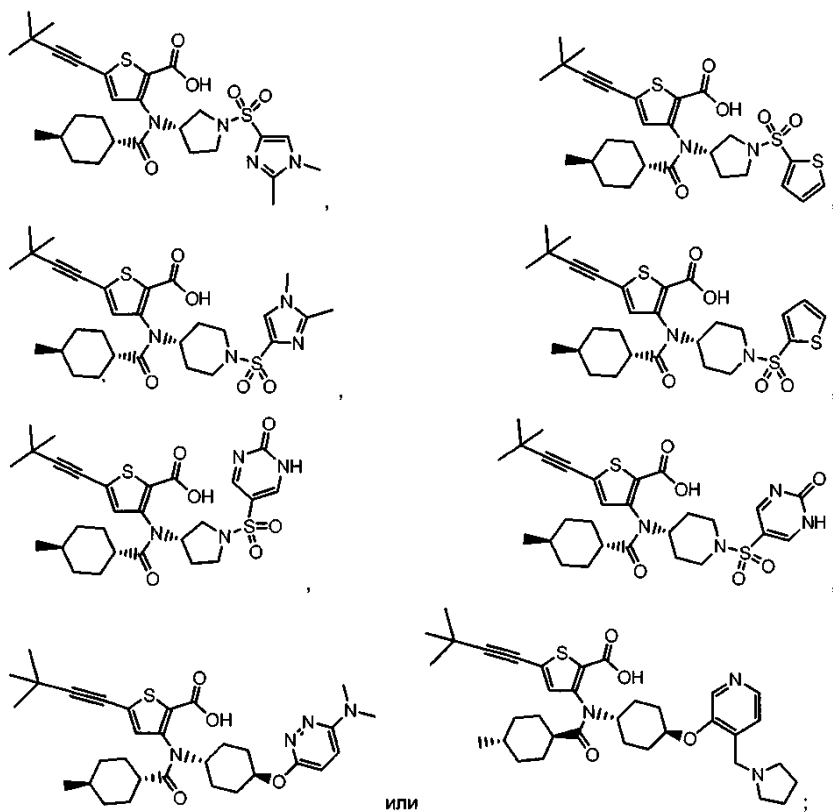
13. Соединение по п.1, которое представляет собой





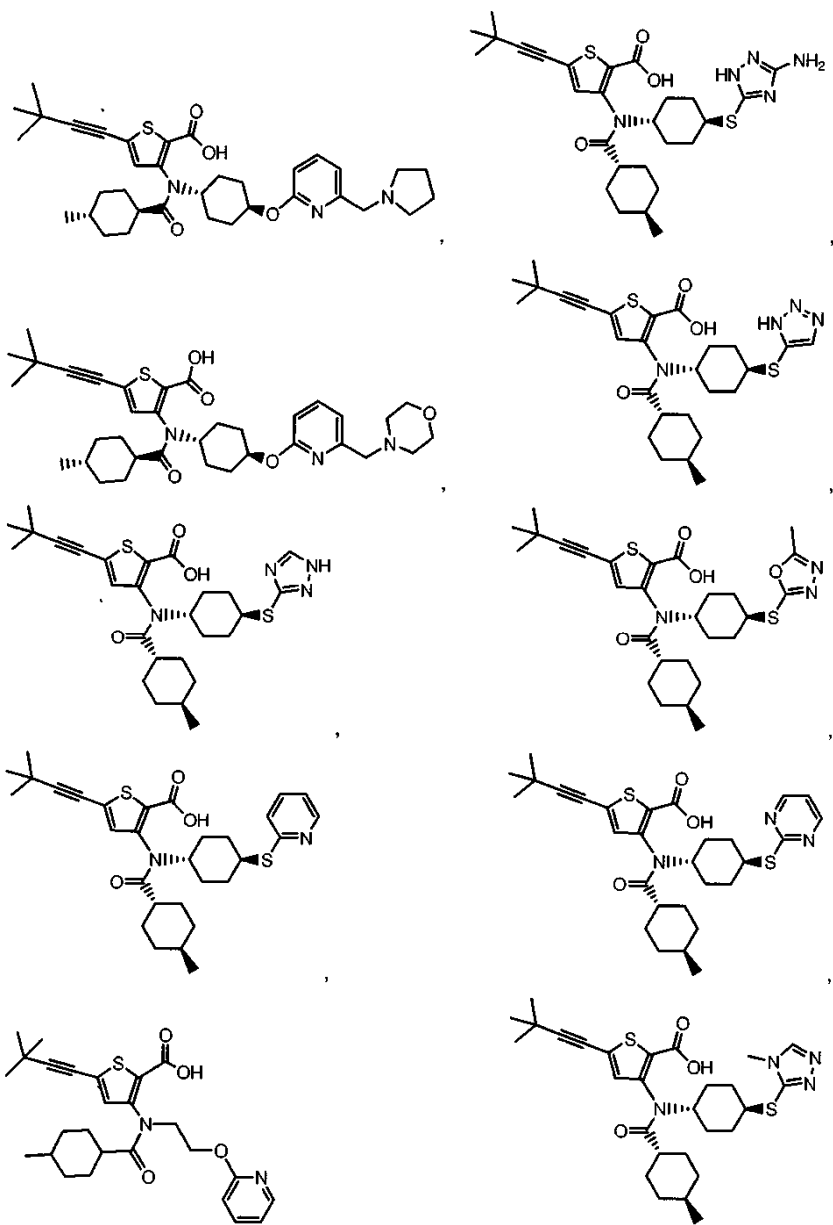


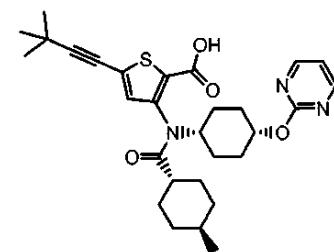
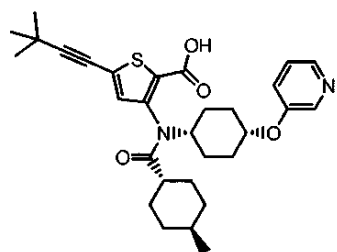
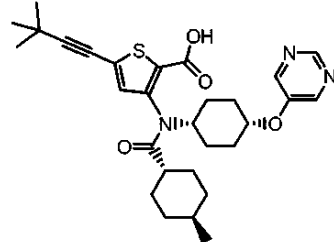
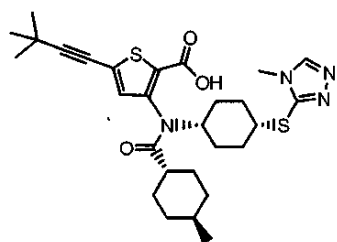
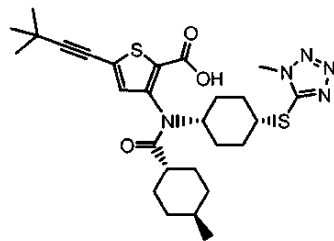
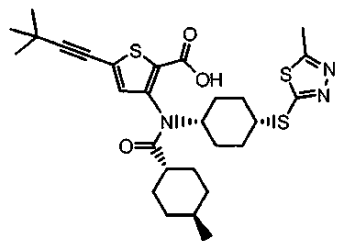
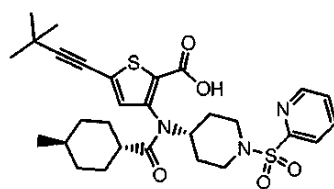
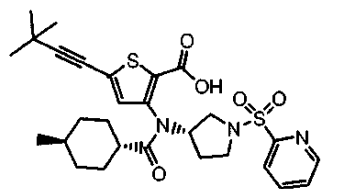
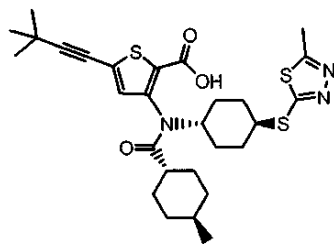
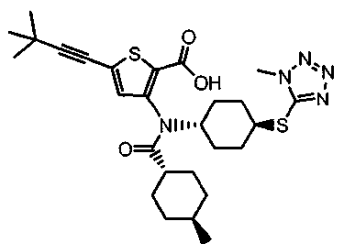


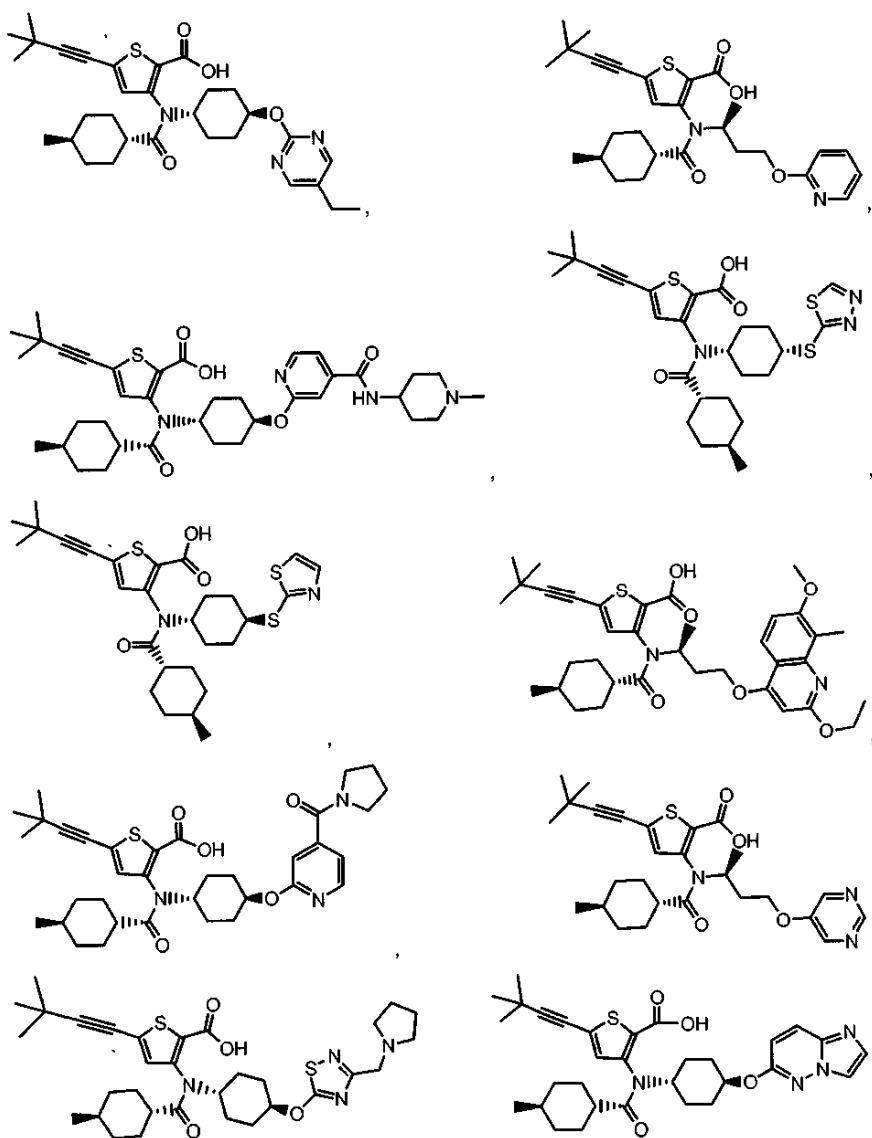


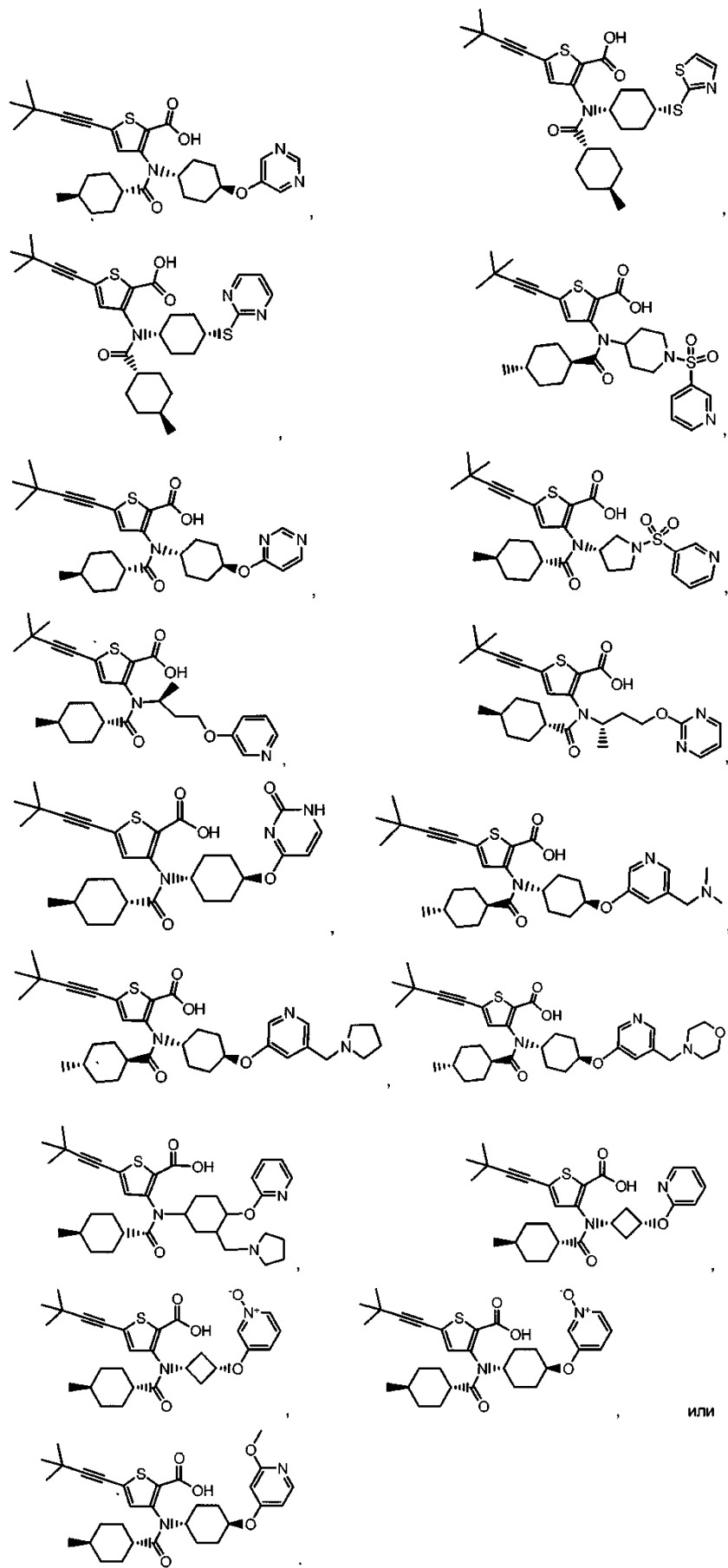
или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение по п.1, которое представляет собой

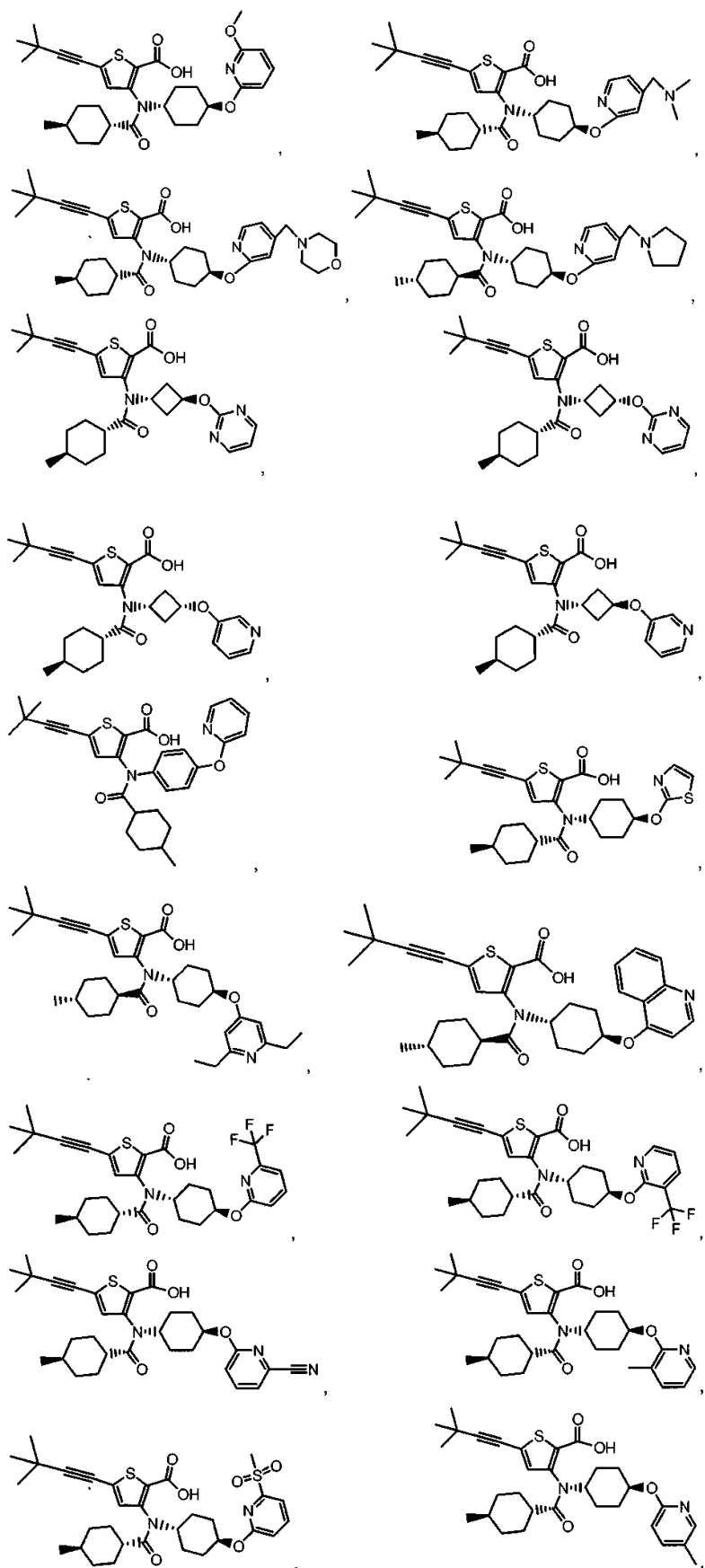




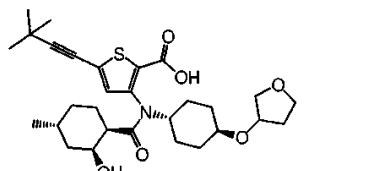
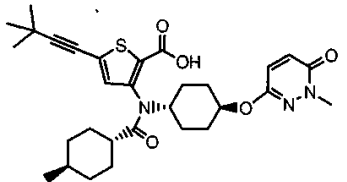
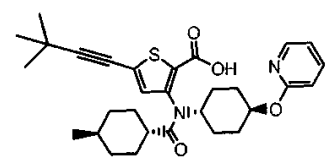
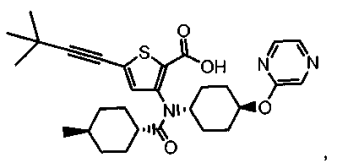
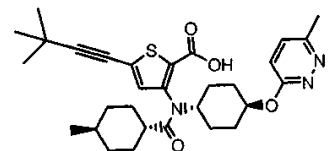
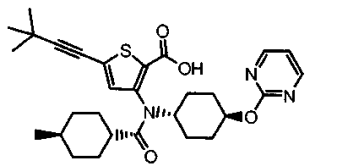
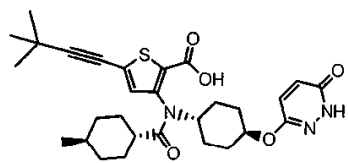
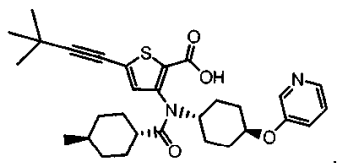
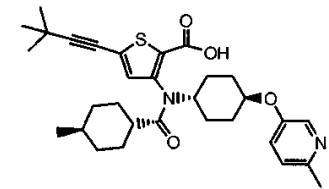
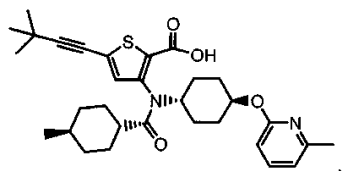
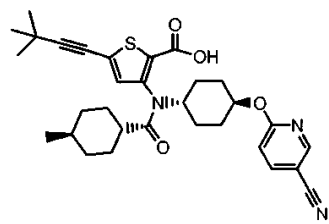
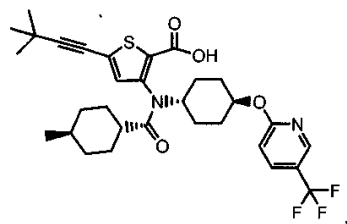


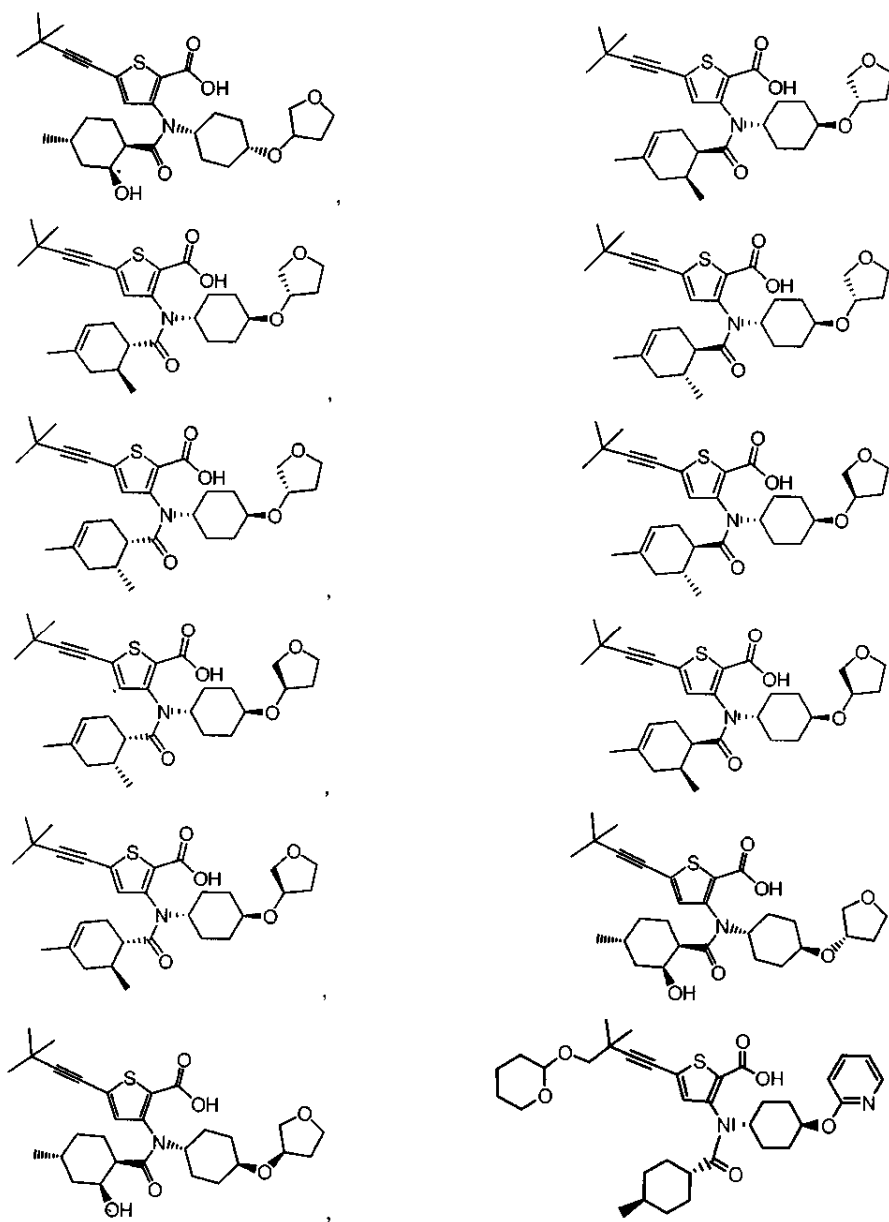


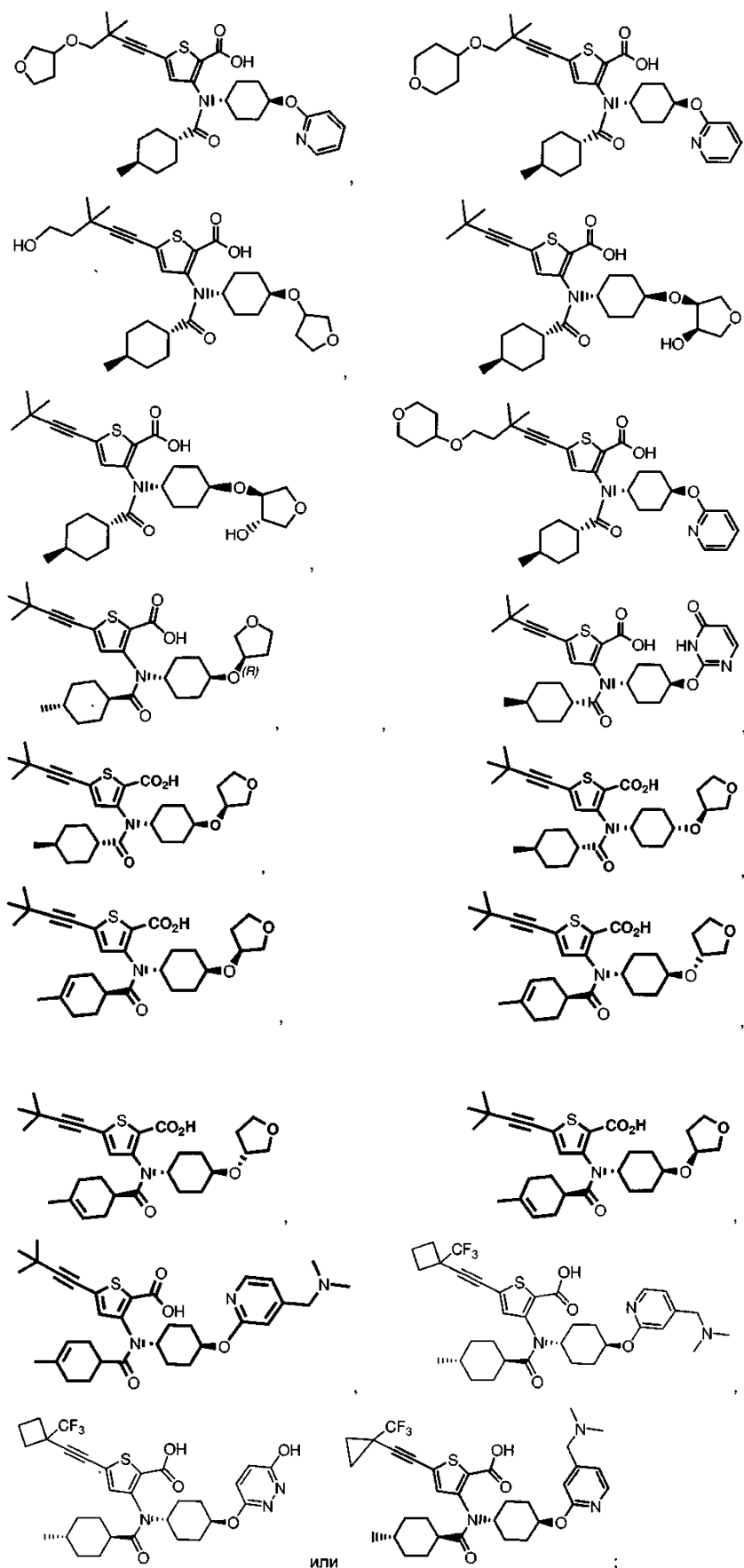
или его фармацевтически приемлемая соль.  
 15. Соединение по п.1, представляющее собой



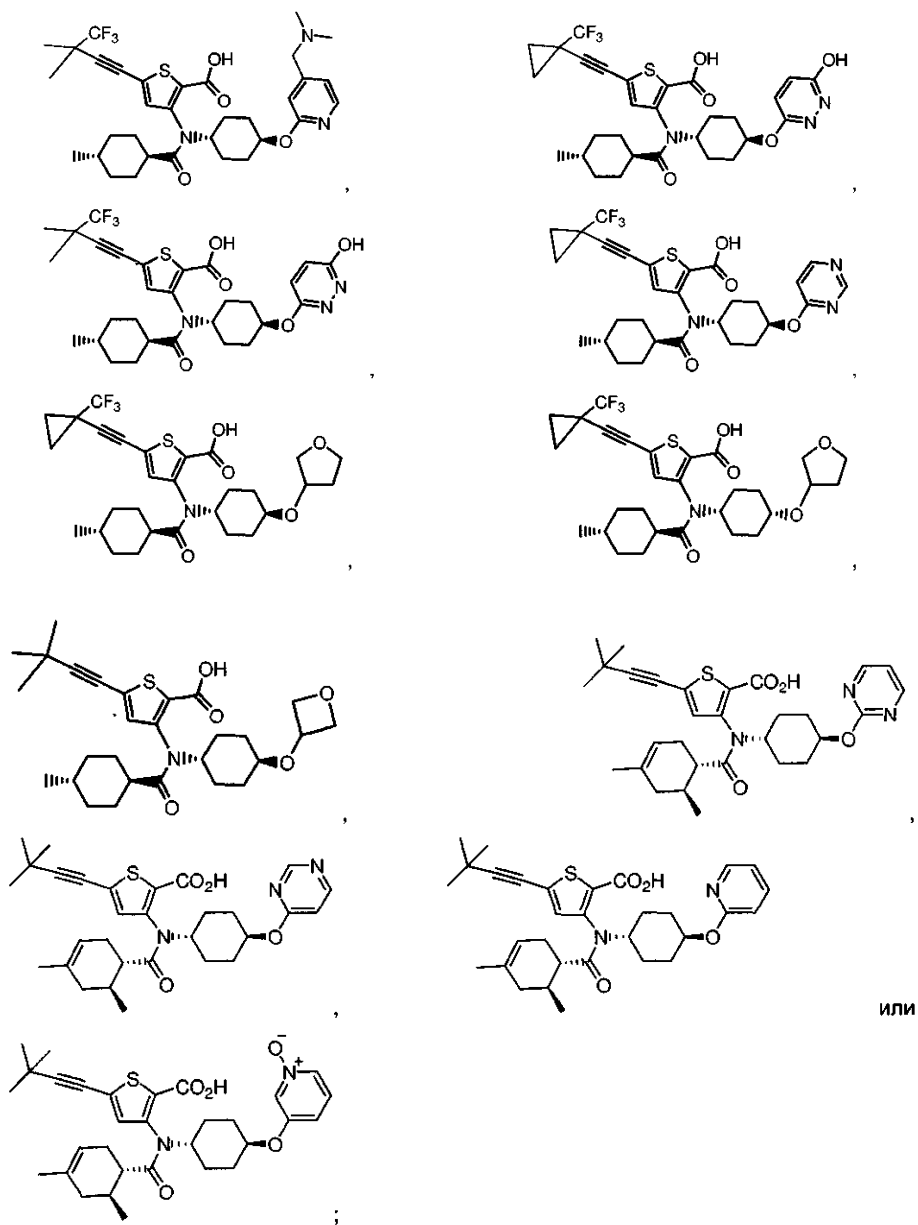




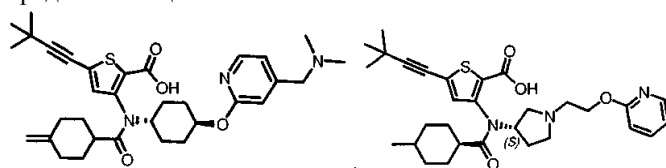


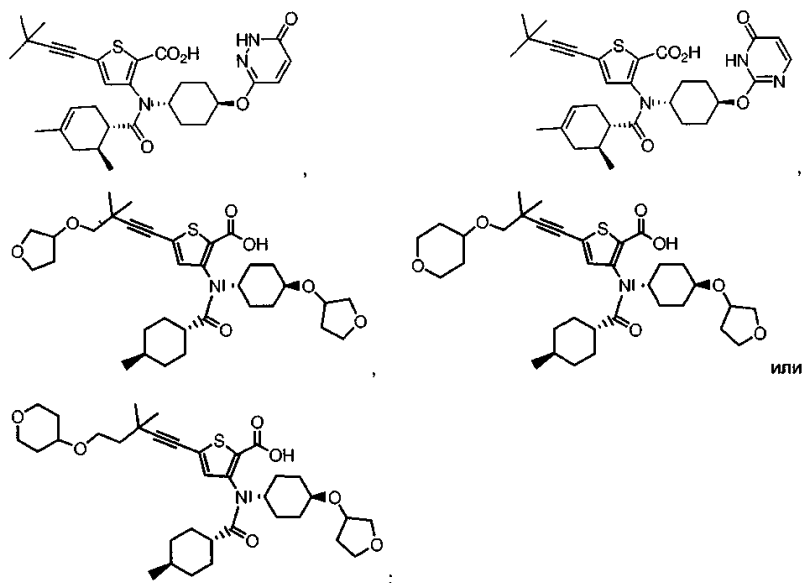


или его фармацевтически приемлемая соль.  
 16. Соединение по п.1, представляющее собой



или его фармацевтически приемлемая соль.  
 17. Соединение, представляющее собой





или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Фармацевтическая композиция для ингибирования вирусных инфекций Flaviviridae, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-17 и фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель.

19. Фармацевтическая композиция по п.18, дополнительно содержащая по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство, выбранное из группы, включающей интерфероны, рибавирин или его аналоги, ингибиторы протеазы NS3 HCV, ингибиторы NS5a, ингибиторы альфа-глюкозидазы 1, гепатопротекторы, антагонисты мевалонат-декарбоксилазы, антагонисты ренин-ангиотензиновой системы, антагонисты эндотелина, противофиброзные средства, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы полимеразы NS5B HCV, нуклеозидные ингибиторы полимеразы NS5B HCV, ингибиторы NS5A HCV, агонисты TLR-7, ингибиторы циклофиллина, ингибиторы IRES HCV, фармакокинетические усилители и лекарственные средства для лечения HCV, или их смеси.

20. Способ лечения вирусной инфекции Flaviviridae, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции по любому из пп.1-18 млекопитающему, нуждающемуся в этом.

21. Способ по п.20, где вирусная инфекция вызвана вирусом гепатита С.

22. Способ по п.20 или 21, дополнительно включающий введение по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства, выбранного из группы, включающей интерфероны, рибавирин или его аналоги, ингибиторы протеазы NS3 HCV, ингибиторы NS5a, ингибиторы альфа-глюкозидазы 1, гепатопротекторы, антагонисты мевалонат-декарбоксилазы, антагонисты ренин-ангиотензиновой системы, антагонисты эндотелина, противофиброзные средства, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы полимеразы NS5B HCV, нуклеозидные ингибиторы полимеразы NS5B HCV, ингибиторы NS5A HCV, агонисты TLR-7, ингибиторы циклофиллина, ингибиторы IRES HCV, фармакокинетические усилители и лекарственные средства для лечения HCV или их смеси.

23. Применение соединения по любому из пп.1-17 для лечения вирусной инфекции Flaviviridae или вирусной инфекции гепатита С.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2