

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 046234

(13) B1

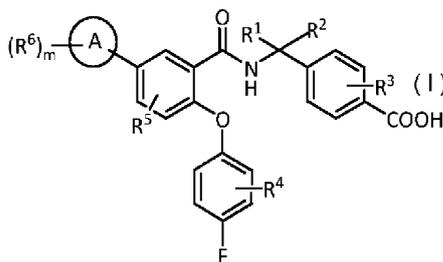
## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- |                                       |               |                               |
|---------------------------------------|---------------|-------------------------------|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | (51) Int. Cl. | <i>C07D 231/12</i> (2006.01)  |
| 2024.02.19                            |               | <i>C07D 333/24</i> (2006.01)  |
| (21) Номер заявки                     |               | <i>C07C 233/53</i> (2006.01)  |
| 202192205                             |               | <i>C07D 213/56</i> (2006.01)  |
| (22) Дата подачи заявки               |               | <i>C07D 213/61</i> (2006.01)  |
| 2020.02.07                            |               | <i>A61P 35/00</i> (2006.01)   |
|                                       |               | <i>A61K 31/166</i> (2006.01)  |
|                                       |               | <i>A61K 31/4409</i> (2006.01) |

## (54) ПРОИЗВОДНЫЕ N-БЕНЗИЛ-2-ФЕНОКСИБЕНЗАМИДА В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ ПРОСТАГЛАНДИНА E2 (PGE2)

- |  |   |
|--|---|
| (31) 19382088.3  | (56) MURASE ET AL.: "In vitro pharmacological characterization of CJ-042794, a novel, potent, and selective prostaglandin EP <sup>4</sup> receptor antagonist", LIFE SCIENCES, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 82, no. 3-4, 22 November 2007 (2007-11-22), pages 226-232, XP022410519, ISSN: 0024-3205, DOI: 10.1016/J.PHYSB.2007.09.058, the whole document |
| (32) 2019.02.08  | WO-A1-2005021508  |
| (33) EP  | WO-A1-2011094231  |
| (43) 2021.11.08  | WO-A1-2017085198  |
| (86) PCT/EP2020/053069   | OKUMURA YOSHIYUKI ET AL.: "Discovery of AAT-008, a novel, potent, and selective prostaglandin EP <sup>4</sup> receptor antagonist", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 27, no. 5, 25 January 2017 (2017-01-25), pages 1186-1192, XP029927656, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2017.01.067, figure 4                 |
| (87) WO 2020/161275 2020.08.13   |   |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:<br>МЕДИБИОФАРМА, С.Л. (ES)   |   |
| (72) Изобретатель:<br>Паломино Лариа Хулио Кастро,<br>Камачо Гомес Хуан, Родригес<br>Иглесиас Родольфо, Велилья<br>Мартинес Ирене (ES) |   |
| (74) Представитель:<br>Медведев В.Н. (RU)  |   |

- (57) Изобретение относится к новым, необязательно замещенным производным N-бензил-2-феноксисбензамида формулы (I)



в качестве модуляторов рецепторов EP<sub>4</sub> и/или EP<sub>2</sub> простагландина E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), к способам их получения, к фармацевтическим композициям, включающим указанные соединения, и к указанному соединению для применения при лечении патологических состояний, расстройств или заболеваний, которые могут улучшаться путем модуляции рецепторов EP<sub>4</sub> и/или EP<sub>2</sub> простагландина E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), таких как рак, боль, воспаление, нейродегенеративные заболевания и заболевания почек.

B1

046234

046234 B1

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым, необязательно замещенным производным N-бензил-2-феноксibenзамида в качестве модуляторов рецепторов EP4 и/или EP2 простагландина E2 (PGE2).

Другие цели настоящего изобретения состоят в обеспечении способа получения этих соединений, фармацевтических композиций, включающих эффективное количество этих соединений и указанных соединений, для использования при лечении патологических состояний или заболеваний, которые могут улучшаться модуляторами рецепторов EP4 и/или EP2, таких как раковое заболевание, боль и воспалительное состояние, такое как острая и хроническая боль, остеоартрит, заболевания ревматоидного артрита, эндометриоз и заболевания почек.

### Уровень техники

Простагландин E2 (PGE2) участвует в нескольких биологических процессах, таких как боль, лихорадка, регуляция сосудистого тонуса, функция почек, целостность слизистой оболочки, воспаление, ангиогенез и рост опухоли. PGE2 часто вызывает сложные и разные эффекты, которые можно объяснить активацией четырех так называемых простаноидных рецепторов E-типа (EP1 - EP4). Физиологическая активность PGE2 опосредуется 4 рецепторами плазматической мембраны, сопряженными с G-белками, идентифицированными как рецепторы простаноидов группы E 1-4 (EP1, EP2, EP3 и EP4), каждый из которых может активировать различные нисходящие сигнальные пути. (SUGIMOTO, Yukihiko; NARUMIYA, Shuh. Prostaglandin E receptors. *Journal of Biological Chemistry*, 2007, vol. 282, no 16, p. 11613-11617).

PGE2 является преобладающим эйкозаноидом, обнаруживаемым в условиях воспаления, и, кроме того, он также участвует в различных физиологических и/или патологических состояниях, таких как гипералгезия, сокращение матки, перистальтика пищеварения, бодрствование, подавление секреции желудочной кислоты, артериальное давление, тромбоцитарная функция, метаболизм костной ткани, ангиогенез, метастаз рака и тому подобное. Эйкозаноиды: (From *Biotechnology to Therapeutic Applications*, Folco, Samuelsson, Maclouf and Velo eds, Plenum Press, New York, 1996, chapter 14, p.137-154); (*Journal of Lipid Mediators and Cell Signalling*, 14: 83-87 (1996)), (*Prostaglandins and Other Lipid Mediators*, 69: 557-573 (2002)).

С другой стороны, сообщается, что PGE2 высоко экспрессируется в раковой ткани при различных типах рака, а также поясняется, что PGE2 имеет отношение к развитию рака и болезненному состоянию. Известно, что PGE2 связан с активацией пролиферации клеток и ингибированием гибели клеток (апоптозом) и играет важную роль в процессе прогрессирования рака и метастазирования.

Каждый подтип рецептора EP специфически распределен в организме человека; EP1: миоэпителий, легочные вены, толстая кишка, кожа, тучные клетки; EP2: лейкоциты, гладкие мышцы, центральная нервная система (ЦНС), репродуктивная система, кости; EP3: ЦНС, сердечно-сосудистая система, репродуктивная система, почки, мочевого пузыря; EP4: лейкоциты, гладкие мышцы, сердечно-сосудистая система и кости (SUGIMOTO, Yukihiko; NARUMIYA, Shuh. *Journal of Biological Chemistry*, 2007, vol. 282, no 16, p. 11613-11617), и (Woodward, D.F. et al. (2011) *International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXIII: Pharmacol. Rev.* 63, 471-538 5).

#### Рецептор EP2.

Исследования с использованием мышей с нокаутом рецептора EP2 продемонстрировали роль рецептора EP2 в злокачественных новообразованиях, при этом у мышей с дефицитом рецептора EP2 развивалось значительно меньше опухолей легких, кожи и молочной железы после воздействия канцерогенных промоторов. Генетическая абляция рецептора EP2 также уменьшила как размер, так и количество кишечных полипов у мышей с аденоматозным полипозом кишечника (APC) 1309, которые генетически восприимчивы к развитию полипа в кишечнике. Более того, было показано, что рецептор EP2 экспрессируется опухолевыми клетками при нескольких видах рака, включая рак толстой кишки, простаты и молочной железы (GUSTAFSSON, Annika, et al. *International journal of cancer*, 2007, vol. 121, no 2, p. 232-240) и (Chang SH, et al. (2004). *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 591-596).

Известно, что при раке простаты основным методом лечения является андроген-депривационная терапия (ADT), но заболевание часто рецидивирует и становится устойчивым к кастрации почти у всех пациентов. Механистически, было установлено, что после андрогенной депривации повышенная передача сигнала PGE2-EP2 ингибировала экспрессию CD4 в тимоцитах. Терапевтически инактивация передачи сигналов PGE2 с помощью целекоксиба резко подавляла начало устойчивого к кастрации рака простаты (CRPC). Эти результаты указывают на новый терапевтический путь сочетания ADT с ингибированием PGE2 для лечения рака простаты (WANG, C., et al. *Cell research*, 2018).

Передача сигнала PGE2-EP2 функционирует как узел хронического воспаления, который формирует микросреду опухоли и, таким образом, является серьезным кандидатом на мишень для химиопрофилактики колоректального рака (AOKI, Tomohiro; NARUMIYA, Shuh. *Inflammation and regeneration*, 2017, vol. 37, no 1, p. 4).

Кроме того, недавнее исследование показало, что активация рецептора EP2 с помощью PGE2 заметно повышает способность клеток гепатоцеллюлярной карциномы к инвазии и миграции за счет повышения уровня экспрессии Snail, ключевого индуктора EMT (CHENG, Shan-Yu, et al. *Oncology reports*,

2014, vol. 31, no 5, p. 2099-2106.) и (ZANG, Shengbing, et al. Human pathology, 2017, vol. 63, p. 120-127). Рецептор EP2 также был связан с метастазированием при раке молочной железы, отчасти благодаря его способности изменять реакцию клеток на TGF- $\beta$  (Tian M, Schiemann WP (2010). FASEB J 24: 1105-1116).

Антагонизм EP2 в отношении нейродегенеративных заболеваний.

Хронические воспалительные нейродегенеративные заболевания, такие как эпилепсия, болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП) и боковой амиотрофический склероз (БАС), способствуют смертности и заболеваемости значительной части населения. БА и БП особенно связаны с симптомами деменции у пожилых людей. Однако, все эти заболевания имеют общую особенность сверхактивированных воспалительных путей. Интересно, что PGE2 является основным простагландином, продуцируемым во время прогрессирования этих заболеваний, и было показано, что он опосредует провоспалительные функции через рецепторы EP2 (и, в меньшей степени, EP4). Исследования показали, что введение мощного и селективного антагониста EP2, TG4-15585, существенно блокирует повреждение нейронов в гиппокампе (> 60% в гиппокампе, 80% в области СА3 и >90% в области СА1) в пилокарпиновой модели эпилептического статуса. (JIANG, Jianxiong, et al. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2012, vol. 109, no 8, p. 3149-3154).

Другой мощный антагонист EP2, TG6-10-186, подавляет нейродегенерацию, повышенную регуляцию воспалительных цитокинов и хемокинов и активацию глии у мышей после эпилептического статуса, что предполагает потенциальную терапевтическую пользу антагониста EP2 для блокирования эпилептогенеза. (JIANG, Jianxiong, et al. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2013, vol. 110, no 9, p. 3591-3596).

Основываясь на положительных эффектах, наблюдаемых в моделях БА, БП и БАС у мышей с нокаутом EP2 (см. выше), антагонист рецептора EP2 может оказаться полезным в качестве вспомогательного терапевтического средства при хронических воспалительных нейродегенеративных заболеваниях, включая эпилепсию, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и амиотрофический боковой склероз. (LIANG, Xibin, et al. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 2008, vol. 64, no 3, p. 304-314). (Liang X., et al. J. Neurosci. 2005; 25:10180-10187); (Jin J, et al. Journal of Neuroinflammation. 2007).

Рецептор EP4.

Рецептор EP4, в отличие от рецептора EP2, экспрессируется в различных тканях и клетках, включая иммунную, костно-суставную, сердечно-сосудистую, желудочно-кишечную и респираторную системы, и раковые клетки. Недавние результаты показали, что регуляция передачи сигнала EP4 может быть задействована в терапевтических стратегиях в отношении рака толстой кишки (MUTOH, Michihiro, et al. Cancer research, 2002, vol. 62, no 1, p. 28-32.), аневризмы аорты (YOKOYAMA, Utako, et al. PloS one, 2012, vol. 7, no 5, p. e36724.), ревматоидного артрита (CHEN, Q., et al. British journal of pharmacology, 2010, vol. 160, no 2, p. 292-310.), остеопороза и аутоиммунного заболевания (YAO, Chengcan, et al. Nature medicine, 2009, vol. 15, no 6, p. 633.).

Соответственно, регуляция передачи сигналов EP4 привлекла еще большее внимание в качестве потенциальной терапевтической мишени.

Недавние сообщения свидетельствуют о том, что рецептор EP4, который экспрессируется при определенных типах рака, способствует пролиферации и метастазированию опухолевых клеток (YOKOYAMA, et al. Pharmacological reviews, 2013, vol. 65, no 3, p. 1010-1052).

При раке молочной железы исследования показали, что прогрессирование опухоли и метастазирование из-за множественных клеточных событий, включая инактивацию противоопухолевых иммунных клеток хозяина, таких как естественные киллеры (NK) и Т-клетки, увеличивают иммуносупрессорную функцию опухоль-ассоциированных макрофагов, стимулирование миграции опухолевых клеток, инвазивности и опухоль-ассоциированного ангиогенеза, из-за активации множества ангиогенных факторов, включая фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)-А, увеличения лимфо-ангиогенеза (из-за активации VEGF-C/D) и стимуляции клеток "стволового" фенотипа (SLC) в раковых клетках, в первую очередь опосредованы активацией рецептора EP4 простагландина (PG) E на опухолевых клетках или клетках-хозяевах, и что селективные антагонисты EP4 могут смягчить все эти события, протестированные с клетками *in vitro*, а также *in vivo* у сингенных мышей, несущих рак молочной железы, экспрессирующий COX-2, или иммунодефицитных мышей, несущих ксенотрансплантаты рака молочной железы человека со сверхэкспрессией COX-2. (MAJUMDER, Mousumi, et al. International journal of molecular sciences, 2018, vol. 19, no 4, p. 1019).

Уровни экспрессии EP4 также коррелировали с инвазивностью клеток рака предстательной железы и специфический антагонист EP4 ONO-AE3-208 подавлял клеточную инвазию, миграцию и костный метастаз (XU, Song, et al. Cell biochemistry and biophysics, 2014, vol. 70, no 1, p. 521-527).

Другое исследование продемонстрировало, что ингибирование EP4 ослабляет интравазацию и метастазирование почечно-клеточного рака (RCC) снижения уровня CD24 и, что P-селектин участвует во интравазации опухоли, что подразумевает возможность использования этих молекул в качестве терапевтических мишеней для перспективного лечения RCC. (ZHANG, Yushan, et al. Cancer letters, 2017, vol. 391, p. 50-58).

Антагонист EP4, L-161,982, индуцирует апоптоз, остановку клеточного цикла и ингибирует индуцированную простагландином E2 пролиферацию в клетках плоскоклеточной карциномы полости рта Tca8113. (LI, Xiaohui, et al. *The Journal of Oral Pathology & Medicine*, 2017, vol. 46, no 10, p. 991-997).

Другое исследование продемонстрировало, что антагонизм EP4, более селективное ингибирование передачи сигнала PGE2, снижает количество раковых стволовых клеток (CSC) в опухолях и увеличивает химиочувствительность опухолей. Антагонизм EP4 превращает CSC в чувствительные к химиотерапии не стволовые клетки, запуская высвобождение внеклеточных везикул/экзосом, и усиливает ответ опухоли на обычную химиотерапию. (LIN, Meng-Chieh, et al. *International journal of cancer*, 2018).

Кроме того, ожидается, что селективные антагонисты рецептора EP4 обеспечат эффективный терапевтический подход для лечения аутоиммунных заболеваний, таких как воспалительное заболевание кишечника (IBD), ревматоидный артрит (RA) и рассеянный склероз (MS) 16-18 за счет ингибирования продукции интерлейкина-23 (IL-23) и супрессии Т-хелперов 1 (Th1) и Т-хелперов 17 (Th17).

Роль рецептора EP4 при раке печени недавно была опубликована в непатентных литературных источниках. Передача сигнала рецептора PGE2/EP4 через активацию PKA/CREB повышала экспрессию c-Myc и приводила к стимулированию клеточного роста в клетках HCC in vitro (XIA, Shukai, et al. *Oncology reports*, 2014, vol. 32, no 4, p. 1521-1530).

Передача сигнала рецептора EP4, активированного PGE2, может быть связана с различными патологическими состояниями, такими как боль (в частности, воспалительная, невропатическая и висцеральная), воспаление, нейропротекция, дерматит, заболевание костей, дисфункция иммунной системы, стимулирование сна, почечная регуляция, секреция желудочной или кишечной слизи и секреция бикарбонатов дуоденальной слизистой. Исследования показывают, что PGE2 ингибирует синтез протеогликана и стимулирует деградацию матрикса в хондроцитах, связанных с остеоартритом, через рецептор EP4. Таргетирование EP4, а не на циклооксигеназы 2, могло бы представлять будущую стратегию модификации болезни остеоартрита. (ATTUR, Mukundan, et al. *The Journal of Immunology*, 2008, vol. 181, no 7, p. 5082-5088). Другое исследование дает основание предположить, что фармакологическая блокада простаноидного рецептора EP4 может представлять собой новую терапевтическую стратегию в отношении облегчения проявлений и симптомов остеоартрита и/или ревматоидного артрита. (MURASE, Akio, et al. *European journal of pharmacology*, 2008, vol. 580, no 1-2, p. 116-121).

С другой стороны, некоторые исследования показали роль рецептора EP4 в развитии заболеваний почек.

В этом смысле недавнее исследование продемонстрировало ренопротекторные свойства селективного антагониста рецептора EP4 PGE2 ASP7657 на 5/6 нефрэктомированных крысах, модели хронической болезни почек (ХБП). Это исследование предполагает, что ASP7657 подавляет прогрессирование хронической почечной недостаточности посредством модуляции высвобождения ренина и улучшения почечной гемодинамики (ELBERG, Dorit, et al. *Prostaglandins & other lipid mediators*, 2012, vol. 98, no 1-2, p. 11-16).

Другое исследование показывает, что антагонизм EP4 улучшает фенотип NTS нефротоксического сывороточного нефрита, вероятно, за счет снижения в основном продукции Cxcl-5 в клетках канальцев, тем самым уменьшая нейтрофильную инфильтрацию в почке (ARINGER, Ida, et al. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2018).

В моделях диабетической и недиабетической хронической болезни почек (СКД) на грызунах ингибирование EP4 ослабляло повреждение почек за счет механизмов, отличных от ингибирования COX широкого спектра или блокады ренин-ангиотензиновой системы "стандартного лечения". (THIEME, Karina, et al. *Scientific Reports*, 2017, vol. 7, no 1, p. 3442.)

Наконец, в другом исследовании упоминается, что EP4 играет ключевую роль в противовоспалительных и антиапоптотических эффектах посредством передачи сигнала Akt и NF-κB после предварительной обработки парикальцитолом при повреждении клеток проксимальных канальцев почек, вызванном липополисахаридами (LPS). (HONG, Yu Ah, et al. *Kidney research and clinical practice*, 2017, vol. 36, no 2, p. 145).

Известно, что простагландин E2 (PGE2) способствует цистогенезу в генетически неортологических моделях аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек (ADPKD). PGE2 активирует aberrантные сигнальные пути в клетках почечного эпителия, дефицитных по полицистину-1 (PC-1), которые вносят вклад в пролиферативный и секреторный фенотип, характерный для ADPKD. Антагонизм рецепторов EP4 отменяет рост почечных эпителиальных клеток, дефицитных по полицистину-1 (PC-1-дефицитные клетки), что подразумевает центральную роль рецептора EP4 в пролиферации. (LIU, Yu, et al. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2012, vol. 303, no 10, p. F1425-F1434).

Простагландин E2 (PGE2) стимулирует образование цАМФ и образование кист в клетках ADPKD человека. Исследования, проведенные на выделенных эпителиальных клетках почек ADPKD человека, показали, что действие PGE2, по-видимому, опосредуется рецепторами EP2, что свидетельствует о терапевтическом потенциале антагонистов рецептора EP2 в лечении цистогенеза при ADPKD. Селективные антагонисты рецептора простаноида-E, которые ингибируют активность рецептора EP2 или EP4, могут использоваться в качестве фармакологической стратегии для ограничения образования кист и прогрессирования ADPKD. (ELBERG, Dorit, et

al. Prostaglandins & other lipid mediators, 2012, vol. 98, no 1-2, p. 11-16).

Модуляция рецепторов EP2 и EP4 также вовлечена в несколько заболеваний.

Активация сигнальных путей PGE<sub>2</sub>/EP2 и PGE<sub>2</sub>/EP4 положительно регулирует уровень PD-1 в инфильтрирующих CD8+ Т-клетках у пациентов с раком легкого, что приводит к иммунной толерантности в микроокружении рака легкого. (WANG, Jinhong, et al. Oncology letters, 2018, vol. 15, no 1, p. 552-558).

Активация EP2/EP4 коррелирует с индукцией инициации и роста уротелиального рака, а также с химиорезистентностью, предположительно за счет подавления экспрессии гомолога фосфатазы и тензина (PTEN). В линиях BC антагонисты EP2/EP4 и целекоксиб эффективно ингибировали жизнеспособность и миграцию клеток, а также повышали экспрессию PTEN (KASHIWAGI, Eiji, et al. British journal of cancer, 2018, vol. 118, no 2, p. 213.)

Известно, что активация рецептора S1P3 в метастатических клетках рака молочной железы увеличивает миграцию и инвазию за счет индукции активации PGE2 и EP2/EP4. (FILIPENKO, Iuliia, et al. Biochimica et biophysica acta (BBA)-molecular and cell biology of lipids, 2016, vol. 1861, no 11, p. 1840-1851).

Также известно, что рак простаты человека связан со сверхэкспрессией EP4 и EP2 и снижением экспрессии EP3 (HUANG, Hosea FS, et al. Significance of divergent expression of prostaglandin EP4 and EP3 receptors in human prostate cancer. Molecular Cancer Research, 2013, p. molcanres. 0464.2012). Аналогичным образом, другое исследование показало, что простагландин E2 регулирует ангиогенез опухоли при раке простаты посредством E простаноид 2 (EP2)-опосредованных и EP4-опосредованных путей. (JAIN, Shalini, et al. Cancer Research, 2008, vol. 68, no 19, p. 7750-7759).

В других исследованиях упоминается, что PGE2 увеличивает инвазию клеток SN12C через сигнальный путь, который охватывает EP2 и EP4, способствуя инвазии клеток карциномы почек. (LI, Zhenyu, et al. PGE2 promotes renal carcinoma cell invasion through activated RalA. Oncogene, 2013, vol. 32, no 11, p. 1408) и (LI, Zhenyu, et al. Oncogene, 2013, vol. 32, no 11, p. 1408).

Агонисты рецепторов PGE2 (EP2 и EP4) способствуют миграции клеток меланомы, в то время как антагонисты рецептора PGE2 подавляют миграционную способность клеток меланомы, очень агрессивной формы рака кожи. (VAID, Mudit, et al. American journal of cancer research, 2015, vol. 5, no 11, p. 3325).

Кроме того, было доказано, что ингибирование EP2 и EP4 показывает, что PGE2 индуцирует экспрессию белка COX-2 через рецепторы EP2 и EP4 в раковых клетках толстой кишки LoVo. (HSU, Hsi-Hsien, et al. International journal of molecular sciences, 2017, vol. 18, no 6, p. 1132).

Другие исследования показали, что ингибирование EP2/EP4 снижает рост и продолжительность существования очагов эндометриоза; снижает ангиогенез и иннервацию очагов эндометриоза; подавляет провоспалительное состояние нейронов дорсальных корешковых ганглиев, уменьшая тазовую боль; уменьшает провоспалительную, эстроген-доминантную и устойчивую к прогестерону молекулярную среду эндометрия и поражения эндометриоза; и восстанавливает функциональную восприимчивость эндометрия с помощью нескольких механизмов (AROSH, Joe A., et al. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2015, vol. 112, no 31, p. 9716-9721) (Banu, S.K.; Lee, J.; Speights, V.O., Jr.; Starzinski-Powitz, A.; Arosh, J.A. Molecular Endocrinology 2009, 23, 1291-1305) и были идентифицированы новые селективные антагонисты EP4 для лечения эндометриоза (BÄURLE, Stefan, et al. Identification of a Benzimidazolecarboxylic Acid Derivative (BAY 1316957) as a Potent and Selective Human Prostaglandin E2 Receptor Subtype 4 (hEP4-R) Antagonist for the Treatment of Endometriosis. Journal of Medicinal Chemistry, 2019).

EP2 и EP4 в иммунном ответе.

В опухолях разных образований все четыре рецептора имеют значение, но экспрессия рецепторов EP2 и EP4 гораздо более доминирует на иммунных клетках, чем на тканевых резидентных клетках.

PGE2-индуцированная передача сигнала рецептора EP2 также играет важную роль в подавлении противоопухолевого иммунного ответа. Действительно, большинство иммуномодулирующих эффектов PGE2 на иммунные клетки происходит в результате передачи сигнала через рецепторы EP2 и EP4 (KALINSKI, Pawel. The Journal of Immunology, 2012, vol. 188, no 1, p. 21-28.). Вероятно, это связано с тем, что передача сигнала через оба этих рецептора передается одним и тем же стимулирующим белком Gas, и при активации приводит к увеличению внутриклеточной концентрации цАМФ. Было показано, что это увеличение цАМФ отвечает за ингибирование Т-хелперных (ТН)1 клеток и связанное с этим снижение IL-2 и IFN $\gamma$ , что важно, учитывая, что CD4+ ТН-клетки представляют собой ключевое эффекторное звено адаптивной иммунной системы, необходимой для борьбы против рака. (O'CALLAGHAN, G.; HOUSTON, A. British journal of pharmacology, 2015, vol. 172, no 22, p. 52).

PGE2 также ингибирует, в опосредованном рецепторами EP2 и EP4 режиме, активность NK-клеток и цитотоксических Т-клеток (CTL) (HOLT, Dawn, et al. Journal of immunotherapy, 2012, vol. 35, no 2, p. 179.) двух типов клеток, которые также могут составлять часть противоопухолевого иммунного ответа. Кроме того, прямое подавление активности иммунных клеток, передача сигналов через рецепторы EP2 и EP4 способствует развитию Трег-клеток. Клетки Трег являются мощными ингибиторами иммунной системы, подавляя активность множества иммунных клеток, включая дендритные клетки (DC) (NARENDRA, Bodduluru Lakshmi, et al. Inflammation Research, 2013, vol. 62, no 9, p. 823-834.). DC играют центральную роль в инициации опухолеспецифического иммунного ответа, при этом присутствие DC в опу-

хотя коррелирует с улучшенным прогнозом. Передача сигнала через рецепторы EP2 (и EP4) не только блокировала активность DC через индукцию клеток Treg, но также блокировала их генерацию из моноцитов, что вместо этого приводило к развитию иммуносупрессивных MDSC из моноцитов (DE KEIJZER, Sandra, et al. International journal of molecular sciences, 2013, vol. 14, no 4, p. 6542-6555.).

Активация сигнальных путей PGE2/EP2 и PGE2/EP4 положительно регулирует уровень PD-1 в инфильтрирующих CD8+ Т-клетках у пациентов с раком легкого. (WANG, Jinhong, et al. Oncology letters, 2018, vol. 15, no 1, p. 552-558).

Другое исследование продемонстрировало, что PGE2, продуцируемый клетками рака щитовидной железы, подавляет цитолитическую активность NK-клеток путем ингибирования экспрессии NK-активирующих рецепторов через рецепторы EP2 и EP4 на NK-клетках. (PARK, Arum, et al. Frontiers in immunology, 2018, vol. 9).

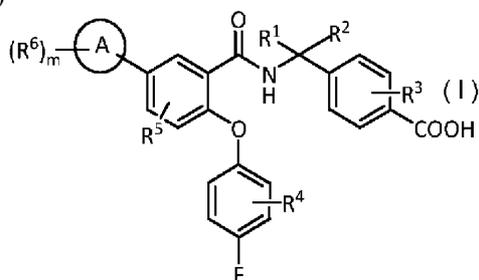
С другой стороны, было показано, что специфическая блокада EP4 с помощью E7046, антагониста EP4, реверсировала PGE2-индуцированную миелоид-опосредованную иммуносупрессию, и что E7046 в сочетании с E7777, белком слияния IL-2-дифтерийного токсина, который преимущественно убивает Treg, синергетически ослабевает как миелоидную, так и Treg-производную иммуносупрессию в ТМЕ, чтобы способствовать устойчивым противоопухолевым иммунным ответам, обеспечивая комбинированную терапию, которая может принести пользу онкологическим пациентам с опухолями, обогащенными миелоидными и Treg-клетками синергически ослабил как миелоидную, так и Treg-производную иммуносупрессию в ТМЕ, чтобы способствовать прочным противоопухолевым иммунным реакциям, обеспечивая комбинированную терапию, которая может принести пользу онкологическим больным с опухолями, обогащенными миелоидными и Treg-клетками (ALBU, Diana I., et al. Oncoimmunology, 2017, vol. 6, no 8, p. e1338239).

Следовательно, проблема, которая должна быть решена настоящим изобретением, заключается в обеспечении соединений в качестве модуляторов рецепторов EP4 и/или EP2 простагландина E2 (PGE2).

Авторы настоящего изобретения открыли новые производные N-бензил-2-феноксibenзамида, удобные для использования в качестве мощных модуляторов рецепторов EP4 и/или EP2 PGE2. Следовательно, соединения могут быть полезны для лечения заболеваний или состояний, опосредованных модуляцией рецепторов EP4 и/или EP2, таких как рак, боль, такая как острая и хроническая боль, воспаление, такое как остеоартрит, ревматоидный артрит, нейродегенеративные заболевания, эндометриоз и заболевания почек.

### Сущность изобретения

В первом аспекте (аспект 1) настоящее изобретение относится к новым производным N-бензил-2-феноксibenзамида формулы (I)



где А представляет группу, выбранную из фенила и пяти- или шестичленного гетероарила с одним, двумя или тремя гетероатомами, выбранными из N, S и O;

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо представляют собой группу, выбранную из атома водорода, атома галогена и C<sub>1-3</sub>-алкила, или R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C<sub>3-4</sub>-циклоалкильную группу;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и каждый R<sup>6</sup> независимо представляют собой группу, выбранную из атома водорода, атома галогена, цианогруппы, линейной или разветвленной C<sub>1-3</sub>-галогеналкильной группы, линейного или разветвленного C<sub>1-3</sub>-алкила, C<sub>3-4</sub>-циклоалкила, линейного или разветвленного C<sub>1-3</sub>-алкокси и пиридинной группы;

m представляет собой целое число от 1 до 5; и их фармацевтически приемлемым солям.

Другими аспектами настоящего изобретения являются следующие.

Аспект 2). Способы получения соединений аспекта 1.

Аспект 3). Фармацевтические композиции, включающие терапевтически эффективное количество соединения аспекта 1.

Аспект 4). Фармацевтические композиции согласно аспекту 3, дополнительно включающие терапевтически эффективное количество химиотерапевтических средств, противовоспалительных средств, стероидов, иммунотерапевтических средств и других средств, таких как терапевтические антитела.

Аспект 5). Соединения аспекта 1 для применения при лечении заболеваний, которые могут быть

улучшены путем модуляции рецепторов EP4 и/или EP2 простагландина E2 (PGE2).

Заболевания, которые можно облегчить путем модуляции рецепторов EP4 и/или EP2, могут быть выбраны из группы, состоящей из рака, боли, воспаления, нейродегенеративных заболеваний и заболеваний почек. Рак предпочтительно выбран из рака толстой кишки, рака желудка, рака предстательной железы, рака легкого, гепатоцеллюлярной карциномы, рака почек и рака молочной железы.

Аспект 6). Применение соединений по аспекту 1 или фармацевтических композиций по аспекту 3 или 4 в получении лекарственного средства для лечения заболеваний, которые можно облегчить путем модуляции рецепторов EP4 и/или EP2.

Аспект 7). Способы лечения или профилактики заболеваний, которые могут быть облегчены путем модуляции рецепторов EP4 и/или EP2 путем введения соединений аспекта 1 или фармацевтических композиций аспекта 3 или 4 субъекту, нуждающемуся в указанном лечении.

Аспект 8). комбинированные продукты, включающие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько терапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из химиотерапевтических средств, противовоспалительных средств, стероидов, иммунодепрессантов, терапевтических антител, которые могут использоваться в комбинации с соединениями по настоящей заявке для лечения заболеваний, расстройств или состояний, связанных с модуляцией рецепторов EP4 и/или EP2 простагландина E2. Один или несколько дополнительных фармацевтических средств можно вводить пациенту одновременно или последовательно.

Примеры химиотерапевтических средств включают ингибиторы протеасом (например, бортезомиб), химиотерапевтические средства для лечения рака ЦНС, включая темозоломид, карбоплатин, кармустин (BCNU), цисплатин, циклофосфамид, этопозид, иринотекан, ломустин (CCNU), метотрексат, прокарбазин, винкристин и другие химиотерапевтические средства, такие как талидомид, ревлимид, и средства, повреждающие ДНК, такие как мелфалан, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, этопозид, кармустин и тому подобное.

Примеры противовоспалительных соединений включают аспирин, салицилаты холина, целекоксиб, диклофенак калия, диклофенак натрия, диклофенак натрия с мизопростолом, дифлунизал, этодолак, фенопрофен, флурбипрофен, ибупрофен, кетопрофен, меклофенамат натрия, мефенамовую кислоту, набуметон, напроксен, напроксен натрий, оксапрозин, пироксикан, рофекоксиб, сальсалат, салицилат натрия, сулиндак, толметин натрия, валдекоксиб и тому подобное.

Примеры стероидов включают кортикостероиды, такие как кортизон, дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизолон, преднизон и тому подобное.

Примеры иммунодепрессантов включают азатиоприн, хлорамбуцил, циклофосфамид, циклоспорин, даклизумаб, инфликсимаб, метотрексат, такролимус и тому подобное.

Примеры терапевтических антител для использования в комбинированной терапии включают, но не ограничиваются ими, трастузумаб (например, анти-HER2), ранибизумаб (например, анти-VEGF-A), бевацизумаб (например, анти-VEGF), панитумумаб (например, анти-EGFR), цетуксимаб. (например, анти-EGFR), ритуксан (анти-CD20) и антитела, направленные на с-MET.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к комбинированному продукту, включающему соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько иммунотерапевтических средств, полезных для лечения рака, выбранного из рака толстой кишки, рака желудка, рака предстательной железы, рака легкого, и рака молочной железы.

В предпочтительном варианте осуществления, комбинированный продукт включает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько иммунотерапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из антител против CTLA4, выбранных из ипилимумаба и тремелиумаба, антител против PD1, таких как ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, пидилизумаб, спартализумаб, MEDI0680, REGN2810 и AMP-224, антител против PDL1, такие как атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб и MDX-1105, и моноклонального антитела, нацеленного на гликолипид GD2, как динутуксимаб. Компоненты комбинированного продукта находятся в одной лекарственной форме или в отдельных лекарственных формах.

Соответственно, производные настоящего изобретения и фармацевтически приемлемые соли и фармацевтические композиции, включающие такие соединения и/или их соли, могут быть использованы в способе лечения патологических состояний или заболеваний человеческого организма, который включает введение субъекту, нуждающемуся в указанном лечении, эффективного количества производных N-бензил-2-феноксипензамида по изобретению или их фармацевтически приемлемых солей.

Как было сказано ранее, производные N-бензил-2-феноксипензамида по настоящему изобретению полезны при лечении или профилактике заболеваний, которые, как известно, могут улучшаться при лечении модуляторами рецепторов EP4 и/или EP2 простагландина E2. Такие заболевания выбраны из группы, состоящей из рака, такого как рак желудка, колоректальный рак, рак предстательной железы, рак легкого, гепатоцеллюлярная карцинома, рак почек и рак молочной железы, боли, воспаления, нейродегенеративных заболеваний и заболеваний почек.

Используемый в настоящем документе термин атом галогена включает атом хлора, фтора, брома или йода, предпочтительно атом фтора, хлора или брома, более предпочтительно атом фтора или хлора.

Термин галоген при использовании в качестве префикса имеет то же значение.

Используемый в настоящем документе термин  $C_{1-3}$ галогеналкил используется для обозначения  $C_{1-3}$ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогенами, предпочтительно одним, двумя или тремя атомами галогена. Предпочтительно атомы галогены выбраны из группы, состоящей из атомов фтора или хлора, более предпочтительно атомов фтора. В предпочтительном варианте осуществления, галогеналкильные группы представляют собой  $C_{1-3}$ алкил, замещенный тремя атомами фтора (трифторметильная группа).

Используемый в настоящем документе термин  $C_{1-3}$ алкил используется для обозначения линейных или разветвленных углеводородных радикалов ( $C_nH_{2n+1}$ ), имеющих от 1 до 3 атомов углерода. Примеры включают метиловый, этильный, *n*-пропильный, изопропильный радикалы.

Используемый в настоящем документе термин  $C_n-C_m$ -циклоалкил охватывает углеводородные моноциклические группы, имеющие от *n* до *m* атомов углерода, например от 3 до 6 или от 3 до 4 атомов углерода. Такие циклоалкильные группы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Используемый в настоящем документе термин  $C_{1-3}$ алкокси используется для обозначения радикалов, которые содержат линейную или разветвленную  $C_{1-3}$  алкильную группу, связанную с атомом кислорода ( $C_nH_{2n+1}-O-$ ). Предпочтительный алкоксильный радикал представляет собой метокси.

Используемый в настоящем документе термин  $C_{3-4}$ циклоалкокси используется для обозначения радикалов, содержащих  $C_{3-4}$  циклоалкильные группы, связанные с атомом кислорода.

Используемые в настоящем документе термины пяти-шестичленный гетероарил используется для обозначения гетероароматического кольца, содержащего углерод, водород и один или несколько, предпочтительно один, два или три гетероатома, выбранных из N, O и S, как части кольца, такого как фуран, пиридин, пиримидин, пиазин, пиррол, имидазол, пиазол, оксазол, тиазол и тиофен, предпочтительно фуран, пиридин, пиазин, пиррол, имидазол, пиазол, оксазол, тиазол и тиофен. Указанные группы необязательно могут быть замещены одним или несколькими заместителями в соответствии с тем, что было определено в каждом случае. Предпочтительными радикалами являются необязательно замещенный пиридинил, пиримидинил. Когда гетероарильный радикал несет два или несколько заместителей, заместители могут быть одинаковыми или различными.

Как используется в настоящем документе некоторые из атомов, радикалов, цепей или циклов, присутствующих в общих структурах изобретения, являются "необязательно замещенными". Это означает, что эти атомы, радикалы, цепи или циклы могут быть незамещенными или замещенными в любом положении одним или несколькими, например 1, 2, 3 или 4 заместителями, так, что атомы водорода, связанные с незамещенными атомами, радикалами, цепями или циклами, заменены химически приемлемыми атомами, радикалами, цепями или циклами. Когда присутствуют два или несколько заместителей, каждый заместитель может быть одинаковым или разным.

Используемый в настоящем документе термин фармацевтически приемлемая соль используется для обозначения солей с фармацевтически приемлемым основанием. Фармацевтически приемлемые основания включают гидроксиды щелочных металлов (например, натрия или калия), щелочноземельных металлов (например, кальция или магния) и органические основания, например алкиламины, арилалкиламины и гетероциклические амины.

Термин "модулятор" относится к молекуле, которая блокирует или иным образом препятствует конкретной биологической активности рецептора.

Термин "K<sub>i</sub>", используемый в настоящем документе, относится к концентрации, вызывающей полумаксимальное ингибирование контрольного специфического связывания. Значения K<sub>i</sub> можно оценить по IC<sub>50</sub>, концентрации радиолиганда в анализе, и аффинности радиолиганда к рецептору. Значения IC<sub>50</sub> можно оценить по соответствующей кривой доза-ответ, более точно, значения IC<sub>50</sub> можно определить с помощью анализа методом нелинейной регрессии.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения в соединениях формулы (I), R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо выбраны из атома водорода и  $C_{1-3}$ алкила, или R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют  $C_{3-4}$  циклоалкильную группу; R<sup>3</sup> выбран из атома водорода и атома галогена; и R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляют собой атомы водорода.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения в соединениях формулы (I), R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляют собой атомы водорода.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения в соединениях формулы (I), A выбрана из группы, состоящей из фенила, пиридинила, пиазолила, пиримидинила, тиофенила и фуранила, предпочтительно выбрана из группы, состоящей из фенила, пиридинила, пиазолила, пиримидинила и тиофенила; более предпочтительно выбрана из группы, состоящей из фенила, пиридинила, пиримидинила и тиофенила; еще более предпочтительно выбрана из группы, состоящей из фенила, пиридинила и тиофенила.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения A представляет собой фенильную группу.

В предпочтительном варианте осуществления каждый R<sup>6</sup> независимо представляет собой группу,

выбранную из:

- a) атома водорода,
- b) атома галогена,
- c) цианогруппы,
- d) карбамоил (-CONH<sub>2</sub>) группы и
- d) линейной или разветвленной C<sub>1-3</sub> галогеналкильной группы.

В конкретном варианте осуществления каждый R<sup>6</sup> независимо представляет собой группу, выбранную из:

- a) атома водорода,
- b) атома фтора,
- c) атома хлора,
- c) цианогруппы,
- d) карбамоил (-CONH<sub>2</sub>) группы и
- d) трифторметильной группы.

В более предпочтительном варианте осуществления А представляет собой фенильную группу и каждый R<sup>6</sup> независимо представляет собой группу, выбранную из фтора, трифторметила и цианогруппы и m представляет собой целое число от 1 до 4.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения А представляет собой пяти- или шестичленное гетероарильное кольцо с одним или двумя атомами N в составе кольца. В предпочтительном варианте осуществления А представляет группу, выбранную из пиридинной или тиофеновой группы, каждый R<sup>6</sup> независимо представляет собой группу, выбранную из фтора, трифторметила и цианогруппы и m представляет собой целое число от одного до четырех.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляют собой атомы водорода, А представляет собой фенильную группу и каждый R<sup>6</sup> независимо представляет собой группу, выбранную из фтора или трифторметильных групп, и m представляет собой целое число от одного до пяти.

Согласно другому варианту осуществления m представляет собой целое число от 1 до 4, предпочтительно m представляет собой целое число от 1 до 2.

Согласно другому варианту осуществления, А представляет собой группу, выбранную из фенила, пиридинила, пиримидинила, тиофенила, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> представляют собой атомы водорода, каждый R<sup>6</sup> независимо представляет собой группу, выбранную из атома водорода, фтора, хлора, цианогруппы, трифторметила и пиридинной группы, и m представляет собой целое число от 1 до 2.

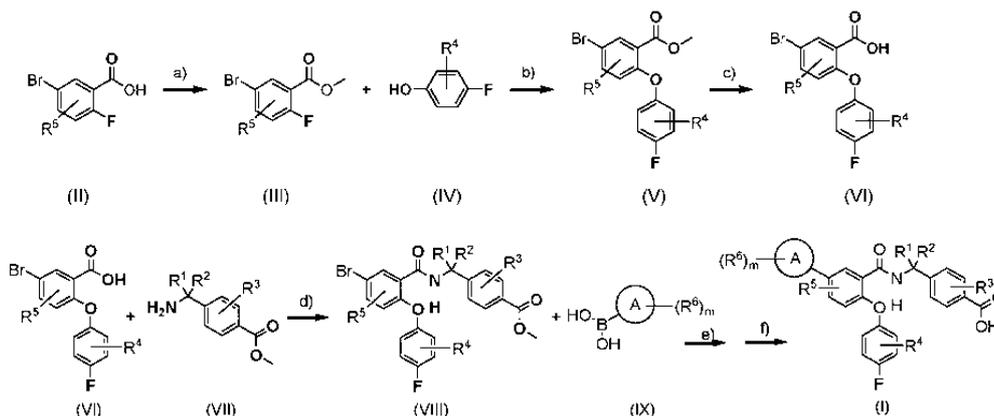
Конкретные индивидуальные соединения по настоящему изобретению включают 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(пиридин-4-ил)бензамидо)метил)бензойную кислоту, 4-((4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойную кислоту, 4-((4'-хлор-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойную кислоту, 4-((4'-фтор-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойную кислоту, 4-((3'-фтор-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойную кислоту, 4-((2'-фтор-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойную кислоту, 4-((4'-циано-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойную кислоту, 4-((3'-циано-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойную кислоту, 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(3-фторпиридин-4-ил))бензамидо)метил)бензойную кислоту, 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(пиридин-3-ил)бензамидо)метил)бензойную кислоту, 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(3-хлорпиридин-4-ил)бензамидо)метил)бензойную кислоту, 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(пиримидин-5-ил)бензамидо)метил)бензойную кислоту, 4-((3',4'-дифтор-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойную кислоту, 4-((4-(4-фторфенокси)-4'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойную кислоту, 4-((4-(4-фторфенокси)-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойную кислоту, 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(пиридин-2-ил)бензамидо)метил)бензойную кислоту, 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(пиримидин-4-ил)бензамидо)метил)бензойную кислоту, 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(тиофен-2-ил)бензамидо)метил)бензойную кислоту, 4-((3',5'-дифтор-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойную кислоту, 4-((3'-хлор-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойную кислоту, 4-((3'-фтор-4-(4-фторфенокси)-5'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойную кислоту,

4-((3'-карбамоил-5'-хлор-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-илкарбоксамидо)метил)бензойную кислоту,

- 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(1Н-пиразол-4-ил)бензамидо)метил)бензойную кислоту,
- 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил))бензамидо)метил)бензойную кислоту,
- 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил))бензамидо)метил)бензойную кислоту,
- 4-((4-(4-фторфенокси)-3'-(пиридин-4-ил))-[1,1'-бифенил]-3-илкарбоксамидо)метил)бензойную кислоту,
- 4-((5-(5-карбамоилфуран-2-ил))-2-(4-фторфенокси)бензамидо)метил)бензойную кислоту,

3-фтор-4-((4-(4-фторфенокси)-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-илкарбоксамидо)метил)бензойную кислоту,  
 (R)-4-(1-(4-(4-фторфенокси)-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)этил)бензойную кислоту,  
 4-(1-(4-(4-фторфенокси)-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)циклопропил)бензойную кислоту,  
 4-((3'-фтор-5'-циано-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойную кислоту,  
 4-((3'-хлор-5'-циано-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойную кислоту.  
 Соединения настоящего изобретения могут быть получены с использованием процедур, описанных ниже. Для облегчения описания процедур были использованы конкретные примеры, но они никоим образом не ограничивают объем настоящего изобретения.

Схема 1



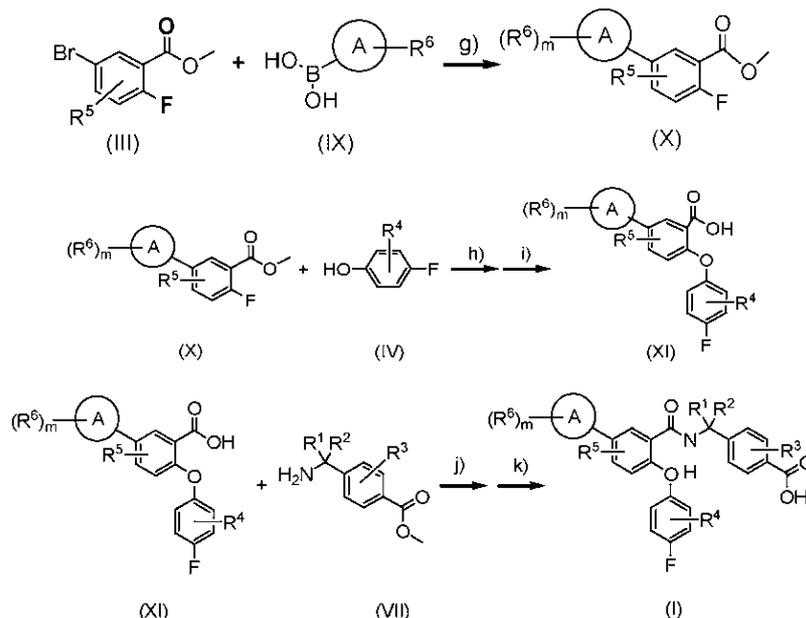
Реагенты и условия: (a) MeOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 70°C; b) NaH, DMF, 120°C, в течение ночи; c) NaOH, MeOH/H<sub>2</sub>O, комнатная температура, 3h; d) HATU, DIPEA, DCM, комнатная температура, в течение ночи; e) [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладий(II), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, диоксан/H<sub>2</sub>O, 100°C, в течение ночи; f) NaOH, MeOH/H<sub>2</sub>O, комнатная температура, в течение ночи.

Соединения формулы (I) могут быть получены путем синтеза, описанным в схеме 1.

Начиная с производного 5-бром-2-фторбензойной кислоты формулы (II), реакция с метанолом приводит к образованию сложного эфира (III), который, в свою очередь, взаимодействует с производными фенола формулы (IV) с получением соединений формулы (V).

Гидролиз в основных водных условиях соединений формулы (V) дает промежуточные соединения формулы (VI), которые взаимодействуют с амином формулы (VII) в присутствии связующего агента, такого как HATU, приводя к соединению формулы (VIII). Арилбромиды формулы (VIII) могут быть превращены в соединения формулы (I) путем взаимодействия с бороновыми кислотами или сложными эфирами боронатов в палладий-катализируемых условиях, с последующим гидролизом в основных водных условиях.

Схема 2



Реагенты и условия: g) [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, диоксан/H<sub>2</sub>O, 100°C, в течение ночи; h) NaNH, DMF, 120°C, в течение ночи; i) NaOH, MeOH/H<sub>2</sub>O, комнатная температура, в течение ночи; j) HATU, DIPEA, DCM, комнатная температура, в течение ночи; k) NaOH, MeOH/H<sub>2</sub>O, комнатная температура, в течение ночи.

Альтернативный путь к соединениям формулы (I) показан на схеме 2. Арилбромиды формулы (III) вступают в реакцию с бороновыми кислотами, сложными эфирами боронатов, цинковым реагентом или трибутилстаннановыми реагентами в присутствии палладиевого катализатора с получением промежуточных соединений формулы (X).

Используя реакции, аналогичные описанным на схеме 1, соединения формулы (X) взаимодействуют с фенолом (IV) с образованием после гидролиза в основных водных условиях промежуточные соединения формулы (XI), которые взаимодействуют с аминами формулы (VII) в присутствии связующего агента, такого как HATU, с получением после гидролиза в основных водных условиях соответствующих соединений формулы (I).

Синтез соединений изобретения проиллюстрирован следующими примерами, включая получение промежуточных соединений, которые никоим образом не ограничивают объем изобретения.

Сокращения.

В настоящей заявке используются следующие сокращения с соответствующими определениями:

комн. темп.: комнатная температура,

HATU: N-[(диметиламино)-1H-1,2,3-триазоло-[4,5-b]пиридин-1-ил)метил]-N-метилметанаминий гексафторфосфат N-оксид,

DIPEA: N,N-диизопропилэтиламин,

DMF: диметилформамид,

DCM: дихлорметан,

THF: тетрагидрофуран,

DMSO: диметилсульфоксид.

Фармакологическая активность.

Результаты.

Соединения по настоящему изобретению были проанализированы на связывание с человеческими рецепторами EP1, EP2, EP3 и EP4 и были протестированы при нескольких концентрациях для определения IC<sub>50</sub>.

Конкурентное связывание в рецепторе EP1 человека.

Эксперименты по конкурентному связыванию рецептора простагландина EP1 проводили в полипропиленовом 96-луночном микропланшете со связывающим буфером (Mes 10 mM, EDTA 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, pH 6,0). В каждой лунке инкубировали 10 мкг мембран из линии клеток НЕК-EP1 и получали в лаборатории авторов изобретения (Lot: A003/19-10-2011, концентрация белка = 1756 мкг/мл), 3 нМ [3H]-Простагландин E2 (169,8 Ки/ммоль, 0,1 мКи/мл, Perkin Elmer NET428250UC) и исследуемые соединения и стандартные. Неспецифическое связывание определяли в присутствии 10 мкМ PGE2 (Cayman 14010). Реакционную смесь (общий объем: 250 мкл/лунку) инкубировали при 25°C в течение 60 мин, 200 мкл переносили в 96-луночный планшет GF/C (Millipore, Мадрид, Испания), затем фильтровали и четыре раза промывали 250 мкл промывочного буфера (Mes 10 mM, EDTA 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, pH 6,0), перед

измерением в бета-сцинтилляционном счетчике микропланшета (Microbeta Trilux, PerkinElmer, Madrid, Spain) (Abramovitz et al., Biochim Biophys Acta 2000; 1483:285-293).

Конкурентное связывание в рецепторе EP2 человека.

Эксперименты по конкурентному связыванию рецептора простагландина EP2 проводили в полипропиленовом 96-луночном микропланшете со связывающим буфером (Hepes 50 мМ, CaCl<sub>2</sub> 1 мМ, MgCl<sub>2</sub> 5 мМ, pH 7,4). В каждой лунке инкубировали 10 мкг мембран из линии клеток EP2 (Millipore HTS185M, концентрация белка=2000 мкг/мл), 7,5 нМ [3H]-простагландина E2 (169,8 Ки/ммоль, 0,1 мКи/мл, Perkin Elmer NET428250UC) и исследуемые соединения и стандартные. Неспецифическое связывание определяли в присутствии 200 мкМ PGE2 (Сауман 14010). Реакционную смесь (общий объем: 250 мкл/лунку) инкубировали при 25°C в течение 90 мин, 200 мкл переносили в 96-луночный планшет GF/C (Millipore, Madrid, Spain), затем фильтровали и четыре раза промывали 250 мкл промывочного буфера (Hepes 50 мМ, NaCl 500 мМ, pH 7,4), перед измерением в бета-сцинтилляционном счетчике микропланшета (Microbeta Trilux, PerkinElmer, Madrid, Spain). (Wilson et al., Br J Pharmacol 2006; 148:326-339).

Конкурентное связывание в рецепторе EP3 человека.

Эксперименты по конкурентному связыванию рецептора простагландина EP3 проводили в 96-луночном планшете GF/C multiscreen (Millipore, Madrid, Spain), предварительно обработанном связывающим буфером (Tris-HCl 50 мМ, MgCl<sub>2</sub> 10 мМ, EDTA 1 мМ, pH 7,4). В каждой лунке инкубировали 5 мкг мембран из клеточной линии (Millipore; HTS092M, концентрация белка=2000 мкг/мл), 1,5 нМ [3H]-Простагландина E2 (169,8 Ки/ммоль, 0,1 мКи/мл, Perkin Elmer NET428250UC) и исследуемые соединения и стандартные. Неспецифическое связывание определяли в присутствии 200 мкМ PGE2 (Сауман 14010). Реакционную смесь (общий объем: 250 мкл/лунку) инкубировали при 25°C в течение 90 мин, 200 мкл переносили в 96-луночный планшет GF/C (Millipore, Madrid, Spain), затем фильтровали и четыре раза промывали 250 мкл промывочного буфера (Tris-HCl 50 мМ, pH 7,4), перед измерением в бета-сцинтилляционном счетчике микропланшета (Microbeta Trilux, PerkinElmer, Madrid, Spain) (Audoly et al., Mol Pharmacol 1997; 51:61-68).

Конкурентное связывание в рецепторе EP4 человека.

Эксперименты по конкурентному связыванию рецептора простагландина EP4 проводили в 96-луночном планшете GF/B multiscreen (Millipore, Madrid, Spain), предварительно обработанном связывающим буфером (Mes 25 мМ, EDTA 1 мМ, MgCl<sub>2</sub> 10 мМ, pH 6,0). В каждой лунке инкубировали 35 мкг мембран из клеточной линии НЕК-EP4 и получали в лаборатории авторов изобретения (Lot: A003/27-04-2011, концентрация белка=2803 мкг/мл), 1 нМ [3H]-простагландина E2 (169,8 Ки/ммоль, 0,1 мКи/мл, Perkin Elmer NET428250UC) и исследуемые соединения и стандартные. Неспецифическое связывание определяли в присутствии 10 мкМ PGE2 (Сауман 14010). Реакционную смесь (общий объем: 250 мкл/лунку) инкубировали при 25°C в течение 120 мин, 200 мкл переносили в 96-луночный планшет GF/B (Millipore, Madrid, Spain), затем фильтровали и шесть раз промывали 250 мкл промывочного буфера (Mes 25 мМ, BSA 0,01%, pH 6,0), перед измерением в бета-сцинтилляционном счетчике микропланшета (Microbeta Trilux, PerkinElmer, Madrid, Spain). (Abramovitz et al., Biochim Biophys Acta 2000; 1483:285-293).

Константы ингибирования (K<sub>i</sub>) рассчитывали по уравнению Ченга Пруссоффа

$$K_i = \frac{IC_{50}}{(1 + L/K_D)}$$

где L - концентрация радиолиганда в анализе и K<sub>D</sub> - аффинность радиолиганда к рецептору.

Для определения K<sub>D</sub> используется график Скэтчарда.

Соединения по настоящему изобретению не проявляют какой-либо значительной аффинности связывания с рецепторами EP1 и EP3.

В табл. 1 показаны значения K<sub>i</sub> некоторых соединений настоящего изобретения для рецепторов EP2 и EP4.

K<sub>i</sub> диапазоны: A < 0,1 мкМ; 0,1 мкМ ≤ B < 1 мкМ; 1 мкМ ≤ C < 10 мкМ, D ≥ 10 мкМ.

Таблица 1

Пример	Значения Кі	
	EP2	EP4
1	D	A
2	D	A
3	D	A
4	A	A
5	A	A
6	C	A
7	C	A
8	A	A
9	C	A
10	C	A

11	D	B
12	D	B
13	A	B
14	B	C
15	A	A
18	C	A
19	A	A
20	C	A
21	A	A
26	D	A
27	C	C
28	C	A
29	C	A
30	C	A
31	C	A
32	C	A

Как видно из результатов, описанных в табл. 1, соединения по настоящему изобретению эффективно связываются с рецепторами EP4 и/или EP2 простагландина E2.

Соединения по изобретению являются полезными для лечения или профилактики заболеваний, которые, как известно, восприимчивы к улучшению путем модуляции рецепторов EP4 и/или EP2. Такие заболевания выбраны из рака, боли, воспаления, нейродегенеративных заболеваний и заболеваний почек.

Таким образом, соединения по изобретению и их соли используются в получении лекарственного средства для лечения или профилактики заболеваний, которые, как известно, восприимчивы к улучшению путем модуляции рецепторов EP4 и/или EP2.

Соответственно, производные изобретения и их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения и/или их соли, могут быть использованы в способе лечения или профилактики заболеваний человеческого организма, которые, как известно, восприимчивы к улучшению путем модуляции рецепторов EP4 и/или EP2, причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении или профилактике, эффективного количества производных N-бензил-2-феноксibenзамида по изобретению или их фармацевтически приемлемых солей.

Под "эффективным количеством" или "терапевтически эффективным количеством" соединения, лекарственного средства или фармакологически активного средства подразумевается нетоксичное, но дос-

таточное количество соединения, лекарственного средства или средства для обеспечения желаемого эффекта. Количество, которое является "эффективным", будет варьироваться от субъекта к субъекту, в зависимости от возраста и общего состояния человека, конкретного активного средства или средств и тому подобное. Таким образом, не всегда возможно указать точное "эффективное количество". Однако подходящее "эффективное" количество в каждом отдельном случае может быть определено специалистом в данной области с использованием обычных экспериментов.

Одним из терапевтических применений соединений по настоящему изобретению является лечение пролиферативных заболеваний или расстройств, таких как рак. Рак выбран из рака толстой кишки, рака желудка, рака предстательной железы, рака легких, гепатоцеллюлярной карциномы, рака почек и рака молочной железы.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, которые содержат в качестве активного ингредиента по меньшей мере производные N-бензил-2-феноксibenзамида формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль в сочетании с другими терапевтическими средствами и фармацевтически приемлемый эксципиент, такой как носитель или разбавитель. Активный ингредиент может составлять от 0,001 до 99 мас.%, предпочтительно от 0,01 до 90 мас.% композиции, в зависимости от природы лекарственного средства и от того, следует ли проводить дополнительное разбавление перед применением. Предпочтительно композиции получают в форме, подходящей для перорального, местного, назального, ректального, чрескожного или инъекционного введения.

Фармацевтически приемлемые эксципиенты, которые смешивают с активным соединением или солями такого соединения для образования композиций по настоящему изобретению, сами по себе хорошо известны, и фактически используемые эксципиенты зависят, среди прочего, от предполагаемого способа введения композиций.

Композиции по настоящему изобретению предпочтительно адаптированы для инъекций и перорального введения. В этом случае композиции для перорального введения могут иметь форму таблеток, таблеток ретард, сублингвальных таблеток, капсул, аэрозолей для ингаляций, растворов для ингаляций, ингаляций сухого порошка или жидких препаратов, таких как смеси, эликсиры, сиропы или суспензии, все содержащие соединение по изобретению; такие препараты могут быть получены способами, хорошо известными в данной области.

Разбавители, которые можно использовать при получении композиций, включают те жидкие и твердые разбавители, которые совместимы с активным ингредиентом, вместе с красителями или ароматизаторами, если желательно. Таблетки или капсулы могут обычно содержать от 2 до 500 мг активного ингредиента или эквивалентное количество его соли.

Жидкая композиция, адаптированная для перорального применения, может быть в форме растворов или суспензий. Растворы могут быть водными растворами растворимой соли или другого производного активного соединения в сочетании, например, с сахарозой для образования сиропа. Суспензии могут включать нерастворимое активное соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с водой, вместе с суспендирующим агентом или ароматизатором.

Композиции для парентеральной инъекции могут быть получены из растворимых солей, которые могут быть или не могут быть лиофилизированы и которые могут быть растворены в апиrogenной водной среде или другой подходящей жидкости для парентеральной инъекции.

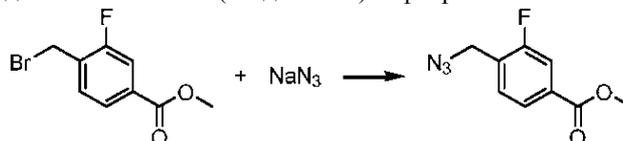
Эффективные дозы обычно находятся в диапазоне 2-2000 мг активного ингредиента в день. Суточная доза может вводиться одним или несколькими курсами лечения, предпочтительно от 1 до 4 раз в день.

Настоящее изобретение будет дополнительно проиллюстрировано следующими примерами. Следующие ниже данные приведены для иллюстрации и никоим образом не ограничивают объем изобретения.

### Примеры

Общее. Реагенты, растворители и исходные продукты приобретали из коммерческих источников. Термин "концентрация" относится к вакуумному испарению с использованием роторного испарителя Büchi. Когда указано, продукты реакции очищали "флэш-хроматографией" на силикагеле (40-63 мкм) с указанной системой растворителей. Спектроскопические данные измеряли на спектрометре Varian Mercury 400. Температуры плавления измеряли на приборе Büchi 535. ВЭЖХ-МС осуществляли на приборе Gilson, оборудованном поршневым насосом Gilson 321, вакуумным дегазатором Gilson 864, модулем впрыска Gilson 189, делителем 1/1000 Gilson, насосом Gilson 307, детектором Gilson 170 и детектором Thermoquest Fennigan aQa.

Промежуточное соединение. Метил 4-(азидометил)-3-фторбензоат



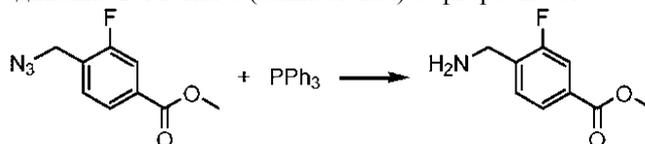
Раствор метил 4-(бромметил)-3-фторбензоата (100 мг, 1,0 экв.) и азиды натрия (29 мг, 1,2 экв.) в

DMF (1,0 мл) перемешивали при 80°C в течение 90 мин. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным соевым раствором (3 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенный органический раствор промывали водой (25 мл) и насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Требуемый азид получали в виде бледно-желтой жидкости (количественный), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=7,82 (дд, 1H), 7,74 (дд, 1H), 7,64 (т, 1H), 4,62 (с, 2H), 3,87 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,65 m/z 182,0 (MH<sup>+</sup>).

Промежуточное соединение 2. Метил 4-(аминометил)-3-фторбензоат

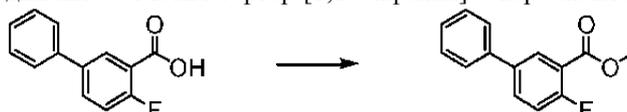


Раствор метил 4-(азидометил)-3-фторбензоата (110 мг, 1,0 экв.), трифенилфосфина (189 мг, 1,2 экв.) и воды (0,9 мл) в THF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали колоночной флэш-хроматографией (дихлорметан: метанол, 30:1) с получением метил 4-(аминометил)-3-фторбензоата в виде желтого воска (70 мг, 63,7% выход).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=7,78 (дд, 1H), 7,67 (т, 1H), 7,61 (дд, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,80 (с, 2H), 1,96 (с, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 1,63 m/z 184,1 (MH<sup>+</sup>).

Промежуточное соединение 3. Метил 4-фтор-[1,1'-бифенил]-3-карбоксилат



К раствору 4-фтор-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты (200,0 мг, 0,93 ммоль) в метаноле (1 мл) добавляли каталитическое количество H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Раствор разделяли между водой и этилацетатом и органический слой промывали насыщ. NaHCO<sub>3</sub> и насыщенным соевым раствором. Его сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 1 в виде масла (167,0 мг, 76,0%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=8,09 (дд, 1H), 7,96 (ддд, 1H), 7,68 (д, 2H), 7,46 (м, 2H), 3,89 (с, 3H).

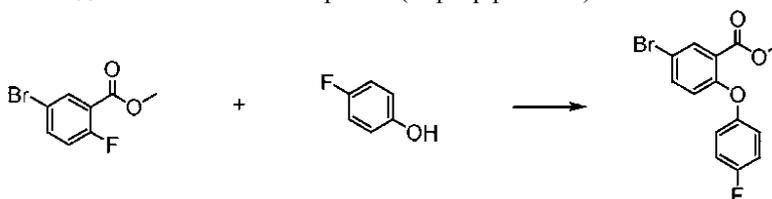
ВЭЖХ-МС: Rt 5,337 m/z 231,0 (MH<sup>+</sup>)

Следующее промежуточное соединение синтезировали с использованием процедуры, описанной для промежуточного соединения 3.

Промежуточное соединение 4. Метил 5-бром-2-фторбензоат.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=7,98 (дд, 1H), 7,87 (м, 1H), 7,37 (дд, 1H), 3,86 (с, 3H).

Промежуточное соединение 5. Метил 5-бром-2-(4-фторфенокси)бензоат



К перемешиваемому раствору 4-фторфенола (481,0 мг, 4,29 ммоль) и гидрида натрия (171,6 мг, 4,29 ммоль) в N,N-диметилформамиде добавляли раствор метил 5-бром-2-фторбензоата (1000 мг, 4,29 ммоль) в N,N-диметилформамиде. Раствор нагревали до 120°C и перемешивали в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (1028,3 мг, 73,7%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=7,95 (д, 1H), 7,75 (дд, 1H), 7,22 (м, 2H), 7,04 (м, 2H), 6,95 (д, 1H), 3,75 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 5,602 m/z 326,9 (MH<sup>+</sup>).

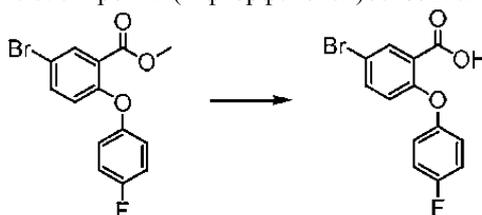
Следующее промежуточное соединение синтезировали с использованием процедуры, описанной для промежуточного соединения 5, и соответствующих сложных метиловых эфиров и 4-фторфенола.

Промежуточное соединение 6. Метил 4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксилат.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=8,07 (д, 1H), 7,88 (дд, 1H), 7,68 (д, 2H), 7,49 (т, 2H), 7,39 (т, 1H), 7,23 (т, 2H), 7,10 (с, 1H), 7,06 (м, 2H), 3,77 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 5,948 m/z 323,0 (MH<sup>+</sup>).

Промежуточное соединение 7. 5-Бром-2-(4-фторфенокси)бензойная кислота



К раствору метил 5-бром-2-(4-фторфенокси)бензоата (1101,3 мг, 3,39 ммоль) в метаноле (8 мл) и THF (8 мл) добавляли NaOH 2М (8,5 мл, 16,94 ммоль) и смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Раствор разбавляли водой (15 мл) и значение pH доводили до 4,0 добавлением HCl 1М. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл) и объединенный органический слой сушили сульфатом натрия и концентрировали с получением белого твердого вещества, которое промывали пентаном (823,5 мг, 78,1%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=13,24 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,21 (т, 2H), 7,01 (с, 2H), 6,94 (д, 1H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,087 m/z 312,9 (MH<sup>+</sup>).

Следующее промежуточное соединение синтезировали с использованием процедуры, описанной для промежуточного соединения 7, и соответствующих сложных метиловых эфиров.

Промежуточное соединение 8: 4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=13,04 (с, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,84 (дд, 1H), 7,68 (д, 2H), 7,48 (т, 2H), 7,39 (т, 1H), 7,22 (т, 2H), 7,04 (м, 3H).

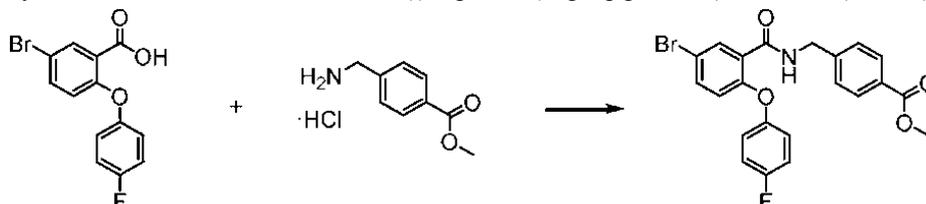
ВЭЖХ-МС: Rt 3,435 m/z 309,0 (MH<sup>+</sup>).

Промежуточное соединение 9. 4-(4-Фторфенокси)-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=13,09 (с, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,95 (м, 4H), 7,72 (м, 2H), 7,23 (м, 2H), 7,05 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,20 m/z 377,0 (MH<sup>+</sup>).

Промежуточное соединение 10. Метил 4-((5-бром-2-(4-фторфенокси)бензамидо)метил)бензоат



К раствору 5-бром-2-(4-фторфенокси)бензойной кислоты (600 мг, 1,93 ммоль) в DCM анг. (15 мл) добавляли NATU (880,0 мг, 2,30 ммоль) и DIPEA (1,31 мл, 7,71 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 15 мин, добавляли метил 4-(аминометил)бензоата гидрохлорид (466,7 мг, 2,30 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. После добавления 20 мл H<sub>2</sub>O водную фазу экстрагировали DCM 3×20 мл. Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением белого твердого вещества (728,5 мг, 82,4%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=8,97 (т, 1H), 7,85 (д, 2H), 7,79 (д, 1H), 7,63 (дд, 1H), 7,38 (д, 2H), 7,24 (т, 2H), 7,11 (дд, 2H), 6,86 (д, 1H), 4,51 (д, 2H), 3,83 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 5,523 m/z 459,0 (MH<sup>+</sup>).

Следующее промежуточное соединение синтезировали с использованием процедуры, описанной для промежуточного соединения 10, и соответствующих химических реагентов или производных.

Промежуточное соединение 11. Метил (R)-4-(1-(5-бром-2-(4-фторфенокси)бензамидо)этил)бензоат.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=8,89 (д, 1H), 7,84 (д, 2H), 7,69 (д, 1H), 7,62 (дд, 1H), 7,45 (д, 2H), 7,22 (т, 2H), 7,07 (м, 2H), 6,89 (д, 1H), 5,08 (п, 1H), 3,83 (с, 3H), 1,38 (д, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,21 m/z 473,9 (MH<sup>+</sup>).

Промежуточное соединение 12. Метил 4-(1-(5-бром-2-(4-фторфенокси)бензамидо)циклопропил)бензоат.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=9,13 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,76 (д, 2H), 7,65 (дд, 1H), 7,24 (м, 4H), 7,08 (м, 2H), 6,95 (д, 1H), 3,82 (с, 3H), 1,28 (м, 2H), 1,21 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,18 m/z 485,9 (MH<sup>+</sup>).

Промежуточное соединение 13. Метил 4-((4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензоат.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=8,96 (т, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,86 (д, 2H), 7,76 (дд, 1H), 7,68 (д, 2H),

7,48 (т, 2H), 7,39 (м, 3H), 7,25 (т, 2H), 7,13 (м, 2H), 7,00 (д, 1H), 4,54 (д, 2H), 3,84 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 5,843 m/z 456,1 (MH<sup>+</sup>).

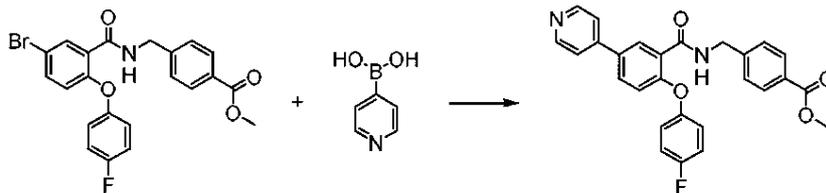
Промежуточное соединение 14. 4-((5-Бром-2-(4-фторфенокси)бензамидо)метил)бензойная кислота.

К раствору метил 4-((5-бром-2-(4-фторфенокси)бензамидо)метил)бензоата (200 мг, 1,0 экв.) в THF (2,0 мл) и метанола (2,0 мл) добавляли NaOH (2 М) (1,1 мл, 5,0 экв.) и смесь перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре. После разбавления водой (10 мл), смесь нейтрализовали водной HCl, фильтровали и промывали водой и пентаном с получением кислоты в виде белого твердого вещества (176 мг, 90,9% выход).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=12,88 (с, 1H), 8,98 (т, 1H), 7,82 (м, 3H), 7,63 (дд, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,12 (м, 2H), 6,86 (д, 1H), 4,49 (д, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 1,26 m/z 444,0 (MH<sup>+</sup>).

Промежуточное соединение 15. Метил 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(пиридин-4-ил)бензамидо)метил)бензоат



К раствору метил 4-((5-бром-2-(4-фторфенокси)бензамидо)метил)бензоата (70,0 мг, 0,15 ммоль) в диоксане, пиридин-4-бороновой кислоты (37,6 мг, 0,31 ммоль) [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (7,5 мг, 0,009 ммоль) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2М (0,23 мл, 0,46 ммоль). Смесь дегазировали N<sub>2</sub> и перемешивали при 100°C в течение ночи. Затем реакционную смесь фильтровали через целит и экстрагировали этилацетатом. Органическую фракцию промывали NaOH 1 М, насыщ. NaHCO<sub>3</sub> и насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали с использованием флэш-хроматографии (гексан:этилацетат 1:1). Удаление растворителя дало продукт в виде белого твердого вещества, которое промывали пентаном/диэтиловым эфиром (44,7 мг, 65,3%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=9,00 (т, 1H), 8,65 (д, 2H), 8,08 (д, 1H), 7,89 (м, 3H), 7,75 (д, 2H), 7,42 (д, 2H), 7,27 (м, 2H), 7,17 (м, 2H), 7,01 (д, 1H), 4,56 (д, 2H), 3,84 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 4,875 m/z 457,1 (MH<sup>+</sup>).

Следующие промежуточные соединения синтезировали с использованием процедуры, описанной для промежуточного соединения 15, с использованием соответствующих химических реагентов или производных.

Промежуточное соединение 16. Метил 4-((4'-хлор-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензоат.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=8,99 (т, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,85 (д, 2H), 7,74 (м, 3H), 7,51 (т, 2H), 7,39 (д, 2H), 7,25 (т, 2H), 7,12 (м, 2H), 6,99 (д, 1H), 4,53 (д, 2H), 3,83 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 6,203 m/z 490,1 (MH<sup>+</sup>).

Промежуточное соединение 17. Метил 4-((4'-фтор-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензоат.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=8,98 (с, 1H), 7,86 (м, 3H), 7,72 (с, 3H), 7,37 (м, 2H), 7,27 (м, 4H), 7,12 (с, 2H), 6,98 (д, 1H), 4,53 (д, 2H), 3,83 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 5,945 m/z 474,1 (MH<sup>+</sup>).

Промежуточное соединение 18. Метил 4-((3'-фтор-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензоат.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=8,99 (с, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,85 (д, 2H), 7,80 (дд, 1H), 7,53 (т, 3H), 7,40 (д, 2H), 7,24 (дд, 3H), 7,13 (дд, 2H), 6,98 (д, 1H), 4,54 (д, 2H), 3,83 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 5,963 m/z 474,1 (MH<sup>+</sup>).

Промежуточное соединение 19. Метил 4-((2'-фтор-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензоат.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=8,99 (с, 1H), 7,85 (д, 3H), 7,64 (д, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,40 (д, 3H), 7,30 (м, 4H), 7,17 (с, 2H), 6,98 (д, 1H), 4,54 (д, 2H), 3,83 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 5,936 m/z 474,1 (MH<sup>+</sup>).

Промежуточное соединение 20. Метил 4-((4'-циано-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензоат.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=9,01 (т, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,93 (м, 4H), 7,85 (м, 3H), 7,41 (д, 2H), 7,27 (т, 2H), 7,16 (м, 2H), 7,00 (д, 1H), 4,55 (д, 2H), 3,83 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 5,649 m/z 481,1 (MH<sup>+</sup>).

Промежуточное соединение 21. Метил 4-((3'-циано-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензоат.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=9,00 (т, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,04 (дд, 2H), 7,85 (т, 4H), 7,68 (т, 1H), 7,41 (д, 2H), 7,27 (т, 2H), 7,15 (дд, 2H), 7,00 (д, 1H), 4,55 (д, 2H), 3,84 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 5,668 m/z 481,1 (MH<sup>+</sup>).

Промежуточное соединение 22. Метил 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(3-фторпиридин-4-ил)бензамидо)метил)бензоат.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=9,03 (т, 1H), 8,67 (д, 1H), 8,51 (д, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,86 (д, 2H), 7,77 (д, 1H), 7,68 (дд, 1H), 7,42 (д, 2H), 7,29 (дд, 2H), 7,20 (м, 2H), 7,01 (д, 1H), 4,56 (д, 2H), 3,83 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 5,199 m/z 475,1 (MH<sup>+</sup>).

Промежуточное соединение 23. Метил 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(пиридин-3-ил)бензамидо)метил)бензоат.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=9,00 (т, 1H), 8,92 (д, 1H), 8,58 (дд, 1H), 8,11 (м, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,84 (м, 3H), 7,50 (дд, 1H), 7,41 (д, 2H), 7,26 (т, 2H), 7,14 (м, 2H), 7,02 (д, 1H), 4,54 (д, 2H), 3,83 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 5,015 m/z 457,1 (MH<sup>+</sup>).

Промежуточное соединение 24. Метил 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(3-хлорпиридин-4-ил)бензамидо)метил)бензоат.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=9,02 (т, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,59 (д, 1H), 7,86 (д, 2H), 7,84 (д, 1H), 7,64 (дд, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,42 (д, 2H), 7,30 (т, 2H), 7,21 (м, 2H), 6,98 (д, 1H), 4,55 (д, 2H), 3,83 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 5,378 m/z 491,1 (MH<sup>+</sup>).

Промежуточное соединение 25. Метил 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(пиримидин-5-ил)бензамидо)метил)бензоат.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=9,18 (м, 3H), 9,02 (т, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,88 (м, 3H), 7,42 (д, 2H), 7,27 (т, 2H), 7,15 (м, 2H), 7,04 (д, 1H), 4,55 (д, 2H), 3,83 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 4,715 m/z 458,1 (MH<sup>+</sup>).

Промежуточное соединение 26. Метил 4-((3',4'-дифтор-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензоат.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=8,98 (т, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,81 (м, 4H), 7,53 (м, 2H), 7,40 (д, 2H), 7,26 (т, 2H), 7,13 (м, 2H), 6,98 (д, 1H), 4,54 (д, 2H), 3,83 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 5,977 m/z 492,1 (MH<sup>+</sup>).

Промежуточное соединение 27. Метил 4-((4-(4-фторфенокси)-4'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензоат.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=9,02 (т, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,93 (д, 2H), 7,84 (м, 5H), 7,41 (д, 2H), 7,27 (дд, 2H), 7,16 (м, 2H), 7,01 (д, 1H), 4,55 (д, 2H), 3,83 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 6,223 m/z 524,1 (MH<sup>+</sup>).

Промежуточное соединение 28. Метил 4-((4-(4-фторфенокси)-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензоат.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=9,00 (т, 1H), 8,01 (м, 3H), 7,85 (д, 3H), 7,71 (м, 2H), 7,40 (д, 2H), 7,26 (т, 2H), 7,15 (дд, 2H), 7,01 (д, 1H), 4,55 (д, 2H), 3,83 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 6,199 m/z 524,1 (MH<sup>+</sup>).

Промежуточное соединение 29. Метил 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(тиофен-2-ил)бензамидо)метил)бензоат.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=8,99 (т, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,85 (д, 2H), 7,74 (дд, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,39 (д, 2H), 7,25 (т, 2H), 7,13 (м, 3H), 6,95 (д, 1H), 4,52 (д, 2H), 3,83 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,21 m/z 462,1 (MH<sup>+</sup>).

Промежуточное соединение 30. Метил 4-((3',5'-дифтор-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензоат.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=9,00 (т, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,84 (м, 3H), 7,48 (м, 2H), 7,41 (д, 2H), 7,25 (м, 3H), 7,14 (м, 2H), 6,97 (д, 1H), 4,54 (д, 2H), 3,83 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,31 m/z 492,21 (MH<sup>+</sup>).

Промежуточное соединение 31. Метил 4-((3'-хлор-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензоат.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=8,99 (т, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,86 (д, 2H), 7,80 (дд, 1H), 7,76 (м, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,50 (т, 1H), 7,43 (м, 3H), 7,25 (м, 2H), 7,14 (м, 2H), 6,87 (д, 1H), 4,54 (д, 2H), 3,83 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,41 m/z 490,16 (MH<sup>+</sup>).

Промежуточное соединение 32. Метил 4-((3'-фтор-4-(4-фторфенокси)-5'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензоат.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=9,01 (т, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,88 (м, 4H), 7,67 (д, 1H), 7,41 (д, 2H), 7,26 (м, 2H), 7,15 (м, 2H), 7,00 (д, 1H), 4,55 (д, 2H), 3,83 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,48 m/z 542,21 (MH<sup>+</sup>).

Промежуточное соединение 33. Метил 4-((3'-циано-5'-фтор-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензоат.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d^6$ ):  $\delta$ =9,00 (т, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,07 (д, 1H), 8,00 (м, 1H), 7,88 (м, 4H), 7,42 (д, 2H), 7,26 (м, 2H), 7,15 (м, 2H), 6,99 (д, 1H), 4,53 (д, 2H), 3,83 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,13 m/z 499,21 ( $\text{MH}^+$ ).

Промежуточное соединение 34. Метил 4-((3'-хлор-5'-циано-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензоат.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d^6$ ):  $\delta$ =9,00 (т, 1H), 8,22 (д, 1H), 8,16 (т, 1H), 8,05 (м, 2H), 7,87 (м, 3H), 7,42 (д, 2H), 7,27 (м, 2H), 7,15 (м, 2H), 6,98 (д, 1H), 4,55 (д, 2H), 3,84 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,26 m/z 515,1 ( $\text{MH}^+$ ).

Промежуточное соединение 35. Метил 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(1H-пиразол-4-ил)бензамидо)метил)бензоат.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d^6$ ):  $\delta$ =12,83 (с, 1H), 8,99 (т, 1H), 7,82 (м, 4H), 7,62 (м, 2H), 7,36 (дд, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,12 (м, 2H), 6,86 (д, 1H), 4,50 (д, 2H), 3,83 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,03 m/z 446,0 ( $\text{MH}^+$ ).

Промежуточное соединение 36. Метил 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензамидо)метил)бензоат.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d^6$ ):  $\delta$ =8,92 (т, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,84 (м, 4H), 7,64 (дд, 1H), 7,37 (д, 2H), 7,21 (м, 2H), 7,06 (м, 2H), 6,93 (д, 1H), 4,51 (д, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,83 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,70 m/z 460,2 ( $\text{MH}^+$ ).

Промежуточное соединение 37. Метил 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)бензамидо)метил)бензоат.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d^6$ ):  $\delta$ =9,01 (т, 1H), 7,85 (д, 2H), 7,77 (д, 1H), 7,61 (дд, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,40 (д, 2H), 7,26 (м, 2H), 7,17 (м, 2H), 6,98 (д, 1H), 6,43 (д, 1H), 4,54 (д, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,83 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,73 m/z 460,13 ( $\text{MH}^+$ ).

Промежуточное соединение 38. Метил 4-((4-(4-фторфенокси)-3'-(пиридин-4-ил)-[1,1'-бифенил]-3-илкарбоксамидо)метил)бензоат.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d^6$ ):  $\delta$ =9,00 (т, 1H), 8,66 (дд, 2H), 8,06 (м, 2H), 7,85 (м, 7H), 7,63 (т, 1H), 7,40 (д, 2H), 7,25 (м, 2H), 7,14 (м, 2H), 7,02 (д, 1H), 4,55 (д, 2H), 3,83 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,06 m/z 533,2 ( $\text{MH}^+$ ).

Промежуточное соединение 39. Метил 4-((5-(5-цианофуран-2-ил))-2-(4-фторфенокси)бензамидо)метил)бензоат.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d^6$ ):  $\delta$ =9,02 (т, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,87 (м, 3H), 7,42 (м, 3H), 7,28 (м, 4H), 7,18 (м, 2H), 6,97 (д, 1H), 4,55 (д, 2H), 3,83 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,08 m/z 471,1 ( $\text{MH}^+$ ).

Промежуточное соединение 40. Метил 3-фтор-4-((4-(4-фторфенокси)-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-илкарбоксамидо)метил)бензоат.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d^6$ ):  $\delta$ =9,01 (т, 1H), 8,01 (м, 2H), 7,86 (дд, 1H), 7,74 (дд, 2H), 7,67 (м, 2H), 7,44 (т, 1H), 7,25 (м, 2H), 7,15 (м, 2H), 7,01 (д, 1H), 4,55 (д, 2H), 3,85 (с, 3H).

Промежуточное соединение 41. Метил (R)-4-(1-(4-(4-фторфенокси)-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)этил)бензоат.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d^6$ ):  $\delta$ =8,89 (д, 1H), 8,01 (м, 2H), 7,91 (д, 1H), 7,84 (м, 3H), 7,72 (м, 2H), 7,48 (д, 2H), 7,24 (т, 2H), 7,11 (м, 2H), 7,03 (д, 1H), 5,14 (п, 1H), 3,83 (с, 3H), 1,41 (д, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,51 m/z 538,0 ( $\text{MH}^+$ ).

Промежуточное соединение 42. Метил 4-(1-(4-(4-фторфенокси)-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)циклопропил)бензоат.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d^6$ ):  $\delta$ =9,13 (с, 1H), 8,04 (д, 2H), 7,96 (д, 1H), 7,86 (дд, 1H), 7,75 (м, 4H), 7,27 (м, 4H), 7,13 (дд, 2H), 7,09 (д, 1H), 3,82 (с, 3H), 1,32 (т, 2H), 1,25 (т, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,48 m/z 550,0 ( $\text{MH}^+$ ).

Промежуточное соединение 43. Метил 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(пиридин-2-ил)бензамидо)метил)бензоат.

К раствору метил 4-((5-бром-2-(4-фторфенокси)бензамидо)метил)бензоата (100,0 мг, 0,22 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (15,1 мг, 0,013 ммоль) в сухом диоксане (1,5 мл), добавляли 2-(трибутилстаннил)пиридин (113,4 мг, 0,26 ммоль). Смесь продували  $\text{N}_2$  и перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали NaOH 2M. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и остаток очищали флэш-хроматографией (гексан:этилацетат 1:1) с получением белого твердого вещества. Продукт промывали пентаном/диэтиловым эфиром (40,3 мг, 40,5%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $d^6$ ):  $\delta$ =9,00 (т, 1H), 8,66 (д, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,16 (дд, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,90 (дд, 1H), 7,86 (д, 2H), 7,42 (д, 2H), 7,36 (дд, 1H), 7,27 (т, 2H), 7,17 (дд, 2H), 6,98 (д, 1H), 4,56 (д, 2H), 3,84 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 5,308 m/z 457,1 (MH<sup>+</sup>).

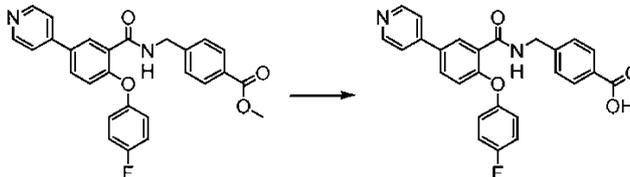
Следующее промежуточное соединение синтезировали с использованием процедуры, описанной для промежуточного соединения 43, и соответствующих химических реагентов или производных:

Промежуточное соединение 44. Метил 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(пиридин-4-ил)бензамидо)метил)бензоат.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=9,24 (д, 1H), 9,04 (т, 1H), 8,86 (д, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,29 (дд, 1H), 8,12 (дд, 1H), 7,87 (д, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,30 (м, 2H), 7,22 (м, 2H), 7,00 (д, 1H), 4,57 (д, 2H), 3,83 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 4,890 m/z 458,1 (MH<sup>+</sup>).

Пример 1: 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(пиридин-4-ил)бензамидо)метил)бензойная кислота



К раствору метил 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(пиридин-4-ил)бензамидо)метил)бензоата (35,0 мг, 0,077 ммоль) в метаноле (0,5 мл) и THF (0,5 мл) добавляли NaOH 2M (0,19 мл, 0,38 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Раствор разбавляли водой (15 мл) и значение pH доводили до 4,0 добавлением HCl 1M и осадок отфильтровывали и промывали пентаном (27,8 мг, 82,0%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=12,85 (с, 1H), 9,01 (т, 1H), 8,64 (д, 2H), 8,07 (д, 1H), 7,90 (дд, 1H), 7,84 (д, 2H), 7,74 (д, 2H), 7,39 (д, 2H), 7,27 (т, 2H), 7,17 (дд, 2H), 7,01 (д, 1H), 4,55 (д, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,362 m/z 443,1 (MH<sup>+</sup>).

Следующее промежуточное соединение синтезировали с использованием процедуры, описанной для примера 1, и соответствующих химических реагентов или производных.

Пример 2: 4-((4-(4-Фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойная кислота.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=12,84 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,83 (д, 2H), 7,76 (дд, 1H), 7,68 (д, 2H), 7,48 (т, 2H), 7,38 (т, 3H), 7,25 (т, 2H), 7,13 (м, 2H), 7,00 (д, 1H), 4,53 (д, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,867 m/z 442,1 (MH<sup>+</sup>).

Пример 3: 4-((4'-хлор-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойная кислота.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=12,88 (с, 1H), 8,97 (т, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,83 (д, 2H), 7,75 (м, 3H), 7,53 (д, 2H), 7,37 (д, 2H), 7,26 (т, 2H), 7,13 (м, 2H), 6,99 (д, 1H), 4,53 (д, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 4,221 m/z 476,0 (MH<sup>+</sup>).

Пример 4: 4-((4'-фтор-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойная кислота.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=12,87 (с, 1H), 8,97 (т, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,83 (д, 2H), 7,73 (м, 3H), 7,36 (д, 2H), 7,29 (м, 4H), 7,12 (м, 2H), 6,99 (д, 1H), 4,53 (д, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 4,029 m/z 460,1 (MH<sup>+</sup>).

Пример 5: 4-((3'-фтор-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойная кислота.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=12,88 (с, 1H), 8,98 (т, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,81 (м, 3H), 7,53 (м, 3H), 7,37 (д, 2H), 7,22 (м, 3H), 7,14 (м, 2H), 6,99 (д, 1H), 4,53 (д, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 4,033 m/z 460,1 (MH<sup>+</sup>).

Пример 6: 4-((2'-фтор-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойная кислота.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=12,87 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 7,83 (с, 3H), 7,64 (д, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,34 (м, 7H), 7,18 (с, 2H), 6,99 (д, 1H), 4,53 (д, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 4,001 m/z 460,1 (MH<sup>+</sup>).

Пример 7: 4-((4'-циано-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойная кислота.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=12,88 (с, 1H), 9,00 (т, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,91 (м, 4H), 7,84 (д, 3H), 7,38 (д, 2H), 7,27 (т, 2H), 7,16 (м, 2H), 7,00 (д, 1H), 4,54 (д, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,864 m/z 467,1 (MH<sup>+</sup>).

Пример 8: 4-((3'-циано-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойная кислота.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=12,88 (с, 1H), 8,99 (т, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,04 (дд, 2H), 7,84 (д, 4H), 7,68 (т, 1H), 7,38 (д, 2H), 7,27 (т, 2H), 7,15 (дд, 2H), 7,00 (д, 1H), 4,54 (д, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,860 m/z 467,1 (MH<sup>+</sup>).

Пример 9: 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(3-фторпиридин-4-ил)бензамидо)метил)бензойная кислота.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=12,88 (с, 1H), 9,01 (т, 1H), 8,67 (д, 1H), 8,51 (д, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,84 (д, 2H), 7,77 (д, 1H), 7,68 (дд, 1H), 7,39 (д, 2H), 7,29 (т, 2H), 7,20 (м, 2H), 7,01 (д, 1H), 4,55 (д, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,495 m/z 461,1 (MH<sup>+</sup>).

Пример 10: 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(пиридин-3-ил)бензамидо)метил)бензойная кислота.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=12,88 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,92 (д, 1H), 8,58 (дд, 1H), 8,11 (м, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,83 (м, 3H), 7,50 (дд, 1H), 7,38 (д, 2H), 7,26 (т, 2H), 7,15 (м, 2H), 7,02 (д, 1H), 4,54 (д, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,390 m/z 443,1 (MH<sup>+</sup>).

Пример 11: 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(3-хлорпиридин-4-ил)бензамидо)метил)бензойная кислота.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=12,88 (с, 1H), 9,01 (т, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,59 (д, 1H), 7,83 (дд, 3H), 7,64 (дд, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,39 (д, 2H), 7,30 (т, 2H), 7,21 (дд, 2H), 6,98 (д, 1H), 4,54 (д, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,624 m/z 477,0 (MH<sup>+</sup>).

Пример 12: 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(пиримидин-5-ил)бензамидо)метил)бензойная кислота.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=12,88 (с, 1H), 9,17 (м, 3H), 9,01 (т, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,88 (м, 3H), 7,42 (д, 2H), 7,27 (т, 2H), 7,15 (м, 2H), 7,04 (д, 1H), 4,54 (д, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,147 m/z 444,1 (MH<sup>+</sup>).

Пример 13: 4-((3',4'-дифтор-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойная кислота.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=12,89 (с, 1H), 8,97 (т, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,79 (м, 4H), 7,54 (м, 2H), 7,37 (д, 2H), 7,26 (т, 2H), 7,13 (дд, 2H), 6,98 (д, 1H), 4,53 (д, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 4,084 m/z 478,1 (MH<sup>+</sup>).

Пример 14: 4-((4-(4-фторфенокси)-4'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойная кислота.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=12,88 (с, 1H), 9,00 (т, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,93 (д, 2H), 7,83 (дд, 5H), 7,38 (д, 2H), 7,27 (т, 2H), 7,16 (м, 2H), 7,02 (д, 1H), 4,54 (д, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,53 m/z 510,57 (MH<sup>+</sup>).

Пример 15: 4-((4-(4-фторфенокси)-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойная кислота.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=12,88 (с, 1H), 9,01 (т, 1H), 8,01 (дд, 3H), 7,84 (дд, 3H), 7,72 (кв, 2H), 7,37 (д, 2H), 7,60 (м, 2H), 7,15 (м, 2H), 7,01 (д, 1H), 4,54 (д, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,47 m/z 510,51 (MH<sup>+</sup>).

Пример 16: 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(пиримидин-2-ил)бензамидо)метил)бензойная кислота.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=12,88 (с, 1H), 8,99 (т, 1H), 8,67 (д, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,16 (дд, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,84 (д, 2H), 7,39 (д, 2H), 7,35 (м, 1H), 7,27 (т, 2H), 7,17 (дд, 2H), 6,99 (д, 1H), 4,55 (д, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,502 m/z 433,1 (MH<sup>+</sup>).

Пример 17: 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(пиримидин-4-ил)бензамидо)метил)бензойная кислота.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=12,88 (с, 1H), 9,24 (д, 1H), 9,03 (т, 1H), 8,86 (д, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,28 (дд, 1H), 8,12 (дд, 1H), 7,85 (д, 2H), 7,41 (д, 2H), 7,30 (м, 2H), 7,22 (дд, 2H), 7,00 (д, 1H), 4,56 (д, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,243 m/z 444,1 (MH<sup>+</sup>).

Пример 18: 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(тиофен-2-ил)бензамидо)метил)бензойная кислота.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=12,88 (с, 1H), 8,98 (т, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,82 (дд, 2H), 7,73 (дд, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,53 (дд, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,24 (т, 2H), 7,12 (м, 3H), 6,96 (д, 1H), 4,52 (д, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,18 m/z 448,1 (MH<sup>+</sup>).

Пример 19: 4-((3',5'-дифтор-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойная кислота.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=12,87 (с, 1H), 8,99 (т, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,83 (дд, 3H), 7,49 (м, 2H), 7,38 (д, 2H), 7,25 (м, 3H), 7,14 (м, 2H), 6,98 (д, 1H), 4,54 (д, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,30 m/z 478,17 (MH<sup>+</sup>).

Пример 20: 4-((3'-хлор-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойная кислота.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=12,88 (с, 1H), 8,99 (т, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,80 (м, 4H), 7,68 (д, 1H), 7,51 (т, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,39 (д, 2H), 7,27 (м, 2H), 7,15 (м, 2H), 7,00 (д, 1H), 4,55 (д, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,86 m/z 476,13 (MH<sup>+</sup>).

Пример 21: 4-((3'-фтор-4-(4-фторфенокси)-5'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойная кислота.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=12,89 (с, 1H), 9,01 (т, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,90 (м, 2H), 7,84 (д, 2H), 7,70 (д, 1H), 7,39 (д, 2H), 7,28 (м, 2H), 7,17 (м, 2H), 7,01 (д, 1H), 4,56 (д, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,46 m/z 528,19 (MH<sup>+</sup>).

Пример 22: 4-((3'-карбамоил-5'-хлор-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-илкарбоксамидо)метил)бензойная кислота.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=12,89 (с, 1H), 9,00 (т, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,94 (м, 1H), 7,88 (м, 1H), 7,84 (м, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,38 (д, 2H), 7,26 (м, 2H), 7,15 (м, 2H), 7,01 (д, 1H), 4,54 (д, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 1,96 m/z 519,07 (MH<sup>+</sup>).

Пример 23: 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(1H-пиразол-4-ил)бензамидо)метил)бензойная кислота.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=12,96 (с, 1H), 8,90 (т, 1H), 8,09 (с, 2H), 7,85 (д, 1H), 7,81 (м, 2H), 7,69 (дд, 1H), 7,33 (м, 2H), 7,22 (м, 2H), 7,06 (м, 2H), 6,94 (д, 1H), 4,49 (д, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 1,06 m/z 432,1 (MH<sup>+</sup>).

Пример 24: 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензамидо)метил)бензойная кислота.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=12,88 (с, 1H), 8,91 (т, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,81 (м, 3H), 7,64 (дд, 1H), 7,33 (д, 2H), 7,22 (м, 2H), 7,06 (м, 2H), 6,94 (д, 1H), 4,50 (д, 2H), 3,86 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 1,78 m/z 446,10 (MH<sup>+</sup>).

Пример 25: 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)бензамидо)метил)бензойная кислота.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=12,88 (с, 1H), 9,00 (т, 1H), 7,83 (д, 2H), 7,77 (д, 1H), 7,61 (дд, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,37 (д, 2H), 7,27 (м, 2H), 7,17 (м, 2H), 6,98 (д, 1H), 6,43 (т, 1H), 4,53 (д, 2H), 3,86 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 1,82 m/z 446,10 (MH<sup>+</sup>).

Пример 26: 4-((4-(4-фторфенокси)-3'-(пиридин-4-ил)-[1,1'-бифенил]-3-илкарбоксамидо)метил)бензойная кислота.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=12,88 (с, 1H), 9,02 (т, 1H), 8,92 (д, 1H), 8,38 (д, 2H), 8,25 (с, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,92 (д, 2H), 7,83 (д, 2H), 7,71 (т, 1H), 7,38 (д, 2H), 7,27 (м, 2H), 7,15 (м, 2H), 7,04 (д, 1H), 4,54 (д, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,15 m/z 519,2 (MH<sup>+</sup>).

Пример 27: 4-((5-(5-карбамоилфуран-2-ил))-2-(4-фторфенокси)бензамидо)метил)бензойная кислота

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=12,89 (с, 1H), 9,00 (т, 1H), 8,17 (т, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,94 (м, 2H), 7,45 (с, 2H), 7,37 (т, 2H), 7,26 (м, 2H), 7,13 (м, 3H), 6,99 (д, 1H), 4,53 (д, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 1,74 m/z 475,0 (MH<sup>+</sup>).

Пример 28: 3-фтор-4-((4-(4-фторфенокси)-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-илкарбоксамидо)метил)бензойная кислота.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=13,26 (с, 1H), 9,00 (т, 1H), 8,00 (м, 3H), 7,86 (дд, 1H), 7,73 (м, 2H), 7,63 (м, 2H), 7,41 (т, 1H), 7,26 (м, 2H), 7,15 (м, 2H), 7,00 (д, 1H), 4,54 (д, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 1,54 m/z 528,0 (MH<sup>+</sup>).

Пример 29: (R)-4-(1-(4-(4-фторфенокси)-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)этил)бензойная кислота.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=12,86 (с, 1H), 8,88 (д, 1H), 8,06 (м, 2H), 7,90 (т, 1H), 7,84 (дд, 3H), 7,72 (кв, 2H), 7,45 (д, 2H), 7,25 (т, 2H), 7,12 (м, 2H), 7,03 (д, 1H), 5,13 (п, 1H), 1,40 (т, 3H).

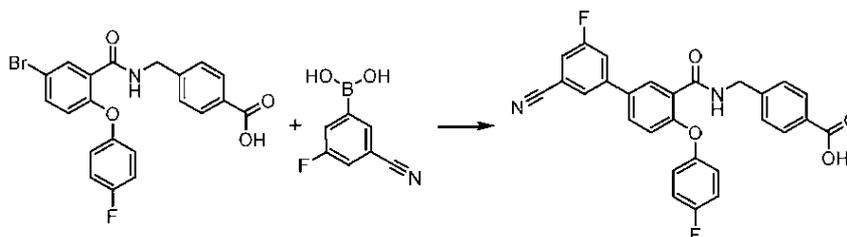
ВЭЖХ-МС: Rt 2,45 m/z 524,0 (MH<sup>+</sup>).

Пример 30: 4-(1-(4-(4-фторфенокси)-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)циклопропил)бензойная кислота.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=9,09 (с, 1H), 8,04 (д, 2H), 7,95 (с, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,73 (д, 4H), 7,27 (т, 2H), 7,18 (д, 2H), 7,13 (дд, 2H), 7,08 (д, 1H), 1,27 (т, 2H), 1,22 (т, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,79 m/z 536,0 (MH<sup>+</sup>).

Пример 31: 4-((3'-фтор-5'-циано-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойная кислота

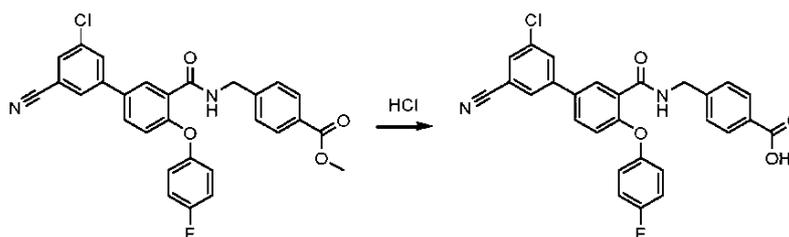


К раствору 4-((5-бром-2-(4-фторфенокси)бензамидо)метил)бензойной кислоты (80 мг, 1,0 экв.) и (3-циано-5-фторфенил)бороновой кислоты (59 мг, 2,0 экв.) в DMF (1,2 мл) 2M Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,27 мл, 3,0 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (9 мг, 0,06 экв.) в атмосфере азота. После перемешивания при 110°C в течение 20 ч, смесь фильтровали через целит, промывая этилацетатом (20 мл). Органическую фазу промывали насыщ. водн. бикарбонатом натрия (20 мл) и насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией (гексаны:этилацетат, 1:1) с получением кислоты IV-484-536 в виде белого твердого вещества (22 мг, 25,2% выход).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sup>6</sup>): δ=12,86 (с, 1H), 8,99 (т, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,07 (д, 2H), 8,01 (дд, 1H), 7,89 (дд, 1H), 7,84 (д, 2H), 7,39 (д, 2H), 7,27 (м, 2H), 7,16 (м, 2H), 6,99 (д, 1H), 4,54 (д, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 2,23 m/z 485,1 (MH<sup>+</sup>).

Пример 32: 4-((3'-хлор-5'-циано-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойная кислота

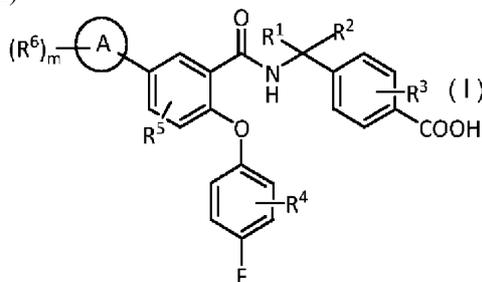


К раствору метил 4-((3'-хлор-5'-циано-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбоксамидо)метил)бензоата (100 мг, 1,0 экв.) в THF (1,0 мл) добавляли HCl (4 М) (3,0 мл) и смесь перемешивали в течение 46 ч при 80°C. После разбавления водой (5 мл), смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией (гексаны:этилацетат, 1:1) с получением кислоты в виде белого твердого вещества (18 мг, 18,6% выход).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=12,87 (с, 1H), 8,98 (т, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,16 (т, 1H), 8,07 (д, 1H), 8,03 (м, 1H), 7,89 (дд, 1H), 7,84 (д, 2H), 7,39 (д, 2H), 7,27 (м, 2H), 7,16 (м, 2H), 6,99 (д, 1H), 4,54 (д, 2H).  
ВЭЖХ-МС: Rt 2,34 м/z 501,1 (MН<sup>+</sup>).

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



где А представляет группу, выбранную из фенила и пяти- или шестичленного гетероарила, содержащего один, два или три гетероатома, выбранные из N, S и O;

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо представляют собой группу, выбранную из атома водорода, атома галогена и C<sub>1-3</sub>алкила, или R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C<sub>3-4</sub>циклоалкильную группу;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и каждый R<sup>6</sup> независимо представляют собой группу, выбранную из атома водорода, атома галогена, цианогруппы, карбамоильной группы, линейной или разветвленной C<sub>1-3</sub>галогеналкильной группы, линейного или разветвленного C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>3-4</sub>циклоалкила, линейной или разветвленной C<sub>1-3</sub>алкоксигруппы и пиридинильной группы;

m представляет собой целое число от 1 до 5;

и его фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляют собой атомы водорода.

3. Соединение по любому из пп.1, 2, где А представляет собой фенильную группу.

4. Соединение по п.3, где каждый R<sup>6</sup> независимо представляет собой группу, выбранную из:

а) атома водорода,

б) атома галогена,

с) цианогруппы,

д) карбамоильной группы,

е) линейной или разветвленной C<sub>1-3</sub>галогеналкильной группы.

5. Соединение по любому из пп.1-4, где А представляет собой фенильную группу и каждый R<sup>6</sup> независимо представляет собой группу, выбранную из фтора, трифторметила и цианогруппы, и m представляет собой целое число от 1 до 4.

6. Соединение по любому из пп.1, 2, где А представляет собой пяти- или шестичленное гетероарильное кольцо.

7. Соединение по п.6, где А представляет собой группу, выбранную из пиридинильной или тиофенильной групп, каждый R<sup>6</sup> независимо представляет собой группу, выбранную из трифторметила и цианогруппы, и m представляет собой целое число от 1 до 4.

8. Соединение по п.1, где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляют собой атомы водорода, А представляет собой фенильную группу и каждый R<sup>6</sup> независимо представляет собой группу, выбранную из фтора и трифторметильных групп, и m представляет собой целое число от 1 до 5.

9. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где  $m$  представляет собой целое число от 1 до 2.

10. Соединение по любому из пп.1, 2, где  $A$  представляет собой группу, выбранную из фенила, пиридинила, пиримидинила, тиофенила,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  представляют собой атомы водорода, каждый  $R^6$  независимо представляет собой группу, выбранную из атома водорода, фтора, хлора, цианогруппы, трифторметильной и пиридинильной группы, и  $m$  представляет собой целое число от 1 до 2.

11. Соединение по п.1, которое представляет собой одно из

- 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(пиридин-4-ил)бензамидо)метил)бензойной кислоты,  
 4-((4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойной кислоты,  
 4-((4'-хлор-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойной кислоты,  
 4-((4'-фтор-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойной кислоты,  
 4-((3'-фтор-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойной кислоты,  
 4-((2'-фтор-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойной кислоты,  
 4-((4'-циано-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойной кислоты,  
 4-((3'-циано-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойной кислоты,  
 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(3-фторпиридин-4-ил)бензамидо)метил)бензойной кислоты,  
 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(пиридин-3-ил)бензамидо)метил)бензойной кислоты,  
 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(3-хлорпиридин-4-ил)бензамидо)метил)бензойной кислоты,  
 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(пиримидин-5-ил)бензамидо)метил)бензойной кислоты,  
 4-((3',4'-дифтор-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойной кислоты,  
 4-((4-(4-фторфенокси)-4'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойной кислоты,  
 4-((4-(4-фторфенокси)-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойной кислоты,  
 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(пиридин-2-ил)бензамидо)метил)бензойной кислоты,  
 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(пиримидин-4-ил)бензамидо)метил)бензойной кислоты,  
 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(тиофен-2-ил)бензамидо)метил)бензойной кислоты,  
 4-((3',5'-дифтор-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойной кислоты,  
 4-((3'-хлор-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойной кислоты,  
 4-((3'-фтор-4-(4-фторфенокси)-5'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойной кислоты,  
 4-((3'-карбамоил-5'-хлор-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-илкарбоксамидо)метил)бензойной кислоты,  
 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(1Н-пирозол-4-ил)бензамидо)метил)бензойной кислоты,  
 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(1-метил-1Н-пирозол-4-ил)бензамидо)метил)бензойной кислоты,  
 4-((2-(4-фторфенокси)-5-(1-метил-1Н-пирозол-5-ил)бензамидо)метил)бензойной кислоты,  
 4-((4-(4-фторфенокси)-3'-(пиридин-4-ил))-[1,1'-бифенил]-3-илкарбоксамидо)метил)бензойной кислоты,  
 4-((5-(5-карбамоилфуран-2-ил))-2-(4-фторфенокси)бензамидо)метил)бензойной кислоты,  
 3-фтор-4-((4-(4-фторфенокси)-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-илкарбоксамидо)метил)бензойной кислоты,  
 (R)-4-(1-(4-(4-фторфенокси)-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)этил)бензойной кислоты,  
 4-(1-(4-(4-фторфенокси)-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)циклопропил)бензойной кислоты,  
 4-((3'-фтор-5'-циано-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойной кислоты,  
 4-((3'-хлор-5'-циано-4-(4-фторфенокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)метил)бензойной кислоты,  
 и его фармацевтически приемлемые соли.

12. Применение соединения по любому из пп.1-11 для лечения или профилактики заболеваний или патологического состояния, которые могут быть улучшены путем модуляции рецепторов EP4 и/или EP2 простагландина (PGE<sub>2</sub>), где указанное заболевание или патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из рака, боли, нейродегенеративных заболеваний, остеоартрита, ревматоидного артрита, эндометриоза и заболеваний почек.

13. Применение соединения по любому из пп.1-11 для лечения или профилактики рака.

14. Применение по п.13, где рак поддается лечению иммунотерапией.

15. Применение соединения по любому из пп.1-11 в получении лекарственного средства для лечения или профилактики заболеваний или патологического состояния, которые могут быть улучшены путем модуляции рецепторов EP4 и/или EP2 простагландина (PGE<sub>2</sub>), где указанное заболевание или патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из рака, боли, нейродегенеративных заболеваний, остеоартрита, ревматоидного артрита, эндометриоза и заболеваний почек.

16. Применение соединения по любому из пп.1-11 в получении лекарственного средства для лечения или профилактики рака.

17. Применение по п.16, где рак поддается лечению иммунотерапией.

18. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из пп.1-11 и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

19. Фармацевтическая композиция по п.18, включающая от 0,001 до 99 мас.% соединения по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемой соли.

