

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202091084 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.08.13(22) Дата подачи заявки  
2018.10.31

(51) Int. Cl. C07D 413/14 (2006.01)  
A61K 31/42 (2006.01)  
A61K 31/422 (2006.01)  
A61K 31/443 (2006.01)  
C07D 413/04 (2006.01)  
C07D 413/12 (2006.01)  
C07D 261/08 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01)

## (54) АЛКЕНОВЫЕ СПИРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ КАК МОДУЛЯТОРЫ ФАРНЕЗОИДНЫХ X-РЕЦЕПТОРОВ

(31) 62/580,073

(32) 2017.11.01

(33) US

(86) PCT/US2018/058313

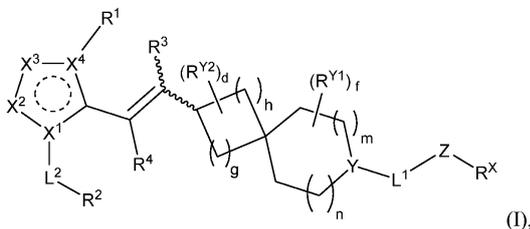
(87) WO 2019/089665 2019.05.09

(71) Заявитель:  
БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ  
КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:  
Фэн Цзяньсинь, Лю Чуньцзянь, Хуань  
Яньгинь (US)

(74) Представитель:  
Глухарёва А.О., Гизатуллин Ш.Ф.,  
Угрюмов В.М. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



или их стереоизомерам, таутомерам или фармацевтически приемлемым солям или их сольватам, где все переменные являются такими, как определено в настоящем документе. Данные соединения модулируют активность фарнезоидного X-рецептора (FXR), например, в качестве агонистов. Данное изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим данные соединения, и к способам лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с нарушением регуляции FXR, такого как патологический фиброз, отторжение трансплантата, рак, остеопороз и воспалительные нарушения, с использованием соединений и фармацевтических композиций.

A1

202091084

202091084

A1

# АЛКЕНОВЫЕ СПИРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ КАК МОДУЛЯТОРЫ ФАРНЕЗОИДНЫХ X-РЕЦЕПТОРОВ

## ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

По настоящей заявке испрашивается приоритет согласно предварительной заявке США, серийный номер 62/580,073, поданной 1 ноября 2017 года, которая включена в настоящий документ в полном объеме.

## ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение в целом относится к соединениям, которые могут применяться в качестве модуляторов фарнезоидного X-рецептора (FXR), к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и к их применению в терапии, особенно в лечении или профилактике заболеваний, расстройств и состояний, для которых показан модулятор FXR.

FXR или NR1H4 (подсемейство 1 ядерного рецептора, группа H, член 4) представляет собой ядерный рецептор, который может активировать экспрессию специфических генов-мишеней лиганд-зависимым образом. FXR экспрессируется в печени, по всему желудочно-кишечному тракту, в толстой кишке, яичниках, надпочечниках, почках, а также в желчном пузыре и желчных протоках у людей. FXR образует гетеродимер с ретиноидным X-рецептором (Retinoid X Receptor (RXR)) и связывается со специфическими элементами «ответа» в генах-мишенях для регуляции транскрипции генов (B. M. Forman et al., Cell 1995; 81: 687; W. Seol et al., Mol. Endocrinol. 1995; 9: 72). Гетеродимер FXR/RXR обычно связывается с инвертированным повтором консенсусной гексануклеотидной последовательности (AGGTCA), разделенной одним нуклеотидом, то есть последовательностью IR-1. Соответствующими физиологическими лигандами FXR являются желчные кислоты, включая хенодесоксихолевую кислоту и ее таурин-конъюгат (D. J. Parks et al., Science 1999; 284: 1365; M. Makishima et al., Science 1999; 284: 1362). Активация FXR регулирует экспрессию множества генов, которые кодируют ферменты и транспортеры, участвующие в синтезе, притоке и оттоке желчных кислот из печени и кишечника, что в петле отрицательной обратной связи приводит к суммарному снижению общего количества эндогенных желчных кислот. FXR участвует в паракринной и эндокринной передаче сигналов посредством повышающей регуляции экспрессии цитокинового фактора роста фибробластов 15 (грызуны) или 19

(приматы), что также может способствовать регуляции концентрации желчных кислот (Holt et al., *Genes Dev.* 2003; 17: 1581; Inagaki et al., *Cell Metab* 2005; 2: 217). Таким образом, считается, что FXR служит основным регулятором гомеостаза желчных кислот.

Одно из применений агонистов FXR предназначено для лечения заболеваний, при которых нарушена регуляция желчных кислот, включая холестатические заболевания (например, первичный билиарный цирроз и первичный склерозирующий холангит), которые могут привести к фиброзу, циррозу печени, холангиокарциноме, гепатоцеллюлярной карциноме, печеночной недостаточности и смерти. В то время как повышенные концентрации желчных кислот в печени оказывают вредное воздействие, желчные кислоты также влияют на микрофлору и целостность тонкой кишки. Обструкция оттока желчи у людей или грызунов вызывает пролиферацию кишечных бактерий и повреждение слизистой оболочки, что может привести к бактериальной транслокации через слизистый барьер и системной инфекции (Berg, *Trends Microbiol.* 1995; 3: 149–154). У мышей, у которых отсутствует FXR, повышены уровни бактерий в подвздошной кишке и нарушен эпителиальный барьер, в то время как активация интестинального FXR играет важную роль в предотвращении бактериального разрастания и поддержании целостности кишечного эпителия (Inagaki et al., *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103: 3920-3925). Со временем у мышей с нулевым уровнем FXR спонтанно развивается гепатоцеллюлярная карцинома, и это может быть отменено путем селективной повторной активации FXR в кишечнике (Degirolamo et al., *Hepatology* 61: 161-170). Фармакологическая активация FXR с помощью низкомолекулярного агониста или трансгенная экспрессия FXR в кишечнике может нормализовать концентрации желчных кислот, уменьшить клеточную пролиферацию в печеночных желчных протоках и уменьшить инфильтрацию воспалительных клеток, некротическую область и фиброз печени на моделях холестаза у грызунов (Liu et al., *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 1678-1687; Modica et al., *Gastroenterology.* 2012; 142: 355-365). Некоторые из данных благоприятных эффектов, наблюдаемых в доклинических моделях холестаза, наблюдались у пациентов-людей, и агонист FXR, обетихоловая кислота (OCA или OCALIVA™), был одобрен для лечения первичного билиарного цирроза (<https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm503964.htm>).

Помимо контроля гомеостаза желчных кислот, агонисты FXR регулируют печеночную экспрессию сотен генов, кодирующих белки, участвующие в метаболизме и транспорте холестерина и липидов, гомеостазе глюкозы, воспалении, хемотаксисе и апоптозе, наряду с другими путями (Zhan et al., *PLoS One* 2014; 9: e105930; Ijssennagger et al., *J Hepatol* 2016; 64:

1158-1166). В соответствии с такими обширными воздействиями, оказываемыми на экспрессию генов, агонисты FXR также были исследованы на доклинических моделях фиброза, рака, воспалительных заболеваний и метаболических нарушений, включая дислипидемию, ожирение, диабет 2 типа, неалкогольную жировую болезнь печени (nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)) и метаболический синдром (Crawley, Expert Opin. Ther. Patents 2010; 20:1047-1057).

Агонисты FXR также исследуются в клинических испытаниях на людях для лечения NAFLD, более тяжелой формы жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита (nonalcoholic steatohepatitis (NASH)) и связанных с ним осложнений. NAFLD является одной из наиболее распространенных причин хронических заболеваний печени в современном мире (Vernon et al., Aliment Pharmacol Ther 2011; 34: 274–285). Факторы риска развития NAFLD включают ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД2), резистентность к инсулину, гипертонию и дислипидемию. В 6-недельном клиническом испытании у СД2-пациентов с NAFLD FXR-агонист ОСА статистически значимо улучшал чувствительность к инсулину и уменьшал массу тела, демонстрируя благоприятные эффекты на некоторые из данных факторов риска (Mudaliar et al., Gastroenterology 2013; 145: 574-582). NASH является наиболее тяжелой и прогрессирующей формой NAFLD и включает гистологические данные о наличии стеатоза печени, воспаления и баллонной дегенерации с различными степенями перипеллюлярного фиброза (Sanyal et al., Hepatology 2015; 61: 1392-1405). В 72-недельном клиническом исследовании у пациентов с NASH, ОСА вызывал статистически значимое улучшение при стеатозе печени, лобулярном воспалении, раздувании гепатоцитов и фиброзе по оценке с помощью гистологических анализов биопсии печени (Neuschwander-Tetri et al., Lancet 2015; 385: 956-965). Эти данные позволяют также предполагать, что агонисты FXR могут оказывать положительное влияние на клинические исходы, учитывая, что NASH является второй по значимости причиной гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и трансплантации печени в Соединенных Штатах (Wong et al., Hepatology 2014; 59: 2188-2195).

Настоящее изобретение обеспечивает новые соединения для лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с активностью фарнезоидного X-рецептора (FXR), у пациента, нуждающегося в этом.

## СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте, настоящее изобретение включает соединения формулы (I) и (II), а также их подроды и виды, включая их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли и сольваты, которые применимы в качестве модуляторов FXR.

В другом аспекте, настоящее изобретение также относится к способам и промежуточным соединениям для получения соединений по настоящему изобретению.

В другом аспекте, настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей или их сольватов.

В другом аспекте, соединения по изобретению могут применяться в терапии, отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами.

Соединения по настоящему изобретению могут применяться для лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с активностью фанезоидного X-рецептора (FXR), у пациента, нуждающегося в таком лечении, путем введения пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли или его сольвата. Заболевание, расстройство или состояние могут быть связаны с патологическим фиброзом. Соединения по изобретению могут применяться отдельно, в комбинации с одним или несколькими соединениями по настоящему изобретению или в комбинации с одним или несколькими, например, от одного до двух, другими терапевтическими средствами.

Соединения по изобретению могут применяться, в качестве отдельного средства или в комбинации с другими средствами, в лечении заболевания, расстройства или состояния, выбранного из неалкогольного стеатогепатита (NASH), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), хронической болезни почек, диабетической болезни почек, первичного склерозирующего холангита (primary sclerosing cholangitis (PSC)) и первичного билиарного цирроза печени (primary biliary cirrhosis (PBC)). Соединения по изобретению могут применяться, в качестве отдельного средства или в комбинации с другими средствами, в лечении идиопатического легочного фиброза (idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)).

Соединения по изобретению могут быть использованы для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания, расстройства или состояния у пациента, нуждающегося в таком лечении.

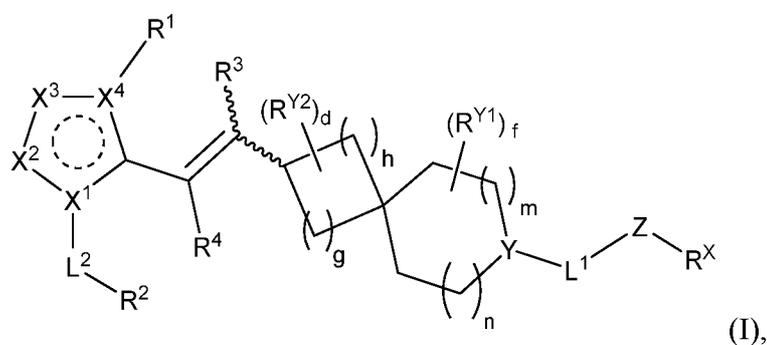
Другие признаки и преимущества изобретения будут очевидны из следующего подробного описания и формулы изобретения.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Настоящая заявка обеспечивает соединения, включая все их стереоизомеры, сольваты, пролекарства и фармацевтически приемлемые соли и сольватные формы, в соответствии с формулой (I). Настоящая заявка также обеспечивает фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение в соответствии с формулой (I) или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль или его сольват и, необязательно, по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство. Кроме того, настоящая заявка обеспечивает способы лечения пациента, страдающего от FXR-модулированного заболевания или расстройства, такого как, например, билиарный фиброз, фиброз печени, фиброз почек, неалкогольная болезнь жирной печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), первичный склерозирующий холангит (PSC), первичный желчный цирроз печени (PBC) и фиброз поджелудочной железы путем введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли или его сольвата и, необязательно, в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим средством.

### I. СОЕДИНЕНИЯ ПО ИЗОБРЕТЕНИЮ

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):



или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или его сольвату;  
где

$X^1$  и  $X^4$ , каждый независимо, представляют собой С или N;

$X^2$  и  $X^3$ , каждый независимо, представляют собой  $CR^5$ , N,  $NR^6$ , O или S;

Y представляет собой  $CR^7$  или N;

m и n, каждый независимо, представляют собой целое число 0, 1 или 2;

h и g, каждый независимо, представляют собой целое число 1 или 2;

d и f, каждый независимо, представляют собой целое число 0, 1, 2 или 3;

Z представляет собой от 6- до 10-членный арил, от 5- до 10-членный гетероарил, от 3- до 10-членный карбоцикллил или от 4- до 10-членный гетероцикллил, где арил, гетероарил, карбоцикллил и гетероцикллил независимо друг от друга замещены от 0 до 5  $R^8$ ;

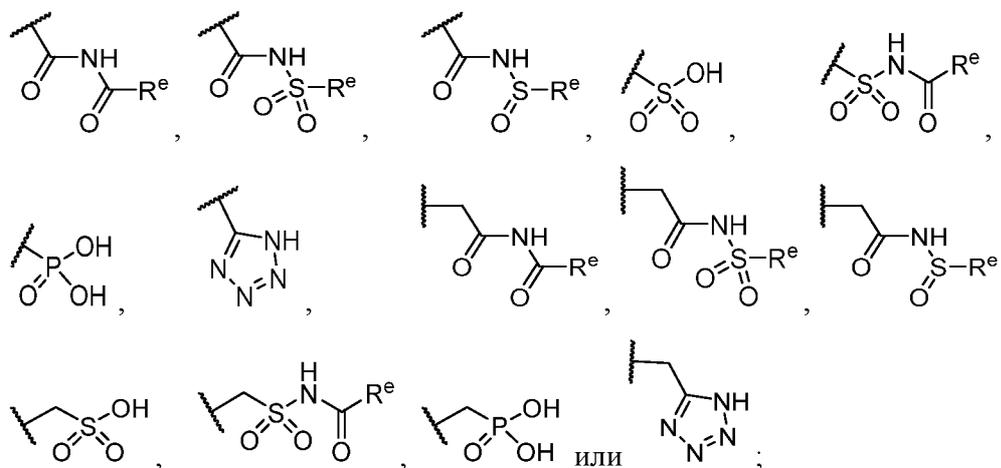
$L^1$  представляет собой ковалентную связь, O, S,  $NR^{17}$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $C_{1-3}$ -алкилен,  $C_{1-3}$ -гетероалкилен,  $C_{2-4}$ -алкенилен,  $C_{2-4}$ -алкинилен, арил или от 5- до 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; где алкилен, гетероалкилен, арил и гетероарил, каждый независимо, замещены от 0 до 3  $R^{11}$ ;

$L^2$  представляет собой ковалентную связь, O, S,  $NR^{18}$ ,  $C_{1-3}$ -алкилен или  $C_{1-3}$ -гетероалкилен, где алкилен и гетероалкилен независимо замещены от 0 до 3  $R^{16}$ ;

$R^X$  представляет собой  $-L^3-R^Z$ ;

$L^3$  представляет собой ковалентную связь,  $C_{1-3}$ -алкилен, или  $-C(O)NR^{12}-CH_2-$ , где  $C_{1-3}$ -алкилен замещен от 0 до 3  $R^{15}$ ;

$R^Z$  представляет собой  $-CN$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-C(O)NR^{14a}R^{14b}$ ,



$R^e$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкоксиалкил или галогеналкоксиалкил;

$R^{Y1}$  и  $R^{Y2}$ , каждый независимо, представляют собой водород, галоген, циано, гидроксил, amino,  $C_{1-6}$ -алкил, алкиламино, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкокси или галогеналкокси; или альтернативно, два  $R^{Y1}$ , вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют мостиковый фрагмент; и при условии, что когда  $Y$  представляет собой  $N$  и  $R^{Y1}$  присоединен к атому углерода, смежному с  $Y$ , тогда  $R^{Y1}$  не является галогеном, циано, гидроксилом, amino, алкокси или галогеналкокси;

$R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{3-5}$ -циклоалкил или  $C_{4-6}$ -гетероциклил, где алкил и циклоалкил независимо замещены от 0 до 3  $R^9$ ;

$R^2$  представляет собой от 6- до 10-членный арил, от 5- до 10-членный гетероарил, от 3- до 10-членный карбоциклил или от 4- до 10-членный гетероциклил, где арил, гетероарил, карбоциклил и гетероциклил независимо замещены от 0 до 5  $R^{10}$ ;

$R^3$  и  $R^4$ , каждый независимо, представляют собой водород,  $C_{1-6}$ -алкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкоксиалкил или галогеналкоксиалкил;

$R^5$  и  $R^7$ , каждый независимо, представляют собой водород, галоген, циано, гидроксил, amino,  $C_{1-6}$ -алкил, алкиламино, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкокси или галогеналкокси;

$R^6$ ,  $R^{17}$  и  $R^{18}$ , каждый независимо, представляют собой водород,  $C_{1-6}$ -алкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкокси или галогеналкокси;

$R^8$  и  $R^{10}$ , каждый независимо, представляют собой галоген, циано, гидроксил, amino, оксо,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $=S$ ,  $-NR^cR^c$ ,  $=NH$ ,  $=N-OH$ ,  $=NR^a$ ,  $=N-OR^a$ ,  $-NO_2$ ,  $-S(O)_2R^a$ ,  $-S(O)_2NHR^b$ ,  $-S(O)_2NR^cR^c$ ,  $-S(O)_2OR^b$ ,  $-OS(O)_2R^b$ ,  $-OS(O)_2OR^b$ ,  $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-C(NR^b)R^b$ ,  $-C(O)OR^b$ ,  $-C(O)NR^cR^c$ ,  $-C(NR^b)NR^cR^c$ ,  $-OC(O)R^b$ ,  $-NR^bC(O)R^b$ ,  $-OC(O)OR^b$ ,  $-NR^bC(O)OR^b$ ,  $-OC(O)NR^cR^c$ ,  $-NR^bC(O)NR^cR^c$ ,  $-NR^bC(NR^b)R^b$ ,  $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$ ,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{1-6}$ -галогеналкил, арил, арилалкил, гетероарил, карбоциклил или гетероциклил; где алкил, арил, гетероарил, карбоциклил и гетероциклил, сами по себе или в составе другой группы, каждый независимо, замещены от 0 до 5  $R^d$ ;

$R^a$ , каждый независимо, представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, карбоциклил, карбоциклилалкил, гетероциклил или гетероциклилалкил;

$R^b$ , каждый независимо, представляет собой водород или  $R^a$ ;

$R^c$ , каждый независимо, представляет собой  $R^b$  или альтернативно, два  $R^c$ , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклил;

$R^d$ , каждый независимо, представляет собой  $R^a$ , алкокси, галогеналкокси, алкиламин, циклоалкиламин, гетероциклиламино, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкокси, гетероциклилокси, галогеналкокси, алкоксиалкокси, галоалкиламино, алкоксиалкиламино, галоалкоксиалкиламино, ариламино, аралкиламино, арилокси, аралкилокси, гетероарилокси, гетероарилалкокси, алкилтио, галоген, циано, гидроксил, амино, оксо,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $=S$ ,  $-NR^cR^c$ ,  $=NH$ ,  $=N-OH$ ,  $=NR^a$ ,  $=N-OR^a$ ,  $-NO_2$ ,  $-S(O)_2R^a$ ,  $-S(O)_2NHR^b$ ,  $-S(O)_2NR^cR^c$ ,  $-S(O)_2OR^b$ ,  $-OS(O)_2R^b$ ,  $-OS(O)_2OR^b$ ,  $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-C(NR^b)R^b$ ,  $-C(O)OR^b$ ,  $-C(O)NR^cR^c$ ,  $-C(NR^b)NR^cR^c$ ,  $-OC(O)R^b$ ,  $-NR^bC(O)R^b$ ,  $-OC(O)OR^b$ ,  $-NR^bC(O)OR^b$ ,  $-NR^bC(O)NR^cR^c$ ,  $-NR^bC(NR^b)R^b$  или  $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$ ;

$R^9$ , каждый независимо, представляет собой галоген, циано, гидроксил, амино или  $C_{1-6}$ -алкил;

$R^{11}$  и  $R^{16}$ , каждый независимо, представляют собой галоген, оксо, циано, гидроксил, амино,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил,  $C_{4-6}$ -гетероциклил, алкиламино, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкокси или галогеналкокси;

$R^{12}$ , каждый независимо, представляют собой водород или  $C_{1-4}$ -алкил;

$R^{13}$  представляет собой водород,  $C_{1-10}$ -алкил или гликозил;

$R^{14a}$  и  $R^{14b}$ , каждый независимо, представляют собой водород,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил,  $C_{4-6}$ -гетероциклил, алкиламино, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкокси или галогеналкокси; и

$R^{15}$ , каждый независимо, представляет собой галоген, оксо, циано, гидроксил, амино, алкил, алкокси или алкиламино; или альтернативно, два  $R^{15}$ , взятые вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют карбоциклильный или гетероциклильный фрагмент.

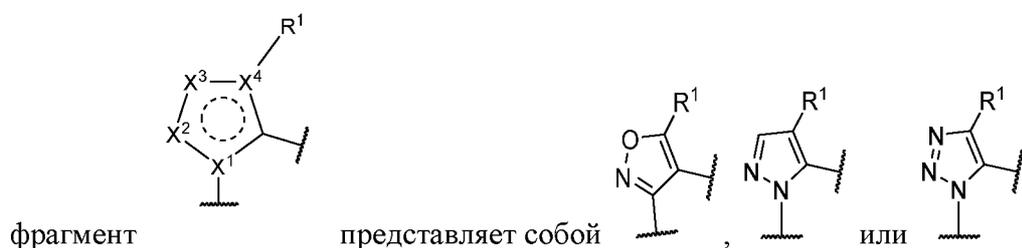
Специалисту в данной области должно быть понятно, что пунктирный круг в формуле (I) обозначает ароматическое кольцо, образованное  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  и атомом углерода; и

волнообразные или волнистые линии указывают на включение геометрических изомеров, например,  $R^3$  и  $R^4$  могут находиться в цис- или транс-положениях.

В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (I)  $X^2$  представляет собой N или  $NR^6$ .

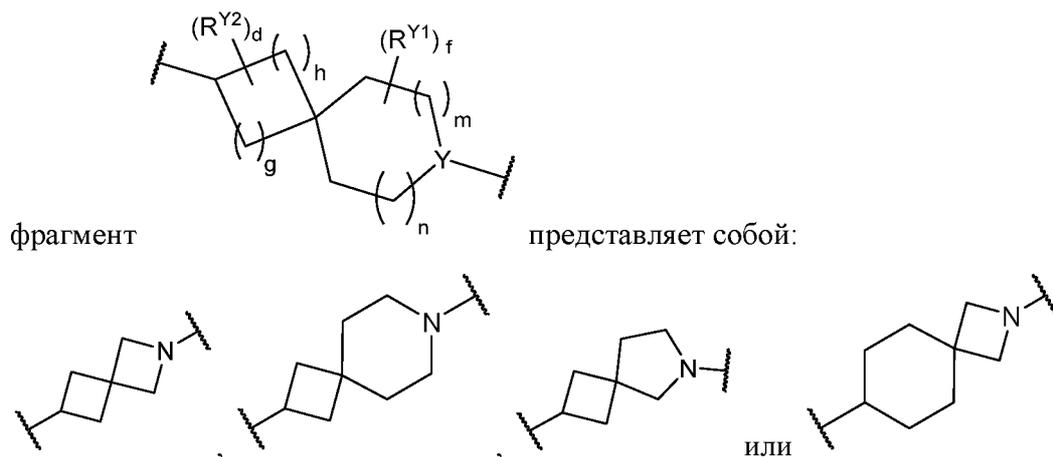
В любом из предыдущих вариантов осуществления формулы (I) два  $R^{Y1}$  вместе образуют  $C_{1-3}$ -алкиленовый мостиковый фрагмент.  $(R^{Y1})_f$  обозначает одну или несколько необязательных групп заместителей на любом из подходящих атомов-членов кольца, и каждый из  $R^{Y1}$  является независимым и может быть одинаковым или различным.

В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (I)



В любом из предыдущих вариантов осуществления формулы (I)  $L^1$  представляет собой ковалентную связь, O, S, NH,  $C_{1-3}$ -алкилен,  $-(C_{1-3}\text{-алкилен})_a-O-(C_{1-3}\text{-алкилен})_b-$ ,  $-(C_{1-3}\text{-алкилен})_a-S-(C_{1-3}\text{-алкилен})_b-$  или  $-(C_{1-3}\text{-алкилен})_a-NH-(C_{1-3}\text{-алкилен})_b-$ , где  $C_{1-3}$ -алкилен замещен от 0 до 3  $R^{11}$ ; и  $L^2$  представляет собой ковалентную связь.

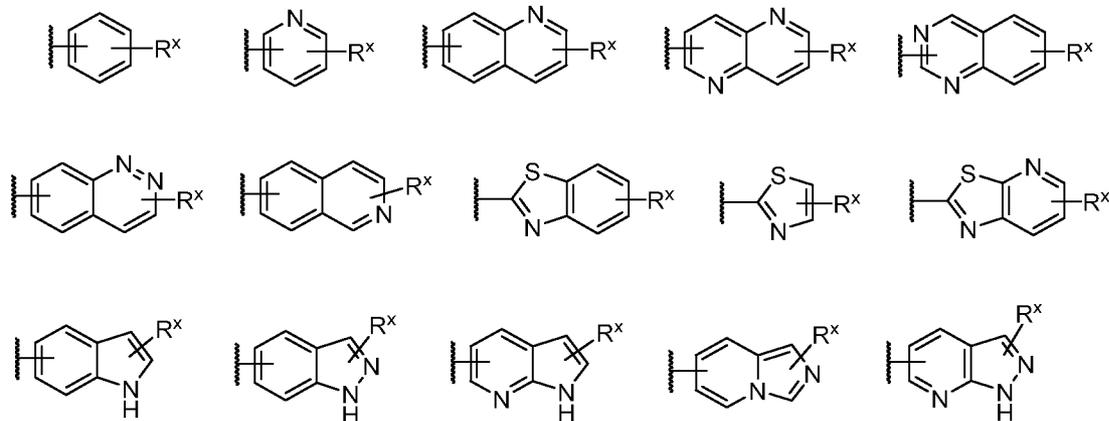
В любом из предыдущих вариантов осуществления формулы (I)



В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (I) Z представляет собой фенил или от 5- до 10-членный гетероарил, где фенил и гетероарил независимо замещены от 0 до 5  $R^8$ , причем  $R^8$  является таким, как определено выше.

В любом из предыдущих вариантов осуществления формулы (I)  $L^1$  представляет собой ковалентную связь.

В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (I)  $-Z-R^x$  выбран из



где фрагмент Z дополнительно замещен от 0 до 3  $R^8$ , и  $R^8$  является таким, как определено выше.

В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (I) Y представляет собой N.

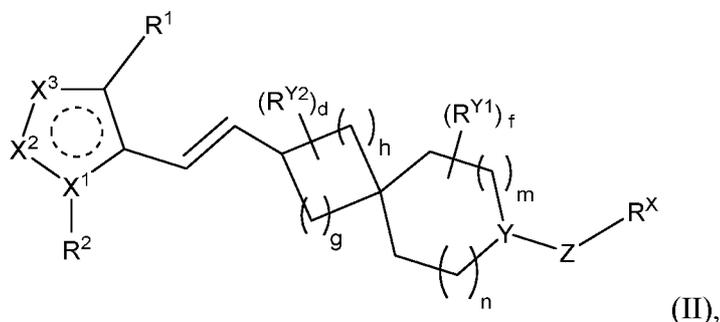
В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (I) Y представляет собой CH; и  $L^1$  представляет собой ковалентную связь, O, S или NH.

В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (I)  $R^2$  представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, где фенил или гетероарил замещен от 0 до 5  $R^{10}$ .

В любом из предыдущих вариантов осуществления формулы (I)  $L^2$  представляет собой ковалентную связь.

В любом из предыдущих вариантов осуществления формулы (I)  $R^3$  и  $R^4$ , каждый независимо, представляют собой водород или  $C_{1-6}$ -алкил.

В одном варианте осуществления формулы (I) соединение представлено формулой (II):



$X^1$  представляет собой C или N;

$X^2$  и  $X^3$ , каждый независимо, представляют собой CH, N, O или S;

Z представляет собой фенил или от 5- до 10-членный гетероарил, где фенил и гетероарил независимо замещены от 0 до 3 R<sup>8</sup>;

R<sup>X</sup> представляет собой -C(O)OR<sup>13</sup>;

каждый R<sup>Y</sup> независимо представляет собой водород, галоген, циано, гидроксил, amino, C<sub>1-6</sub>-алкил, алкиламино, галогеналкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкокси или галогеналкокси;

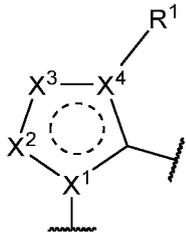
f представляет собой целое число 0, 1 или 2;

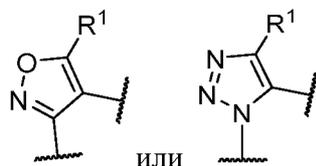
R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>3-5</sub>-циклоалкил, или C<sub>4-6</sub>-гетероциклил, где алкил и циклоалкил независимо замещены от 0 до 3 R<sup>9</sup>;

R<sup>2</sup> представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, где фенил и гетероарил замещены от 0 до 3 R<sup>10</sup>; и

h, g, m, n, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> и R<sup>13</sup> являются такими, как определено в п.1.

В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (II)

фрагмент  представляет собой кольцевой фрагмент, который представляет собой



В любом из предыдущих вариантов осуществления формулы (II) R<sup>2</sup> представляет собой фенил или пиридинил, каждый из которых независимо замещен от 0 до 3 R<sup>10</sup>.

В любом из предыдущих вариантов осуществления формулы (II) оба m и n равны 1.

В любом из предыдущих вариантов осуществления формулы (II) f равен 0.

В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (II) Z представляет собой 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или от 8 до 10-членный бициклический гетероарил, где гетероарил независимо замещен от 0 до 3 R<sup>8</sup>.

В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (II) R<sup>X</sup> представляет собой -C(O)OH.

В одном варианте осуществления формулы (I) или формулы (II)  $X^1$  представляет собой С.

В одном варианте осуществления формулы (I) или формулы (II)  $X^2$  представляет собой Н.

В одном варианте осуществления формулы (I) или формулы (II)  $X^3$  представляет собой О.

В одном варианте осуществления формулы (I)  $X^4$  представляет собой С.

В одном варианте осуществления формулы (I)  $X^1$  представляет собой С и  $X^4$  представляет собой С.

В одном варианте осуществления формулы (I) или формулы (II) один из  $X^2$  и  $X^3$  представляет собой N, и другой из  $X^2$  и  $X^3$  представляет собой О.

В одном варианте осуществления формулы (I) или формулы (II)  $X^2$  представляет собой N и  $X^3$  представляет собой О.

В одном варианте осуществления формулы (I) или формулы (II)  $X^2$  представляет собой О и  $X^3$  представляет собой Н.

В одном варианте осуществления формулы (I) или формулы (II)  $X^1$  представляет собой С;  $X^2$  представляет собой N; и  $X^3$  представляет собой О.

В одном варианте осуществления формулы (I)  $X^1$  представляет собой С; один из  $X^2$  и  $X^3$  представляет собой N, и другой из  $X^2$  и  $X^3$  представляет собой О; и  $X^4$  представляет собой С.

В одном варианте осуществления формулы (I)  $X^1$  представляет собой С;  $X^2$  представляет собой N;  $X^3$  представляет собой О; и  $X^4$  представляет собой С.

В одном варианте осуществления формулы (I)  $X^1$  представляет собой С;  $X^2$  представляет собой О;  $X^3$  представляет собой N; и  $X^4$  представляет собой С.

В одном варианте осуществления формулы (I) или формулы (II)  $X^1$  представляет собой N;  $X^2$  представляет собой N; и  $X^3$  представляет собой N.

В одном варианте осуществления формулы (I) или формулы (II)



В одном варианте осуществления формулы (I)  $L^1$  представляет собой ковалентную связь,  $C_{1-3}$ -алкилен,  $C_{1-3}$ -гетероалкилен,  $C_{2-4}$ -алкенилен,  $C_{2-4}$ -алкинилен, арил или от 5- до 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; где алкилен, гетероалкилен, арил и гетероарил, каждый независимо, замещены от 0 до 3  $R^{11}$ .

В одном варианте осуществления формулы (I)  $L^1$  представляет собой ковалентную связь,  $C_{1-3}$ -алкилен,  $C_{1-3}$ -гетероалкилен,  $C_{2-4}$ -алкенилен или  $C_{2-4}$ -алкинилен; где алкилен и гетероалкилен, каждый независимо, замещены от 0 до 3  $R^{11}$ .

В одном варианте осуществления формулы (I)  $L^1$  представляет собой ковалентную связь,  $C_{1-3}$ -алкилен,  $-(C_{1-3}\text{-алкилен})-O-$  или  $-O-(C_{1-3}\text{-алкилен})-$ , где  $C_{1-3}$ -алкилен замещен от 0 до 3  $R^{11}$ .

В одном варианте осуществления формулы (I)  $L^1$  представляет собой ковалентную связь,  $C_{1-2}$ -алкилен,  $-CH_2O-$  или  $-OCH_2-$ , где  $C_{1-3}$ -алкилен замещен от 0 до 3  $R^{11}$ .

В одном варианте осуществления формулы (I)  $L^1$  представляет собой ковалентную связь или  $-CH_2O-$ .

В одном варианте осуществления формулы (I) или формулы (II) Z представляет собой фенил или от 5- до 10-членный гетероарил, где фенил и гетероарил независимо замещены от 0 до 3  $R^8$ .

В одном варианте осуществления формулы (I) или формулы (II) Z представляет собой 5-членный гетероарил, 6-членный гетероарил, 9-членный гетероарил или 10-членный гетероарил, где 5-членный гетероарил, 6-членный гетероарил, 9-членный гетероарил и 10-членный гетероарил независимо замещены от 0 до 3  $R^8$ .

В одном варианте осуществления формулы (I) или формулы (II) Z представляет собой фенил, пирозолил, пиридинил, бензо[d]тиазолил, тиазоло[5,4-b]пиридинил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил или нафтиридинил, каждый из которых замещен от 0 до 2  $R^8$ .

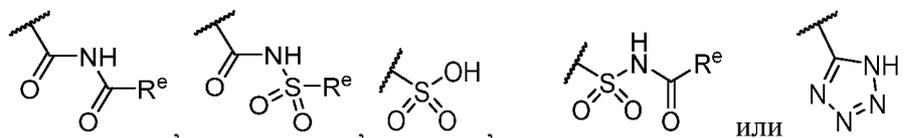
В одном варианте осуществления формулы (I) или формулы (II)  $R^8$  представляет собой, каждый независимо, F, Cl, циано, гидроксил, amino,  $-OR^a$ ,  $-NR^cR^c$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-C(O)OR^b$ ,  $-C(O)NR^cR^c$ ,  $-OC(O)R^b$ ,  $-NR^bC(O)R^b$ ,  $-NR^bC(O)OR^b$ ,  $C_{1-4}$ -алкил,  $C_{1-2}$ -фторалкил, карбоциклил или гетероциклил; где алкил, карбоциклил и гетероциклил, сами по себе или в составе другой группы, каждый независимо, замещены от 0 до 4  $R^d$ .

В одном варианте осуществления формулы (I) или формулы (II)  $R^8$  представляет собой, каждый независимо, F, Cl,  $-OR^a$ ,  $-NR^cR^c$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-C(O)OR^b$ ,  $-C(O)NR^cR^c$ ,  $C_{1-4}$ -алкил,  $C_{1-2}$ -

фторалкил, С<sub>3-6</sub>-циклоалкил или от 5- до 6-членный гетероцикл; где алкил, циклоалкил и гетероцикл, сами по себе или в составе другой группы, каждый независимо, замещены от 0 до 4 R<sup>d</sup>.

В одном варианте осуществления формулы (I) или формулы (II) R<sup>8</sup> представляет собой, каждый независимо, F, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCD<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, циклопропил, метилпиперазинил, -O(циклопропил), -O(циклобутил), -O(фторциклобутил), -O(оксетанил) или -O(тетрагидрофуранил).

В одном варианте осуществления формулы (I) или формулы (II) R<sup>X</sup> представляет собой -L<sup>3</sup>-R<sup>Z</sup>, где L<sup>3</sup> представляет собой ковалентную связь или С<sub>1-2</sub>-алкилен, причем С<sub>1-2</sub>-алкилен замещен от 0 до 3 R<sup>15</sup>; и R<sup>Z</sup> представляет собой -CN, -C(O)OR<sup>13</sup>, -C(O)NR<sup>14a</sup>R<sup>14b</sup>,



В одном варианте осуществления формулы (I) или формулы (II) R<sup>X</sup> представляет собой -L<sup>3</sup>-R<sup>Z</sup>, где L<sup>3</sup> представляет собой ковалентную связь или С<sub>1-2</sub>-алкилен, причем С<sub>1-2</sub>-алкилен замещен от 0 до 2 R<sup>15</sup>; и R<sup>Z</sup> представляет собой -CN, -C(O)OR<sup>13</sup> или -C(O)NR<sup>14a</sup>R<sup>14b</sup>.

В одном варианте осуществления формулы (I) или формулы (II) R<sup>X</sup> представляет собой -CN, -C(O)OH, -CH<sub>2</sub>C(O)OH или -C(O)NH<sub>2</sub>.

В одном варианте осуществления формулы (I) R<sup>3</sup> представляет собой водород или -CH<sub>3</sub>.

В одном варианте осуществления формулы (I) R<sup>4</sup> представляет собой водород или -CH<sub>3</sub>.

В одном варианте осуществления формулы (I) R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>, каждый независимо, представляют собой водород или -CH<sub>3</sub>.

В одном варианте осуществления формулы (I) R<sup>3</sup> представляет собой водород и R<sup>4</sup> представляет собой водород.

В одном варианте осуществления формулы (I) или формулы (II) R<sup>1</sup> представляет собой С<sub>1-4</sub>-алкил, С<sub>3-5</sub>-циклоалкил или С<sub>4-6</sub>-гетероцикл, где алкил и циклоалкил замещены от 0 до 3 R<sup>9</sup>.

В одном варианте осуществления формулы (I) или формулы (II) R<sup>1</sup> представляет собой С<sub>1-3</sub>-алкил, С<sub>3-5</sub>-циклоалкил или С<sub>4-6</sub>-гетероцикл, где алкил и циклоалкил замещены от 0 до 3 R<sup>9</sup>.

В одном варианте осуществления формулы (I) или формулы (II)  $R^1$  представляет собой  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  или  $\text{C}_{3-4}$ -циклоалкил.

В одном варианте осуществления формулы (I) или формулы (II)  $R^1$  представляет собой  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  или циклопропил.

В одном варианте осуществления формулы (I) или формулы (II)  $R^1$  представляет собой циклопропил.

В одном варианте осуществления формулы (I) или формулы (II)  $R^1$  представляет собой  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ .

В одном варианте осуществления формулы (I) или формулы (II),  $L^2$  представляет собой ковалентную связь, O,  $\text{NR}^{18}$ ,  $\text{C}_{1-2}$ -алкилен,  $-\text{OCH}_2-$  или  $-\text{CH}_2\text{O}-$ .

В одном варианте осуществления формулы (I) или формулы (II)  $L^2$  представляет собой ковалентную связь,  $\text{C}_{1-2}$ -алкилен,  $-\text{OCH}_2-$  или  $-\text{CH}_2\text{O}-$ .

В одном варианте осуществления формулы (I) или формулы (II)  $L^2$  представляет собой ковалентную связь или  $-\text{CH}_2-$ .

В одном варианте осуществления формулы (I) или формулы (II)  $R^2$  представляет собой фенил, от 5- до 6-членный гетероарил, от от 3- до 6-членный карбоциклил или от 4- до 6-членный гетероциклил, где фенил, гетероарил, карбоциклил и гетероциклил независимо замещены от 0 до 5  $R^{10}$ .

В одном варианте осуществления формулы (I) или формулы (II)  $R^2$  представляет собой фенил или от 5- до 6-членный гетероарил, где фенил и гетероарил независимо замещены от 0 до 4  $R^{10}$ .

В одном варианте осуществления формулы (I) или формулы (II)  $R^2$  представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, где фенил и гетероарил независимо замещены от 0 до 4  $R^{10}$ .

В одном варианте осуществления формулы (I) или формулы (II)  $R^2$  представляет собой фенил или пиридинил, каждый из которых замещен 1 или 2  $R^{10}$ .

В одном варианте осуществления формулы (I) или формулы (II)  $R^{10}$  представляет собой, каждый независимо, F, Cl, циано, гидроксил, amino,  $\text{C}_{1-3}$ -алкил или  $\text{C}_{1-2}$ -фторалкил.

В одном варианте осуществления формулы (I) или формулы (II)  $R^{10}$  представляет собой, каждый независимо, F, Cl,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CHF}_2$  или  $-\text{CF}_3$ .

В одном варианте осуществления формулы (I) или формулы (II)  $R^{10}$  представляет собой, каждый независимо, Cl или  $-\text{CF}_3$ .

В одном варианте осуществления формулы (I) или формулы (II)  $R^2$  представляет собой фенил, от 5- до 6-членный гетероарил, от 3- до 6-членный карбоциклил или от 4- до 6-членный гетероциклил, где фенил, гетероарил, карбоциклил и гетероциклил независимо замещены от 0 до 5  $R^{10}$ ; и  $R^{10}$  представляет собой, каждый независимо, F, Cl, циано, гидроксил, amino,  $C_{1-3}$ -алкил или  $C_{1-2}$ -фторалкил.

В одном варианте осуществления формулы (I) или формулы (II)  $R^2$  представляет собой фенил, от 5- до 6-членный гетероарил, от 3- до 6-членный карбоциклил или от 4- до 6-членный гетероциклил, где фенил, гетероарил, карбоциклил и гетероциклил независимо замещены от 0 до 5  $R^{10}$ ; и  $R^{10}$  представляет собой, каждый независимо, F, Cl,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$  или  $-CF_3$ .

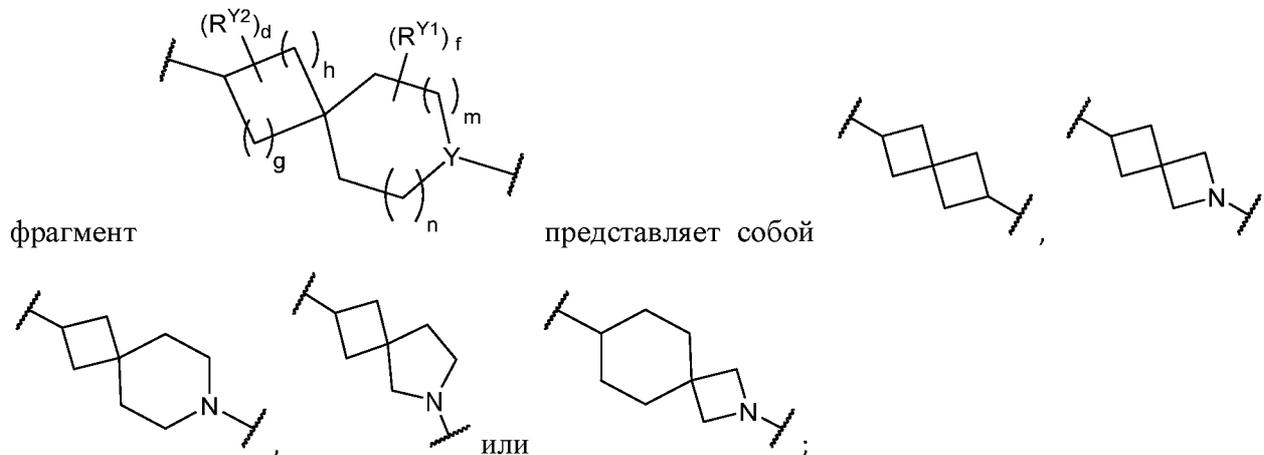
Один вариант осуществления обеспечивает соединение формулы (I) или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль или его сольват; где:

$X^1$  представляет собой C;

$X^2$  представляет собой N;

$X^3$  представляет собой O;

$X^4$  представляет собой C;



$L^1$  представляет собой ковалентную связь,  $C_{1-2}$ -алкилен,  $-CH_2O-$  или  $-OCH_2-$ ;

$R^3$  и  $R^4$ , каждый независимо, представляют собой водород или  $-CH_3$ ;

Z представляет собой фенил или от 5- до 10-членный гетероарил, где фенил и гетероарил независимо замещены от 0 до 3  $R^8$ ;

$R^8$  представляет собой, каждый независимо, F, Cl,  $-OR^a$ ,  $-NR^cR^c$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-C(O)OR^b$ ,  $-C(O)NR^cR^c$ ,  $C_{1-4}$ -алкил,  $C_{1-2}$ -фторалкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил и от 5- до 6-членный гетероциклил; где алкил,

циклоалкил и гетероциклил, сами по себе или в составе другой группы, каждый независимо, замещены от 0 до 4 R<sup>d</sup>.

R<sup>x</sup> представляет собой -L<sup>3</sup>-R<sup>Z</sup>;

L<sup>3</sup> представляет собой ковалентную связь или C<sub>1-2</sub>-алкилен, где C<sub>1-2</sub>-алкилен замещен от 0 до 2 R<sup>15</sup>;

R<sup>Z</sup> представляет собой -CN, -C(O)OR<sup>13</sup> или -C(O)NR<sup>14a</sup>R<sup>14b</sup>;

R<sup>13</sup> представляет собой водород и C<sub>1-2</sub>-алкил;

R<sup>14a</sup> и R<sup>14b</sup>, каждый независимо, представляют собой водород, C<sub>1-2</sub>-алкил или циклопропил;

R<sup>1</sup> представляет собой циклопропил;

L<sup>2</sup> представляет собой ковалентную связь, C<sub>1-2</sub>-алкилен, -OCH<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>O-;

R<sup>2</sup> представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, где фенил и гетероарил замещены от 0 до 3 R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> представляет собой, каждый независимо, F, Cl, циано, гидроксил, amino, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)OR<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -OC(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, C<sub>1-4</sub>-алкил, C<sub>1-2</sub>-фторалкил, карбоциклил или гетероциклил; где алкил, карбоциклил и гетероциклил, сами по себе или в составе другой группы, каждый независимо, замещены от 0 до 4 R<sup>d</sup>;

R<sup>d</sup> представляет собой, каждый независимо F, Cl, C<sub>1-2</sub>-алкил или C<sub>1-2</sub>-фторалкил; и

R<sup>10</sup> представляет собой, каждый независимо, F, Cl, циано, гидроксил, amino, C<sub>1-3</sub>-фторалкил или C<sub>1-2</sub>-фторалкил.

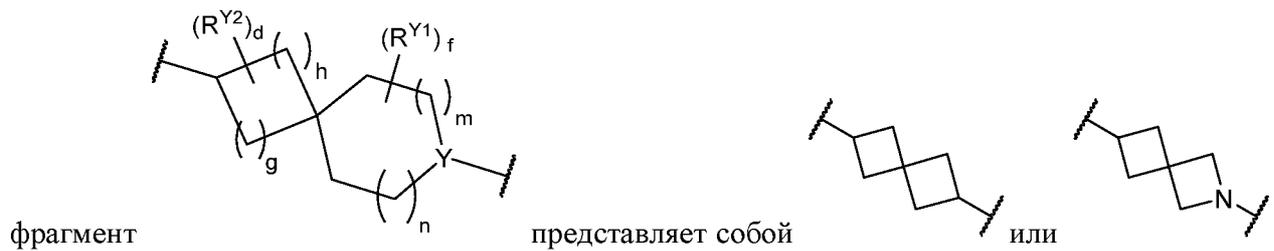
Один вариант осуществления обеспечивает соединение формулы (I) или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль или его сольват; где:

X<sup>1</sup> представляет собой C;

X<sup>2</sup> представляет собой N;

X<sup>3</sup> представляет собой O;

X<sup>4</sup> представляет собой C;



;

$L^1$  представляет собой ковалентную связь или  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ;

$Z$  представляет собой фенил, пиразолил, пиридинил, бензо[d]тиазолил, тиазоло[5,4-b]пиридинил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил или нафтиридинил, каждый из которых замещен от 0 до 2  $R^8$ ;

$R^X$  представляет собой  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$  или  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ;

$R^1$  представляет собой циклопропил;

$L^2$  представляет собой ковалентную связь;

$R^2$  представляет собой фенил или пиридинил, каждый из которых замещен 1 или 2  $R^{10}$ ;

$R^3$  представляет собой водород;

$R^4$  представляет собой водород;

$R^8$  представляет собой, каждый независимо,  $\text{F}$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCD}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ , циклопропил, метилпиперазинил,  $-\text{O}(\text{циклопропил})$ ,  $-\text{O}(\text{циклобутил})$ ,  $-\text{O}(\text{фторциклобутил})$ ,  $-\text{O}(\text{оксетанил})$  или  $-\text{O}(\text{тетрагидрофуранил})$ ; и

$R^{10}$ , каждый независимо, представляет собой  $\text{CL}$  или  $-\text{CF}_3$ .

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает, в частности, соединения, выбранные из любого из примеров, как описано в данной спецификации, или его стереоизомера, таутомера или его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата.

## II. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРИМЕНЕНИЯ И КОМБИНАЦИИ

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли или его сольвата.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения по настоящему изобретению.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к промежуточному соединению для получения соединения по настоящему изобретению.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, как определено выше, дополнительно содержащей одно или несколько дополнительных терапевтических средств.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с нарушением регуляции желчных кислот, у пациента, нуждающегося в таком лечении, и способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли или его сольвата.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с активностью фарнезоидного X-рецептора (FXR) у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли или его сольвата.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, расстройства или состояния, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из

соединений по настоящему изобретению, отдельно или необязательно в сочетании с другим соединением по настоящему изобретению и/или по меньшей мере с одним терапевтическим средством другого типа.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу индуцирования агонистической активности фарнезоидного X-рецептора (FXR) у пациента, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли или его сольвата.

В некоторых вариантах осуществления заболевание, расстройство или состояние, связанное с дисфункцией FXR, включают патологический фиброз, рак, воспалительные расстройства, метаболические или холестатические расстройства.

В некоторых вариантах осуществления заболевание, расстройство или состояние связано с фиброзом, включая фиброз печени, желчных путей, почек, сердца, кожи, глаз и поджелудочной железы.

В других вариантах осуществления заболевание, расстройство или состояние связано с клеточно-пролиферативными расстройствами, такими как рак. В некоторых вариантах осуществления рак включает солидный рост опухоли или новообразование. В других вариантах осуществления рак включает метастазирование опухоли. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак печени, желчного пузыря, тонкой кишки, толстой кишки, почки, предстательной железы, мочевого пузыря, крови, кости, мозга, груди, центральной нервной системы, шейки матки, толстой кишки, эндометрия, пищевода, гениталиев, мочеполовых путей, головы, гортани, легкого, мышечной ткани, шеи, слизистой оболочки полости рта или носа, яичника, поджелудочной железы, кожи, селезенки, желудка, яичка или щитовидной железы. В других вариантах осуществления рак представляет собой карциному, саркому, лимфому, лейкоз, меланому, мезотелиому, множественную миелому или семиному.

Примеры заболеваний, расстройств или состояний, связанных с активностью FXR, которые можно предупреждать, модулировать или лечить в соответствии с настоящим изобретением, включают, но не ограничиваются ими, инъекцию трансплантата, фиброзные расстройства (например, фиброз печени, фиброз почек), воспалительные расстройства (например, острый гепатит, хронический гепатит, неалкогольный стеатогепатит (NASH), синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD)), а

также клеточно-пролиферативные расстройства (например, рак, миелома, фиброма, гепатоцеллюлярная карцинома, колоректальный рак, рак предстательной железы, лейкоз, саркома Капоши, солидные опухоли).

Фиброзные расстройства, воспалительные расстройства, а также клеточно-пролиферативные расстройства, которые подходят для предотвращения или лечения соединениями по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, неалкогольное ожирение печени (NAFLD), алкогольный или неалкогольный стеатогепатит (NASH), острый гепатит, хронический гепатит, цирроз печени, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, лекарственный гепатит, билиарный цирроз печени, портальную гипертензию, регенеративную недостаточность, гиподисфункцию печени, нарушение кровотока в печени, нефропатию, синдром раздраженного кишечника (irritable bowel syndrome (IBS)), воспалительное заболевание кишечника (inflammatory bowel disease (IBD)), аномальную секрецию поджелудочной железы, доброкачественную гиперплазию предстательной железы, невропатическую болезнь мочевого пузыря, диабетическую нефропатию, очаговый сегментарный гломерулосклероз, IgA-нефропатию, нефропатию, вызванную лекарственными средствами или трансплантацией, аутоиммунную нефропатию, волчаночный нефрит, фиброз печени, фиброз почек, хроническую болезнь почек (chronic kidney disease (CKD)), диабетическую болезнь почек (diabetic kidney disease (DKD)), фиброз кожи, келоиды, системный склероз, склеродермию, вирусно-индуцированный фиброз, идиопатический легочный фиброз (idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)), интерстициальную болезнь легких, неспецифическую интерстициальную пневмонию (non-specific interstitial pneumonia (NSIP)), обычную интерстициальную пневмонию (usual interstitial pneumonia (UIP)), радиационно-индуцированный фиброз, семейный легочный фиброз, фиброз дыхательных путей, хроническую обструктивную болезнь легких (chronic obstructive pulmonary disease (COPD)), опухоль спинного мозга, грыжу межпозвоночного диска, стеноз позвоночного канала, сердечную недостаточность, фиброз сердца, фиброз сосудов, периваскулярный фиброз, ящур, рак, миелому, фиброму, гепатоцеллюлярную карциному, колоректальный рак, рак простаты, лейкоз, хронический лимфолейкоз, саркому Капоши, солидные опухоли, инфаркт головного мозга, церебральное кровоизлияние, невропатическую боль, периферическую невропатию, возрастную макулярную дегенерацию (age-related macular degeneration (AMD)), глаукому, глазной фиброз, рубцевание роговицы, диабетическую ретинопатию, пролиферативную витреоретинопатию (proliferative vitreoretinopathy (PVR)),

рубцующий пемфигоид шрама после фильтрующей операции при глаукоме, болезнь Крона или системную красную волчанку; келоидное образование в результате ненормального заживления ран; фиброз, возникающий после трансплантации органов, миелофиброз и миому. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечению фиброзного расстройства, воспалительного расстройства или клеточно-пролиферативного расстройства, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений настоящего изобретения, отдельно или необязательно в комбинации с другим соединением по настоящему изобретению и/или по меньшей мере с одним терапевтическим средством другого типа.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для применения в терапии.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для его применения в терапии для лечения фиброзного расстройства, воспалительного расстройства или клеточно-пролиферативного расстройства.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение также относится к применению соединения по настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения фиброзного расстройства, воспалительного расстройства или клеточно-пролиферативного расстройства.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения фиброзного расстройства, воспалительного расстройства или клеточно-пролиферативного расстройства, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества первого и второго терапевтического средства, где первое терапевтическое средство представляет собой соединение по настоящему изобретению.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинированному препарату соединения по настоящему изобретению и дополнительного терапевтического средства(в) для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинированному препарату соединения по настоящему изобретению и дополнительного терапевтического средства(в) для одновременного, раздельного или последовательного применения при лечении фиброзного расстройства, воспалительного расстройства или клеточно-пролиферативного расстройства.

Соединения по настоящему изобретению могут применяться в комбинации с дополнительным терапевтическим средством(ами), таким как одно или несколько противофиброзных и/или противовоспалительных терапевтических средств.

В одном варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство(а), используемое в комбинированных фармацевтических композициях или комбинированных способах или комбинированных применениях, выбраны из одного или более, предпочтительно от одного до трех, из следующих терапевтических средств: ингибиторы рецепторов TGF $\beta$  (например, галунисертиб), ингибиторы синтеза TGF $\beta$  (например, пирфенидон), ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor (VEGF)), тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor (PDGF)) и киназы рецепторов фактора роста фибробластов (fibroblast growth factor (FGF)) (например, нинтеданиб), гуманизированное моноклональное антитело к  $\alpha v \beta 6$  интегрину (например, 3G9), рекомбинантный человеческий пентраксин-2, рекомбинантный человеческий сывороточный амилоид P, рекомбинантное человеческое антитело против TФР $\beta$ -1, -2, и -3, антагонисты рецепторов эндотелина (например, мацитентан), интерферон гамма, ингибитор c-Jun аминоконцевой киназы (JNK) (например, 4-[[9-[(3S)-тетрагидро-3-фуранил]-8-[(2,4,6-трифторфенил)амино]-9H-пурин-2-ил]амино]транс-циклогексанол, 3-пентилбензолуксусная кислота (PBI-4050), производное тетразамещенного порфирина, содержащее марганец (III), моноклональное антитело, нацеленное на эотаксин-2, антитело к интерлейкину-13 (IL-13) (например, лебрикизумаб, тралокинумаб), биспецифическое антитело, нацеленное на интерлейкин 4 (IL-4) и интерлейкин 13 (IL-13), агонист рецептора тахикинина NK1 (например, SaR<sup>9</sup>, Met(O<sub>2</sub>)<sup>11</sup>-Substance P), цитредекин бесудотокс, человеческая рекомбинантная ДНК, моноклональное антитело каппа IgG1 к соединительному фактору роста и полностью человеческое IgG1-каппа-антитело, селективное к СС-хемокиновому лиганду 2 (например, карлумаб, CCX140), антиоксиданты (например, N-ацетилцистеин), ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (PDE5) (например, силденафил), средства для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, такие как мускариновые антагонисты (например, тиотропия, ипратропиум бромид), агонисты адренергических  $\beta$ 2-рецепторов (например, сальбутамол, сальметерол), кортикостероиды (например, триамцинолон, дексаметазон, флутиказон), иммунодепрессанты (например, такролимус, рапамицин, пимекролимус) и терапевтические средства, применимые для лечения фиброзных состояний, таких как фиброз печени, желчевыводящих путей и почек,

неалкогольная болезнь жирной печени (NALFD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), фиброз сердца, идиопатический легочный фиброз (IPF) и системный склероз. Терапевтические средства, применяемые для лечения таких фиброзных состояний, включают, но не ограничиваются ими, агонисты FXR (например, OCA, GS-9674 и LJN452), ингибиторы LOXL2 (например, симтузумаб), антагонисты LPA1 (например, BMS-986020 и SAR100842), модуляторы PPAR (например, элафибринор, пиоглитазон и сароглитазар, IVA337), ингибиторы SSAO/VAP-1 (например, PXS-4728A и SZE5302), ингибиторы ASK-1 (например, GS-4997 или селонсертиб), ингибиторы ACC (например, CP-640186 и NDI-010976 или GS-0976), миметики FGF21 (например, LY2405319 и BMS-986036), ингибиторы каспазы (например, эмриказан), ингибиторы NOX4 (например, GKT137831), ингибитор MGAT2 (например, BMS-963272),  $\alpha$ V-интегриновые ингибиторы (например, абитузумаб) и конъюгаты желчных кислот/жирных кислот (например арамхол). FXR-агонисты различных вариантов осуществления настоящего изобретения могут также применяться в сочетании с одним или несколькими терапевтическими средствами, такими как ингибиторы CCR2/5 (например, сеникривирок), ингибиторы галектина-3 (например, TD-139, GR-MD-02), антагонисты лейкотриеновых рецепторов (например, типелукаст, монтелукаст), ингибиторы SGLT2 (например, дапаглифлозин, ремоглифлозин), агонисты рецепторов GLP-1 (например, лираглутид и семаглутид), ингибиторы FAK (например, GSK-2256098), обратные агонисты CB1 (например, JD-5037), агонисты CB2 (например, APD-371 и JBT-101), ингибиторы автотаксина (например, GLPG1690), ингибиторы пролил-т-РНК-синтетазы (например, галофугенон), агонисты FPR2 (например, ZK-994) и агонисты THR (например, MGL:3196). В другом варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство(а), применяемое в комбинированных фармацевтических композициях или комбинированных способах или комбинированных применениях, выбрано из одного или нескольких, предпочтительно от одного до трех, иммуноонкологических средств, таких как алемтузумаб, атезолизумаб, ипилимумаб, ниволумаб, офатумумаб, пембролизумаб и ритуксимаб.

Соединения по данному изобретению можно вводить для любого из применений, описанных в настоящем документе, любым подходящим способом, например перорально, таким как таблетки, капсулы (каждая из которых включает составы с длительным высвобождением или составы с замедленным по времени высвобождением), пилюли, порошки, гранулы, эликсиры настойки, суспензии, сиропы и эмульсии; сублингвально; защежно; парентерально, например, с помощью подкожных, внутривенных, внутримышечных

или интратеральных инъекций или способов инфузии (например, в виде стерильных инъеклируемых водных или неводных растворов или суспензий); назально, включая введение в носовые оболочки, например, с помощью ингаляционного спрея; местно, например, в форме крема или мази; или ректально, например, в форме суппозиториев. Их можно вводить отдельно, но обычно их вводят с фармацевтическим носителем, выбранным на основе выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики.

Термин «фармацевтическая композиция» означает композицию, содержащую соединение по изобретению в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным фармацевтически приемлемым носителем. «Фармацевтически приемлемый носитель» относится к средам, общепринятым в данной области для доставки биологически активных средств животным, в частности, млекопитающим, включая, например, адъювант, вспомогательное вещество или носитель, такой как разбавители, консерванты, наполнители, регулирующие поток средства, дезинтегрирующие средства, смачивающие средства, эмульгирующие средства, суспендирующие средства, подслащивающие средства, ароматизирующие средства, отдушки, антибактериальные средства, противогрибковые средства, смазывающие средства и дозирующие средства, в зависимости от характера способа введения и дозирочных форм. Фармацевтически приемлемые носители состоят в соответствии с рядом факторов, которые находятся в пределах компетенции специалистов в данной области техники. Они включают, без ограничения: тип и природу формулируемого активного средства; субъект, которому должна быть введена содержащая средство композиция; предполагаемый путь введения композиции; и целевое показание к лечению. Фармацевтически приемлемые носители включают в себя как водные, так и неводные жидкие среды, а также различные твердые и полутвердые лекарственные формы. Такие носители могут включать в себя ряд различных ингредиентов и добавок в дополнение к активному средству, причем такие дополнительные ингредиенты включаются в рецептуру по ряду причин, например, для стабилизации активного средства, связующих веществ и т. д., хорошо известных специалистам в данной области техники. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, участвующих в их выборе, можно найти в различных легкодоступных источниках, таких как, например, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition (1990).

Используемые в настоящем описании термины «лечить» или «лечение» относятся к подходу для получения благоприятных или желаемых результатов, включая клинические

результаты, с применением соединения или композиции по настоящему изобретению. Для целей данного изобретения благоприятные или желаемые клинические результаты включают, но без ограничения, одно или несколько из следующего: уменьшение тяжести и/или частоты одного или нескольких симптомов, возникающих в результате заболевания, расстройства или состояния; уменьшение степени или вызывание регресса заболевания, расстройства или состояния; стабилизация заболевания, расстройства или состояния (например, предотвращение или задержка ухудшения заболевания, расстройства или состояния); задержка или замедление прогрессирования заболевания, расстройства или состояния; улучшение состояния заболевания, расстройства или состояния; уменьшение дозы одного или нескольких других лекарств, необходимых для лечения заболевания, расстройства или состояния; и/или повышение качества жизни.

Схема дозирования для соединений по настоящему изобретению будет, конечно, варьироваться в зависимости от известных факторов, таких как фармакодинамическая характеристика конкретного средства и способ и путь его введения; вид, возраст, пол, здоровье, состояние здоровья и масса реципиента; природа и тяжесть симптомов; вид сопутствующего лечения; частота лечения; путь введения, почечная и печеночная функция пациента и желаемый эффект.

В качестве общего руководства, ежедневная пероральная доза каждого активного ингредиента, при применении для указанных эффектов, будет находиться в диапазоне от около 0,01 до около 5000 мг в день, предпочтительно от около 0,01 до около 1000 мг в день и наиболее предпочтительно от около 0,01 до около 250 мг в день. При внутривенном введении наиболее предпочтительные дозы будут находиться в диапазоне от около 0,01 до около 10 мг/кг/мин во время инфузии с постоянной скоростью. Соединения по настоящему изобретению можно вводить в виде однократной суточной дозы или общую суточную дозу можно вводить в разделенных дозах два, три или четыре раза в день.

Соединения обычно вводят в смеси с подходящими фармацевтическими разбавителями, вспомогательными веществами или носителями (совместно именуемыми в данном документе фармацевтическими носителями), подходящим образом выбранными в отношении предполагаемой формы введения, например, пероральные таблетки, капсулы, эликсиры и сиропы, и согласованными с традиционной фармацевтической практикой.

Дозированные формы (фармацевтические композиции), подходящие для введения, могут содержать от около 0,1 миллиграмма до около 2000 миллиграммов активного

ингредиента на единицу дозы. В данных фармацевтических композициях активный ингредиент должен обычно присутствовать в количестве около от 0,1 до 95% по массе в расчете на общую массу композиции.

Типичная капсула для перорального введения содержит по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению (250 мг), лактозу (75 мг) и стеарат магния (15 мг). Смесь пропускают через сито 60 меш и упаковывают в желатиновую капсулу № 1.

Типичный препарат для инъекций получают путем стерильного помещения по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению (250 мг) во флакон, стерильной сублимационной сушки и герметизации. Для применения содержимое флакона смешивают с 2 мл физиологического раствора для получения препарата для инъекций.

Настоящее изобретение включает в свой объем фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению, отдельно или в комбинации с фармацевтическим носителем. Необязательно, соединения по настоящему изобретению можно применять отдельно, в комбинации с другими соединениями по изобретению или в комбинации с одним или несколькими, предпочтительно от одного до трех, другим терапевтическим средством(ами), например, ингибиторами ASK-1, антагонистами CCR2/5, ингибиторами аутоаксина, антагонистами рецептора LPA1 или другим фармацевтически активным материалом.

Вышеупомянутые другие терапевтические средства, когда они используются в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, могут применяться, например, в тех количествах, которые указаны в *Physicians' Desk Reference*, как в патентах, изложенных выше или как иное определено специалистом в данной области техники.

В частности, при обеспечении в виде единичной дозировки, существует возможность химического взаимодействия между объединенными активными ингредиентами. По этой причине, когда соединение по настоящему изобретению и второе терапевтическое средство объединяются в единичной дозировке, они составляют таким образом, что, хотя активные ингредиенты объединяются в единичной дозировке, физический контакт между активными ингредиентами сводится к минимуму (то есть уменьшен). Например, один активный ингредиент может иметь энтеросолюбильное покрытие. С помощью энтеросолюбильного покрытия одного из активных ингредиентов можно не только свести к минимуму контакт между соединенными активными ингредиентами, но и можно также контролировать

высвобождение одного из данных компонентов в желудочно-кишечном тракте, так чтобы один из данных компонентов не высвобождался в желудке, а высвобождался в кишечнике. Один из активных ингредиентов также может быть покрыт материалом, который влияет на замедленное высвобождение во всем желудочно-кишечном тракте и также служит для сведения к минимуму физического контакта между объединенными активными ингредиентами. Кроме того, компонент с замедленным высвобождением может быть дополнительно покрыт энтеросолюбильной оболочкой, так что высвобождение данного компонента происходит только в кишечнике. Еще один подход может включать препаративную форму комбинированного продукта, в которой один компонент покрыт полимером, замедляющим высвобождение и/или обеспечивающим высвобождение в кишечнике, а другой компонент также покрыт полимером, таким как гидроксипропилметилцеллюлоза с низкой степенью вязкости (ГПМЦ) или другими подходящими известными в данной области материалами для того, чтобы дополнительно разделить активные компоненты. Полимерное покрытие служит для того, чтобы образовать дополнительный барьер против взаимодействия с другим компонентом.

Такие, а также другие способы сведения к минимуму контакта между компонентами комбинированных продуктов по настоящему изобретению, независимо от того, вводятся ли они в одной дозированной форме или вводятся в отдельных формах, но в то же время одинаковым образом, будут легко понятны специалистам в данной области на основе настоящего описания.

Соединения по настоящему изобретению могут вводиться отдельно или в комбинации с одним или несколькими, предпочтительно от одного до трех, дополнительными терапевтическими средствами. Под «введением в комбинации» или «комбинированной терапией» подразумевается, что соединение по настоящему изобретению и одно или несколько, предпочтительно от одного до трех, дополнительных терапевтических средств вводят одновременно млекопитающему, подвергаемому лечению. При комбинированном введении каждый компонент может вводиться одновременно или последовательно в любом порядке в разные моменты времени. Таким образом, каждый компонент можно вводить отдельно, но достаточно близко по времени, чтобы обеспечить желаемый терапевтический эффект.

Соединения по настоящему изобретению также применимы в качестве стандартных или эталонных соединений, например, в качестве стандарта или контроля качества, в тестах или

анализах с участием агонистов FXR. Такие соединения могут быть обеспечены в коммерческом наборе, например, для применения в фармацевтических исследованиях, связанных с активностью агонистов FXR. Например, соединение по настоящему изобретению можно применять в качестве эталона в анализе для сравнения его известной активности с соединением с неизвестной активностью. Это обеспечит экспериментатору правильность проведения анализа и послужит основой для сравнения, особенно если испытуемое соединение является производным контрольного соединения. При разработке новых анализов или протоколов соединения по настоящему изобретению могут применяться для проверки их эффективности.

Настоящее изобретение также охватывает готовое изделие. Используемый в настоящем документе термин «готовое изделие» предназначен для включения, но не ограничивается этим, наборов и упаковок. Готовое изделие по настоящему изобретению содержит: (a) первый контейнер; (b) фармацевтическую композицию, расположенную в внутри первого контейнера, где композиция содержит: первое терапевтическое средство, содержащее соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую солевую форму; и (c) листок-вкладыш в упаковке, указывающий, что фармацевтическая композиция может применяться для лечения дислипидемий и их последствий. В другом варианте осуществления листок-вкладыш в упаковке указывает, что фармацевтическая композиция может применяться в комбинации (как определено выше) со вторым терапевтическим средством для лечения фиброза и его последствий. Готовое изделие может дополнительно содержать: (d) второй контейнер, где компоненты (a) и (b) расположены внутри второго контейнера и компонент (c) находится внутри или вне второго контейнера. Расположение в первом и во втором контейнерах означает, что соответствующий контейнер содержит предмет в пределах его границ.

Первый контейнер представляет собой емкость, используемую для хранения фармацевтической композиции. Данный контейнер может быть использован для изготовления, хранения, перевозки и/или индивидуальной/массовой продажи. Первый контейнер предназначен для содержания бутылки, банки, флакона, колбы, шприца, тубика (например, для приготовления крема) или любого другого контейнера, используемого для изготовления, содержания, хранения или распространения фармацевтического продукта.

Второй контейнер представляет собой контейнер, который используется для хранения первого контейнера и, необязательно, листка-вкладыша в упаковке. Примеры второго

контейнера включают, но не ограничиваются ими, коробки (например, картонные или пластиковые), ящики, картонные коробки, пакеты (например, бумажные или пластиковые пакеты), сумки и мешки. Листок-вкладыш в упаковке может быть физически прикреплен к наружной поверхности первого контейнера с помощью ленты, клея, скобки или другим способом крепления или он может остаться внутри второго контейнера без каких-либо физических средств крепления к первому контейнеру. В качестве варианта, листок-вкладыш в упаковке помещается на внешней стороне второго контейнера. Если он расположен на внешней стороне второго контейнера, предпочтительно, чтобы листок-вкладыш в упаковке был физически прикреплен с помощью ленты, клея, скобы или другим способом крепления. В качестве варианта, он может быть рядом или находиться на внешней поверхности второго контейнера без физического прикрепления.

Листок-вкладыш в упаковке представляет собой этикетку, бирку, маркер и т. д., которая содержит информацию, относящуюся к фармацевтической композиции, расположенной внутри первого контейнера. Содержание информации, как правило, определяется регулирующим органом Управлением США по контролю за продуктами и лекарствами, определяющим область, в которой готовое изделие должно быть продано (например, Управлением США по контролю за продуктами и лекарствами). Предпочтительно, листок-вкладыш в упаковке конкретно излагает показания, для которых фармацевтическая композиция была одобрена. Листок-вкладыш в упаковке может быть изготовлен из любого материала, на котором человек может прочитать информацию, содержащуюся в нем или на нем. Предпочтительно, листок-вкладыш в упаковке представляет собой запечатываемый материал (например, бумагу, пластик, картон, фольгу, бумагу с клейкой подложкой или пластик и т. д.), на котором была сформирована нужная информация (например, напечатанная или нанесенная).

### III. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Во всем объеме данного описания и прилагаемой формулы изобретения данная химическая формула или наименование будут охватывать все их стерео- и оптические изомеры и рацематы, если такие изомеры существуют. Если не указано иное, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы включены в объем настоящего изобретения. Многие геометрические изомеры по C=C двойным связям, C=N двойным связям, кольцевым системам

и тому подобное также могут присутствовать в соединениях, и все такие стабильные изомеры рассматриваются в настоящем изобретении. Описаны *цис*- и *транс*- (или *E*- и *Z*-) геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде разделенных изомерных форм. Соединения по настоящему изобретению могут быть выделены в оптически активной или рацемической формах. Оптически активные формы могут быть получены разделением рацемических форм или путем синтеза из оптически активных исходных материалов. Все способы, используемые для получения соединений по настоящему изобретению, и промежуточные соединения, полученные в нем, считаются частью настоящего изобретения. При получении энантиомерных или диастереомерных продуктов они могут быть разделены

с помощью обычных методик, например путем хроматографии или фракционной кристаллизации. В зависимости от условий способа конечные продукты по настоящему изобретению получают либо в свободной (нейтральной) форме, либо в форме соли. Как свободная форма, так и соли этих конечных продуктов включены в объем настоящего изобретения. При желании, одна форма соединения может быть преобразована в другую форму. Свободное основание или кислота могут быть превращены в соль; соль может быть превращена в свободное соединение или другую соль, смесь изомерных соединений по настоящему изобретению может быть разделена на индивидуальные изомеры. Соединения по настоящему изобретению, свободная форма и их соли, могут существовать в нескольких таутомерных формах, в которых атомы водорода перемещаются в другие части молекулы, и вследствие этого перегруппировываются химические связи между атомами молекул. Следует понимать, что все таутомерные формы, если они могут существовать, включены в объем изобретения. Используемый здесь термин «соединение по изобретению» или «соединения по изобретению» означает одно или несколько соединений, охватываемых любым из формулы (I), (IIa) и (IIb) или их стереоизомеры, таутомеры или фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

Используемый здесь термин «алкил» или «алкилен» предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп как с разветвленной, так и с линейной цепью, имеющих определенное число атомов углерода. Хотя «алкил» обозначает одновалентный насыщенный алифатический радикал (такой как этил), «алкилен» обозначает двухвалентный насыщенный алифатический радикал (такой как этилен). Например, «C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкил» или «C<sub>1-10</sub>-алкил» предназначен для включения C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub> и C<sub>10</sub>-

алкильных групп. «С<sub>1-10</sub>-алкилен» или «С<sub>1-10</sub>-алкилен» предназначен для включения С<sub>1</sub>, С<sub>2</sub>, С<sub>3</sub>, С<sub>4</sub>, С<sub>5</sub>, С<sub>6</sub>, С<sub>7</sub>, С<sub>8</sub>, С<sub>9</sub> и С<sub>10</sub>-алкиленовых групп. В дополнение, например, «С<sub>1-6</sub>-алкил» или «С<sub>1-6</sub>-алкил» обозначает алкил, имеющий от 1 до 6 атомов углерода; и «С<sub>1-6</sub>-алкилен» или «С<sub>1-6</sub>-алкилен» обозначает алкилен, имеющий от 1 до 6 атомов углерода. Алкильная группа может быть незамещенной или замещенной по меньшей мере одним водородом, который заменяется при этом другой химической группой. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил (Me), этил (Et), пропил (например, н-пропил и изопропил), бутил (например, н-пропил, изобутил, *трет*-бутил) и пентил (например, н-пентил, изопентил, неопентил). Когда используется термин «С<sub>0</sub>-алкил» или «С<sub>0</sub>-алкилен», он предназначен для обозначения прямой связи.

Если не указано иное, термин «низший алкил», используемый в данном описании отдельно или как фрагмент другой группы, включает углеводороды как с линейной, так и с разветвленной цепью, содержащие от 1 до 8 атомов углерода, и термины «алкил» и «алк», используемые в данном документе отдельно или как фрагмент другой группы, включают углеводороды как с прямой, так и с разветвленной цепью, содержащие от 1 до 20 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 10 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 8 атомов углерода, в нормальной цепи, такие как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, изобутил, пентил, гексил, изогексил, гептил, 4,4-диметилпентил, октил, 2,2,4-триметилпентил, нонил, децил, ундецил, додецил, их различные изомеры с разветвленной цепью и тому подобное.

«Гетероалкил» относится к алкильной группе, в которой один или более атомов углерода заменены на гетероатом, такой как, O, N или S. Например, если атом углерода алкильной группы, который присоединен к исходной молекуле, заменен на гетероатом (например, O, N или S), полученные гетероалкильные группы представляют собой, соответственно, алкокси-группу (например, -OCH<sub>3</sub> и т.д.), алкиламино (например, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и т.д.) или тиоалкильную группу (например, -SCH<sub>3</sub>). Если неконцевой атом углерода алкильной группы, который не присоединен к исходной молекуле, заменен на гетероатом (например, O, N или S), полученные гетероалкильные группы представляют собой, соответственно, простой алкиловый эфир (например, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub> и т.д.), алкиламиноалкил (например, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и т.д.) или алкиловый простой тиоэфир (например, -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>). Если концевой атом углерода алкильной группы заменен на гетероатом (например, O, N или S), полученные гетероалкильные группы представляют собой, соответственно, гидроксиалкильную группу

(например,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$ ), аминоалкильную группу (например,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ) или алкилтиольную группу (например,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-SH}$ ). Гетероалкильная группа может иметь, например, от 1 до 20 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода или от 1 до 6 атомов углерода.  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -гетероалкильная группа означает гетероалкильную группу, имеющую от 1 до 6 атомов углерода.

Термин «алкенил» или «алкенилен» предназначен для включения углеводородных цепей с линейной или разветвленной конфигурацией, имеющих указанное число атомов углерода и одну или более, предпочтительно от одной до двух, углерод-углеродных двойных связей, которые могут встречаться в любой устойчивой точке на протяжении цепи. В то время как «алкенил» обозначает одновалентный радикал, «алкенилен» обозначает двухвалентный радикал. Например, термин « $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкенил» или « $\text{C}_{2-6}$ -алкенил» (или алкенилен) предназначен для включения  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$  и  $\text{C}_6$  алкенильных групп. Примеры алкенила включают, но не ограничиваются ими, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 2-метил-2-пропенил и 4-метил-3-пентенил.

Термин «алкинил» или «алкинилен» предназначен для включения углеводородных цепей линейной или разветвленной конфигурации, имеющих одну или более, предпочтительно от одной до трех, углерод-углеродных тройных связей, которые могут встречаться в любой устойчивой точке на протяжении цепи. В то время как «алкинил» обозначает одновалентный радикал, «алкинилен» обозначает двухвалентный радикал. Например, термин « $\text{C}_2\text{-C}_6$  алкинил» или « $\text{C}_{2-6}$ -алкинил» (или алкинилен) предназначен для включения  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$  и  $\text{C}_6$  алкинильных групп; таких как этинил, пропилил, бутинил, пентинил и гексинил.

Используемый в данном документе термин «арилалкил» (он же аралкил), «гетероарилалкил», «карбоциклилалкил» или «гетероциклилалкил» относится к ациклическому алкильному радикалу, в котором один из атомов водорода, связанных с атомом углерода, обычно с концевым или  $\text{sp}^3$ -атомом углерода, заменен на арильный, гетероарильный, карбоциклильный или гетероциклильный радикал, соответственно. Типичные арилалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, бензил, 2-фенилэтан-1-ил, нафтилметил, 2-нафтилэтан-1-ил, нафтобензил, 2-нафтофенилэтан-1-ил и тому подобное. Арилалкильная, гетероарилалкильная, карбоциклилалкильная или гетероциклилалкильная группа может содержать от 4 до 20 атомов углерода и от 0 до 5 гетероатомов, например, алкильный фрагмент может содержать от 1 до 6 атомов углерода.

Термин «бензил», как он используется в настоящем описании, относится к метильной группе, в которой один из атомов водорода заменен фенильной группой, где указанная фенильная группа может быть необязательно замещена от 1 до 5 групп, предпочтительно от 1 до 3 групп,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{Br}$ ,  $\text{I}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{SCH}_3$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$  и  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ . «Бензил» также может быть представлен формулой «Вп».

Термин «низший алкокси», «алкокси» или «алкилокси», «арилокси» или «аралкокси» относится к любой из указанных выше алкильных, аралкильных или арильных групп, связанных с атомом кислорода. Термин «C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси» или «C<sub>1-6</sub>-алкокси» (или алкилокси) предназначен для включения C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> и C<sub>6</sub> алкоксигрупп. Пример алкоксигрупп включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, пропокси (например, н-пропокси и изопропокси) и *трет*-бутокси. Подобным образом, «низший алкилтио», «алкилтио», «тиоалкокси», «арилтио» или «аралкилтио» представляет алкильную, арильную или аралкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенных через серный мостик; например, метил-S- и этил-S-.

Термин «алканоил» или «алкилкарбонил», используемый в данном документе отдельно или как фрагмент другой группы, относится к алкилу, связанному с карбонильной группой. Например, алкилкарбонил может быть представлен фрагментом алкил-C(O)-. Термин «C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилкарбонил» (или алкилкарбонил) предназначен для включения C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> и C<sub>6</sub>-алкил-C(O)-групп

Термин «алкилсульфонил» или «сульфонамид», используемый в данном документе отдельно или как фрагмент другой группы, относится к алкилу или аминогруппе, связанной с сульфонильной группой. Например, алкилсульфонил может быть представлен  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ , тогда как сульфонамид может быть представлен  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ . R<sup>c</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, и R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> являются такими, как определено ниже для «амино».

Термин «карбамат», используемый в настоящем документе отдельно или как фрагмент другой группы, относится к кислороду, связанному с амидогруппой. Например, карбамат может быть представлен  $\text{N}(\text{R}^c\text{R}^d)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ , и R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> являются такими, как определено ниже для «амино».

Термин «амидо», используемый в настоящем документе отдельно или как фрагмент другой группы, относится к аминогруппе, связанной с карбонильной группой. Например,

амидо может быть представлен  $N(R^cR^d)-C(O)-$ , и  $R^c$  и  $R^d$  являются такими, как определено ниже для «амино».

Термин «амино» определяется как  $-NR^{c1}R^{c2}$ , где  $R^{c1}$  и  $R^{c2}$ , каждый независимо, представляют собой H или  $C_{1-6}$ -алкил; или альтернативно,  $R^{c1}$  и  $R^{c2}$ , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют от 3 до 8-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одной или несколькими группами, выбранными из галогена, циано, гидроксил, amino, оксо,  $C_{1-6}$ -алкила, алкокси и аминоалкила. Когда  $R^{c1}$  или  $R^{c2}$  (или оба из них) представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил, аминогруппу также можно назвать алкиламино. Примеры алкиламиногрупп включают, без ограничения,  $-NH_2$ , метиламино, этиламино, пропиламино, изопрпиламино и тому подобные.

Термин «аминоалкил» относится к алкильной группе, в которой один из атомов водорода заменен на аминогруппу. Например, аминоалкил может быть представлен  $N(R^{c1}R^{c2})$ -алкиленом. Термин « $C_1-C_6$ » или « $C_{1-6}$ » аминоалкил (или аминоалкил) включают  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  и  $C_6$  аминоалкильные группы.

Термин «галоген» или «гало», используемый в данном документе отдельно или как фрагмент другой группы, относится к хлору, бром, фтору и йоду, причем хлор или фтор являются предпочтительными.

«Галогеналкил» предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп либо с линейной, либо с разветвленной цепью, имеющих определенное число атомов углерода, замещенных одним или более атомами галогена. « $C_1-C_6$ -галогеналкил» или « $C_{1-6}$ -галогеналкил» (или галогеналкил) предназначен для включения  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  и  $C_6$  галогеналкильных групп. Примеры галогеналкила включают, но не ограничиваются ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил, пентахлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, гептафторпропил и гептахлорпропил. Примеры галогеналкила включают также «фторалкил», который включает насыщенные алифатические углеводородные группы как с разветвленной, так и с линейной цепью, имеющие определенное число атомов углерода, замещенных 1 или более атомами фтора. Используемый в данном документе термин «полигалогеналкил» относится к «алкильной» группе, определенной выше, которая включает от 2 до 9, предпочтительно от 2 до 5, галогенозаместителей, таких как F или Cl, предпочтительно F, таких как, например, полифторалкил,  $CF_3CH_2$ ,  $CF_3$  или  $CF_3CF_2CH_2$ .

«Галогеналкокси» или «галогеналкилокси» представляет галогеналкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенных через

кислородный мостик. Например, «С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-галогеналкокси» или «С<sub>1-6</sub>-галогеналкокси» предназначен для включения С<sub>1</sub>, С<sub>2</sub>, С<sub>3</sub>, С<sub>4</sub>, С<sub>5</sub> и С<sub>6</sub> галогеналкоксигрупп. Примеры галогеналкокси включают, но не ограничиваются ими, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси и пентафторэтокси. Другие примеры галогеналкокси также включают «фторалкокси», который представляет собой фторалкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенных через кислородный мостик. Подобным образом, «галогеналкилтио» или «тиогоалоалкокси» представляет собой галогеналкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенных через серный мостик; например, трифторметил-S- и пентафторэтил-S-. Используемый здесь термин «полигалогеналкилокси» относится к «алкокси» или «алкилокси» группе, как определено выше, которая включает от 2 до 9, предпочтительно от 2 до 5, галогенозаместителей, таких как F или Cl, предпочтительно F, таких как полифторалкокси, например, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> или -OCH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

«Гидроксиалкил» предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп как с линейной, так и с разветвленной цепью, имеющих определенное число атомов углерода, замещенных одним или более гидроксилами (OH). «С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-гидроксиалкил» (или гидроксиалкил) предназначен для включения С<sub>1</sub>, С<sub>2</sub>, С<sub>3</sub>, С<sub>4</sub>, С<sub>5</sub> и С<sub>6</sub> гидроксиалкильных групп.

Термин «циклоалкил» относится к циклизированным алкильным группам, включающим моно-, би- или полициклические кольцевые системы. «С<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>-циклоалкил» или «С<sub>3-7</sub>-циклоалкил» предназначен для включения С<sub>3</sub>, С<sub>4</sub>, С<sub>5</sub>, С<sub>6</sub> и С<sub>7</sub> циклоалкильных групп. Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и норборнил. Разветвленные циклоалкильные группы, такие как 1-метилциклопропил и 2-метилциклопропил, включены в определение «циклоалкил».

Термин «циклогетероалкил» относится к циклизированным гетероалкильным группам, включающим моно-, би- или полициклические кольцевые системы. «С<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>-циклогетероалкил» или «С<sub>3-7</sub>-циклогетероалкил» предназначен для включения С<sub>3</sub>, С<sub>4</sub>, С<sub>5</sub>, С<sub>6</sub> и С<sub>7</sub> циклогетероалкильных групп. Примеры циклогетероалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил и пиперазинил. Разветвленные циклогетероалкильные группы, такие как пиперидинилметил, пиперазинилметил, морфолинилметил, пиридинилметил, пиридилметил, пиримидилметил и пиразинилметил, включены в определение «циклогетероалкил».

Используемый в данном документе термин «азациклил» относится к циклогетероалкилу, содержащему один или более атомов азота в кольце. Примеры азациклилильных групп включают, но не ограничиваются ими, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил и пиперазинил.

Используемый в данном документе термин "карбоцикл", "карбоциклил" или "карбоциклический" означает любое стабильное 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное моноциклическое или 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12- или 13- членное полициклическое (включая бициклическое или трициклическое) углеводородное кольцо, каждое из которых может быть насыщенным или частично ненасыщенным. Таким образом, термин «карбоцикл», «карбоциклил» или «карбоциклический» включает, без ограничения, циклоалкил и циклоалкенил. Примеры таких карбоциклов включают в себя, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогептенил, циклогептил, циклогептенил, адамантил, циклооктил, циклооктенил, циклооктадиенил, [3.3.0]бициклооктан, [4.3.0]бициклононан, [4.4.0]бициклодекан (декалин), [2.2.2]бициклооктан, фторенил, инданил, адамантил и тетрагидронафтил (тетралин). Как показано выше, кольца с мостиковой связью также включены в определение карбоцикла (например, [2.2.2]бициклооктан). Предпочтительными карбоциклами, если не указано иное, являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, инданил и тетрагидронафтил. Кольцо с мостиковой связью возникает, когда один или более, предпочтительно от одного до трех атомов углерода связаны двумя несмежными атомами углерода. Предпочтительные мостики представляют собой один или два атома углерода. Следует отметить, что мостик всегда преобразует моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Когда кольцо имеет мостиковую связь, перечисленные заместители для кольца также могут присутствовать в мостиковой связи.

Кроме того, термин «карбоциклил», включая «циклоалкил» и «циклоалкенил», используемый в данном документе отдельно или как фрагмент другой группы, включает насыщенные или частично ненасыщенные (содержащие 1 или 2 двойные связи) циклические углеводородные группы, содержащие от 1 до 3 колец, включающих моноциклический алкил, бициклический алкил и трициклический алкил, содержащие, в общей сложности, от 3 до 20 атомов углерода, образующих кольца, предпочтительно от 3 до 10 атомов углерода или от 3 до 6 атомов углерода, образующих кольца, и которые могут быть конденсированы с 1 или 2

ароматическими кольцами, как описано для арила, которые включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклодецил и циклододецил, циклогексенил,



причем любая из данных групп может быть необязательно замещена от 1 до 4 заместителями, такими как галоген, алкил, алкокси, гидроксигруппа, арил, арилокси, арилалкил, циклоалкил, алкиламидо, алканоиламино, оксо, ацил, арилкарбониламино, нитро, циано, тиол и/или алкилтио и/или любой из алкильных заместителей.

Как использовано в данном описании, термин «бициклический карбоцикл» или «карбоциклическая бициклическая группа» означает стабильную 9- или 10-членную карбоциклическую кольцевую систему, которая содержит два конденсированных кольца и состоит из атомов углерода. Из двух конденсированных колец одно кольцо представляет собой бензольное кольцо, соединенное со вторым кольцом; и второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное углеродное кольцо, которое является насыщенным или частично ненасыщенным. Бициклическая карбоциклическая группа может присоединяться к его боковой группе через любой атом углерода, что в результате приводит к стабильной структуре. Бициклическая карбоциклическая группа, описанная в данном документе, может быть замещена на любом атоме углерода, если полученное в результате соединение является стабильным. Примеры бициклической карбоциклической группы представляют собой, но не ограничиваются ими, 1,2-дигидронафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил и инданил.

Используемый в данном документе термин «арил», используемый в данном документе отдельно или как фрагмент другой группы, относится к моноциклическим или полициклическим (включая бициклические и трициклические) ароматическим углеводородам, включая, например, фенил, нафтил, антраценил и фенантранил. Арильные фрагменты хорошо известны и описаны, например, в Lewis, R.J., ed., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 13th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (1997). В одном варианте осуществления термин «арил» обозначает моноциклические и бициклические ароматические группы, содержащие от 6 до 10 атомов углерода в кольцевой части (такие как фенил или нафтил, включая 1-нафтил и 2-нафтил). Например, «C<sub>6</sub> или C<sub>10</sub> арил» или «C<sub>6-10</sub> арил» относится к фенилу и нафтилу. Если

не указано иное, «арил», «C<sub>6</sub> или C<sub>10</sub> арил» или «C<sub>6-10</sub> арил» или «ароматический остаток» может быть незамещен или замещен от 1 до 5 групп, предпочтительно от 1 до 3 групп, выбранными из –OH, –OCH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, I, –CN, –NO<sub>2</sub>, –NH<sub>2</sub>, –NH(CH<sub>3</sub>), –N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, –CF<sub>3</sub>, –OCF<sub>3</sub>, –C(O)CH<sub>3</sub>, –SCH<sub>3</sub>, –S(O)CH<sub>3</sub>, –S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, –CH<sub>3</sub>, –CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, –CO<sub>2</sub>H и –CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

Используемый в данном описании термин "гетероцикл", "гетероциклил" или "гетероциклическая группа" означает стабильное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное моноциклическое или 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- или 14-членное полициклическое (включая бициклическое и трициклическое) гетероциклическое кольцо, которое является насыщенным или частично ненасыщенным и которое содержит атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S; и включающее любую полициклическую группу, в которой любое определенное выше гетероциклическое кольцо является конденсированным с карбоциклическим или арильным (например, бензольным) кольцом. То есть, термин «гетероцикл», «гетероциклил» или «гетероциклическая группа» включает неароматические кольцевые системы, такие как гетероциклоалкил и гетероциклоалкенил. Гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окисленными (то есть N → O и S(O)<sub>p</sub>, где p равно 0, 1 или 2). Атом азота может быть замещенным или не замещенным (то есть N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель, если они определены). Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к его боковой группе при любом гетероатоме или атоме углерода, что обеспечивает стабильную структуру. Гетероциклические кольца, описанные в данном документе, могут быть замещенными при атоме углерода или при атоме азота, если полученное в результате соединение является стабильным. Азот в гетероцикле необязательно может быть кватернизированным. Предпочтительно, что если общее количество атомов S и O в гетероцикле превышает 1, то данные гетероатомы не являются смежными друг с другом. Предпочтительно, чтобы общее количество атомов S и O в гетероцикле не превышало 1. Примеры гетероциклилов включают, без ограничения, азетидинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, пиперонил, пиранил, морфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрофинолин, дигидрофуоро[2,3-*b*]тетрагидрофуран.

Как использовано в данном описании, термин «бициклический гетероцикл» или «бициклическая гетероциклическая группа» означает стабильную 9- или 10-членную гетероциклическую кольцевую систему, которая содержит два конденсированных кольца и состоит из атомов углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Из двух конденсированных колец одно кольцо представляет собой 5-

или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее 5-членное гетероарильное кольцо, 6-членное гетероарильное кольцо или бензольное кольцо, каждое соединено со вторым кольцом. Второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным и содержит 5-членный гетероцикл, 6-членный гетероцикл или карбоцикл (при условии, что первое кольцо не является бензольным, когда второе кольцо представляет собой карбоцикл).

Бициклическая гетероциклическая группа может быть присоединена к боковой группе при любом гетероатоме или атоме углерода, что обеспечивает стабильную структуру. Бициклическая гетероциклическая группа, описанная в настоящем документе, может быть замещена при атоме углерода или при атоме азота, если полученное в результате соединения является стабильным. Предпочтительно, что если общее количество атомов S и O в гетероцикле превышает 1, то данные гетероатомы не являются смежными друг с другом. Предпочтительно, чтобы общее количество атомов S и O в гетероцикле не превышало 1. Примеры бициклической гетероциклической группы представляют собой, но не ограничиваются ими, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил, 2,3-дигидробензофуранил, хроманил, 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил и 1,2,3,4-тетрагидро-хиназолинил.

Кольца с внутренними мостиками также включены в определение гетероцикла. Кольцо с внутренним мостиком возникает, если один или более атомов (т.е. C, O, N или S) соединяют два не являющихся смежными атома углерода или азота. Примеры колец с внутренними мостиками включают без ограничения один атом углерода, два атома углерода, один атом азота, два атома азота и группу углерод-азот. Следует отметить, что мостик всегда превращает моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. В кольце с внутренним мостиком заместители в кольце также могут присутствовать на мостике.

Используемый в данном документе термин «гетероарил» предназначен для обозначения стабильных моноциклических и полициклических (включая бициклические и трициклические) ароматических углеводородов, которые включают по меньшей мере один гетероатомный кольцевой член, такой как сера, кислород или азот. Гетероарильные группы включают, без ограничения, пиридинил, пиримидинил, пирозинил, пиридазинил, триазинил, фурил, хинолил, изохинолил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индолил, пирроил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензтиазолил, изоксазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил,

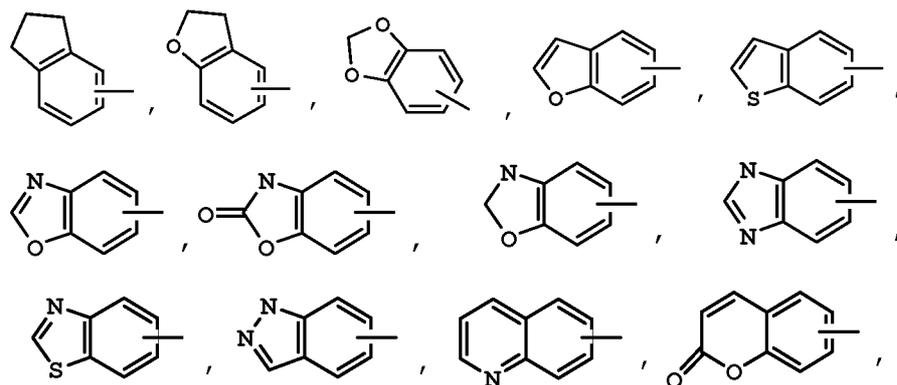
индазолил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, пуринил, карбазолил, бензимидазолил, индолинил, бензодиоксоланил и бензодиоксан. Гетероарильные группы являются замещенными или незамещенными. Атом азота является замещенным или незамещенным (то есть N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель, если это определено). Гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окисленными (то есть N  $\rightarrow$  O и S(O)<sub>p</sub>, где p равно 0, 1 или 2).

Примеры гетероарила включают, но не ограничиваются ими, акридинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензотиазолил, бензотриазолил, бензотетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолил, карбазолил, 4*H*-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2*H*,6*H*-1,5,2-дитиазинил, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1*H*-индазолил, имидазолониридинил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3*H*-индолил, изатиноил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изотиазолониридинил, изоксазолил, изоксазолониридинил, метилендиоксифенил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолониридинил, оксазолидинилперимидинил, оксиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатианил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолониридинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазолил, пиридоимидазолил, пиридотиазолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2-пирролидонил, 2*H*-пирролил, пирролил, хиначолинил, хинолинил, 4*H*-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетразолил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, 6*H*-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиазолониридинил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил.

Примеры от 5- до 10-членных гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, пиридинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, пиразинил, пиперазинил, пиперидинил, имидазолил, имидазолидинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, морфолинил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тетрагидрофуранил, тиадиазинил, тиадиазолил, тиазолил, триазинил, триазолил, бензимидазолил, 1*H*-индазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензтетразолил,

бензотриазолил, бензизоксазолил, бензоксазолил, оксиндолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензизотиазолил, изатиноил, изохинолинил, октагидроизохинолинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, изоксазолотиридинил, хиназолинил, хинолинил, изотиазолопиридинил, тиазолопиридинил, оксазолопиридинил, имидазолопиридинил и пиразолопиридинил. Примеры от 5- до 6-членных гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, пиридинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, пиразинил, пиперазинил, пиперидинил, имидазолил, имидазолиди-нил, индолил, тетразолил, изоксазолил, морфолинил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тетрагидрофуранил, тиадиазинил, тиадиазолил, тиазолил, триазинил и триазолил.

Если не указано иное, «карбоциклил» или «гетероциклил» включает от одного до трех дополнительных колец, конденсированных с карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом (таким как, например, арильные, циклоалкильные, гетероарильные или циклогетероалкильные кольца,



и может быть необязательно замещенным через доступные атомы углерода 1, 2 или 3 группами, выбранными из водорода, галогена, галогеналкила, алкила, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, трифторметила, трифторметокси, алкинила, циклоалкилалкила, циклогетероалкила, циклогетероалкилалкиларила,, гетероарила, арилалкила, арилокси, арилоксиалкила, арилалкокси, алкоксикарбонила, арилкарбонила, арилалкенила, аминокарбониларила, арилтио, арилсульфинила, арилазо, гетероарилалкила, гетероарилалкенила, гетероарилгетероарила, гетероарилокси, гидроксид, нитро, циано, тиола, алкилтио, арилтио, гетероарилтио, арилтиоалкила, алкоксиарилтио, алкилкарбонила, арилкарбонила, алкиламинокарбонила, ариламинокрбонила, алкоксикарбонила, аминокрбонила, алкилкарбонила, арилкарбонилокси, алкилкарбониламино, арилкарбониламино, арилсульфинила, арилсульфинилалкила, арилсульфониламино и

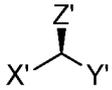
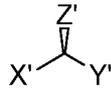
арилсульфониламинокарбонила и/или любого из алкильных заместителей, изложенных в данном документе.

Когда любой из терминов алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, карбоцикллил, гетероцикллил, арил и гетероарил используется в качестве части другой группы, число атомов углерода и членов кольца является таким же, как те, которые определены в самих терминах. Например, алкокси, галогеналкокси, алкиламино, галогеналкил, гидроксикал, аминоалкил, галогеналкокси, алкоксиалкокси, галогеналкиламино, алкоксиалкиламино, галогеналкоксиалкиламино, алкилтио и тому подобное, каждый независимо, содержит число атомов углерода, которые являются такими же, как определено для термина «алкил», например, от 1 до 4 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода и т. д. Подобным образом, каждый циклоалкокси, гетероциклилокси, циклоалкиламино, гетероциклиламино, аралкиламино, ариламино, арилокси, аралкилокси, гетероарилокси, гетероарилалкилокси и тому подобное содержит кольцевые члены, которые являются такими, как определено для терминов «циклоалкил», «гетероцикллил», «арил» и «гетероарил», например, от 3- до 6-членный, от 4 до 7-членный, от 6- до 10-членный, от 5- до 10-членный, 5- или 6-членный и т. д.

В соответствии с соглашением, используемым в данной области техники, связь, указывающая на жирную линию, такую как , как используется в структурных формулах в настоящем документе, изображает связь, которая является точкой присоединения фрагмента или заместителя к структуре ядра или основной цепи.

В соответствии с соглашением, используемым в данной области техники, волнистая или

волнистая связь в структурной формуле, такая как   $X' \begin{matrix} Z' \\ \xi \\ Y' \end{matrix}$ , используется для обозначения стереогенного центра атома углерода, к которому присоединены  $X'$ ,  $Y'$  и  $Z'$ , и предназначена для того, чтобы представлять оба энантиомера в одной фигуре. То есть структурная формула, такая как волнистая связь, обозначает каждый из энантиомеров в отдельности, такой как

 или , а также их рацемическую смесь. Когда волнистая или волнистая связь присоединена к двойной связи (например,  $C=C$  или  $C=N$ ), она включает *цис*- или *транс*- или *E*- и *Z*- геометрические изомеры или их смесь.

В данном документе подразумевается, что если карбоциклический или гетероциклический фрагмент может быть связан или иным образом присоединен к обозначенному субстрату через различные атомы кольца, не обозначая конкретную точку присоединения, то предполагаются все возможные точки, будь то через атом углерода или, например, трехвалентный атом азота. Например, термины «пиридинил» и «пиридил» означают 2-, 3- или 4-пиридинил; термин «тиенил» означает 2- или 3-тиенил и так далее.

Если показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, то такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Если заместитель приведен без указания того, посредством какого атома такой заместитель связан с соединением общей формулы, в том числе с неуказанными соединениями, то такой заместитель может быть связан посредством любого атома в данном соединении. Комбинации заместителей и/или переменных являются допустимыми, только если такие комбинации обеспечивают стабильные соединения.

Специалист в данной области техники поймет, что заместители и другие фрагменты соединений по настоящему изобретению должны быть выбраны для того, чтобы обеспечить соединение, которое является достаточно стабильным, чтобы обеспечить фармацевтически применимое соединение, которое может быть составлено в приемлемо стабильную фармацевтическую композицию. Соединения по настоящему изобретению, которые обладают такой стабильностью, рассматриваются как подпадающие под объем настоящего изобретения.

Термин «противоион» используется для обозначения отрицательно заряженных веществ, таких как хлорид, бромид, гидроксид, ацетат и сульфат. Термин «ион металла» относится к ионам щелочных металлов, таким как ионы натрия, калия или лития, и ионам щелочноземельных металлов, таким как магний и кальций, а также к цинку и алюминию.

Упомянутый в данном документе термин «замещенный» означает, что по меньшей мере один атом водорода (присоединенный к атому углерода или гетероатому) заменен неводородной группой при условии, что нормальные валентности сохраняются и что замещение в результате приводит к стабильному соединению. Когда заместитель представляет собой оксо (то есть =O), тогда на атоме замещаются 2 атома водорода. Оксо-заместители не присутствуют в ароматических фрагментах. Когда говорят, что кольцевая система (например, карбоциклическая или гетероциклическая) является замещенной карбонильной группой или двойной связью, подразумевается, что карбонильная группа или двойная связь являются частью (то есть в пределах) кольца. Кольцевые двойные связи в контексте данного документа

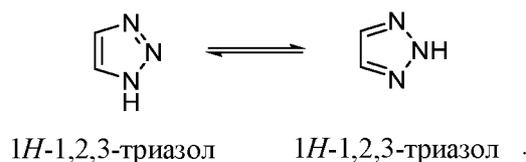
представляют собой двойные связи, которые образуются между двумя соседними кольцевыми атомами (например, C=C, C=N или N=N). Термин «замещенный» по отношению к алкилу, циклоалкилу, гетероалкилу, циклогетероалкилу, алкилену, арилу, арилалкилу, гетероарилу, гетероарилалкилу, карбоциклилу и гетероциклилу означает алкил, циклоалкил, гетероалкил, циклогетероалкил, алкилен, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, карбоциклил и гетероциклил, соответственно, в которых один или более атомов водорода, которые присоединены либо к углероду, либо к гетероатому, каждый независимо, замещены одним или более неводородными заместителями.

В случаях, где присутствуют атомы азота (например, амины) на соединениях по настоящему изобретению, они могут быть превращены в N-оксиды обработкой с окисляющим веществом (например, mCPBA и/или пероксидами водорода) для получения других соединений по настоящему изобретению. Таким образом, рассматриваются указанные и заявленные атомы азота, охватывающие как указанный азот, так и его производное N-оксид (N→O).

Когда какая-либо переменная встречается более одного раза в любой составляющей или формуле соединения, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Таким образом, например, например, если группа, как показано, замещена 0, 1, 2 или 3 группами R, то указанная группа будет незамещенной, когда она замещена 0 группой R или будет замещена до трех R групп, и в каждом случае R независимо выбран из определения R.

Кроме того, комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации в результате приводят к стабильным соединениям.

Используемый в данном документе термин «таутомер» относится к каждому из двух или более изомеров соединения, которые существуют вместе в равновесии и легко взаимозаменяются при миграции атома или группы внутри молекулы. Например, специалист в данной области техники легко поймет, что 1,2,3-триазол существует в двух таутомерных формах, как определено выше:



Таким образом, данное раскрытие предназначено для охвата всех возможных таутомеров, даже когда структура изображает только один из них.

Фраза «фармацевтически приемлемый» используется в данном документе для обозначения таких соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках здравого медицинского заключения приемлемы для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и/или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

Соединения по настоящему изобретению могут присутствовать в виде солей, которые также входят в объем данного изобретения. Фармацевтически приемлемые соли являются предпочтительными. Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицируется путем получения его кислых или основных солей. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную группу, с помощью общепринятых химических методик. Как правило, такие соли могут быть получены путем реакции свободных кислотных или основных форм данных соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или их смеси; обычно предпочтительными являются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Списки подходящих солей можно найти в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), раскрытие которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

Если соединения по настоящему изобретению имеют, например, по меньшей мере один основной центр, они могут образовывать кислотно-аддитивные соли. Они образуются, например, с сильными неорганическими кислотами, такими как минеральные кислоты, например, серная кислота, фосфорная кислота или галогенводородная кислота, с органическими карбоновыми кислотами, такими как алканкарбоновые кислоты с от 1 до 4 атомами углерода, например, уксусная кислота, которые являются незамещенными или замещенными, например, галогеном в качестве хлоруксусной кислоты, такими как насыщенные или ненасыщенные дикарбоновые кислоты, например, щавелевая, малоновая, янтарная, малеиновая, фумаровая, фталевая или терефталевая кислота, такими как гидроксикарбоновые кислоты, например, аскорбиновая, гликолевая кислота, молочная, яблочная, винная, или лимонная кислота, такими как аминокислоты (например, аспарагиновая

или глутаминовая кислота или лизин или аргинин) или бензойная кислота, или с органическими сульфоновыми кислотами, такими как (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил- или арилсульфоновые кислоты, которые являются незамещенными или замещенными, например, галогеном, например, метил- или п-толуолсульфокислота. Соответствующие кислотно-аддитивные соли также могут быть образованы, если желательны, с дополнительно присутствующим основным центром. Соединения по настоящему изобретению, имеющие по меньшей мере одну кислотную группу (например, COOH), также могут образовывать соли с основаниями. Подходящими солями с основаниями являются, например, соли металлов, такие как соли щелочных или щелочноземельных металлов, например, соли натрия, калия или магния или соли с аммиаком или органическим амином, таким как морфолин, тиоморфолин, пиперидин, пирролидин, моно-, ди- или три(низший)алкиламин, например, этил, трет-бутил, диэтил, диизопропил, триэтил, трибутил или диметилпропиламин или моно-, ди- или тригидрокси(низший)алкиламин, например, моно-, ди- или триэтаноламин. Кроме того, могут образовываться соответствующие внутренние соли. Также включены соли, которые не подходят для фармацевтического применения, но которые могут быть использованы, например, для выделения или очистки свободных соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей.

Предпочтительные соли соединений формулы (I), которые содержат основную группу, включают моногидрохлорид, гидросульфат, метансульфонат, фосфат, нитрат или ацетат.

Предпочтительные соли соединений формулы (I), которые содержат кислотную группу, включают соли натрия, калия и магния и фармацевтически приемлемые органические амины.

В дополнение, соединения по настоящему изобретению могут иметь пролекарственные формы. Любое соединение, которое будет преобразовано *in vivo* с получением биологически активного соединения, представляет собой пролекарство в пределах объема и сущности изобретения. Используемый в данном документе термин «пролекарство» охватывает как пролекарства на основе остатка карбоновой кислоты, то есть «сложные эфиры пролекарства», так и пролекарства на основе фрагмента миметиков аргинина, то есть «пролекарства миметиков аргинина». Такие пролекарства предпочтительно вводятся перорально, поскольку во многих случаях гидролиз происходит, преимущественно, под влиянием пищеварительных ферментов. Парентеральное введение может быть использовано, когда сложный эфир сам по себе активен, или в тех случаях, когда гидролиз происходит в крови.

Соединения по настоящему изобретению содержат карбоксигруппу, которая может образовывать физиологически гидролизуемые сложные эфиры, которые служат пролекарствами, то есть «сложные эфиры пролекарств», путем гидролиза в организме с получением соединений по настоящему изобретению как таковых. Примеры физиологически гидролизуемых сложных эфиров соединений по настоящему изобретению включают C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилбензил, 4-метоксибензил, инданил, фталил, метоксиметил, C<sub>1</sub>-6-алканоилокси-C<sub>1</sub>-6-алкил (например, ацетоксиметил, пивалоилоксиметил или пропионилоксиметил), C<sub>1</sub>-6-алкоксикарбонилокси-C<sub>1</sub>-6-алкил (например, метоксикарбонил-оксиметил или этоксикарбонилоксиметил, глицилоксиметил, фенилглицилоксиметил, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил и другие хорошо известные физиологически гидролизуемые сложные эфиры, применяемые, например, в областях, связанных с пенициллином и цефалоспорином. Такие сложные эфиры могут быть получены с помощью общепринятых методик, известных в данной области техники. «Пролекарственные сложные эфиры» могут быть получены путем взаимодействия группы карбоновой кислоты соединений по настоящему изобретению с алкил- или ариловым спиртом, галогенидом или сульфонатом с использованием методик, известных специалистам в данной области техники. Кроме того, различные формы пролекарств хорошо известны в данной области техники. Для примеров таких производных пролекарств см.:

Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985), and Widder, K. et al., eds., *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985);

Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991);

Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992);

Bundgaard, H. et al., *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988); and

Takeya, N. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984).

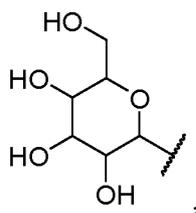
Получение пролекарств хорошо известно в данной области и описано, например, в King, F.D., ed., *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994); Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, San Diego, CA (1999); Rautio, J. et al., *Nature Review Drug Discovery*, 17, 559-587, (2018).

Настоящее изобретение предназначено для включения всех изотопов атомов, встречающихся в настоящих соединениях. Изотопы включают такие атомы, которые имеют одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода включают дейтерий (обозначение D или  $^2\text{H}$ ) и тритий (обозначение T или  $^3\text{H}$ ). Изотопы углерода включают  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ . Соединения по изобретению, меченные изотопами, обычно могут быть получены общепринятыми способами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными описанным в данном документе, с использованием соответствующего меченого изотопами реагента вместо немеченого реагента, используемого в противном случае. Такие соединения имеют множество потенциальных областей применения, например, в виде стандартов и реагентов в определении способности потенциального фармацевтического соединения связываться с белками-мишенями или рецепторами или для визуализации соединений данного изобретения, связанных с биологическими рецепторами *in vivo* или *in vitro*.

«Стабильное соединение» и «стабильная структура» предназначены для указания соединения, которое достаточно устойчиво для того, чтобы выдержать очистку до приемлемой степени чистоты из реакционной смеси и технологию приготовления в эффективное терапевтическое вещество. Предпочтительно, чтобы соединения по настоящему изобретению не содержали N-гало, S(O) $_2$ H или S(O)H группу.

Термин «сольват» означает физическую ассоциацию соединения по настоящему изобретению с одной или более молекулами растворителя, либо органического, либо неорганического. Данная физическая ассоциация предусматривает образование водородной связи. Молекулы растворителя в сольвате могут находиться в регулярном расположении и/или неупорядоченном расположении. Сольват может включать или стехиометрическое, или нестехиометрическое количество молекул растворителя. «Сольват» охватывает как жидкую фазу, так и поддающиеся отделению сольваты. Типичные сольваты включают, но не ограничиваются ими, гидраты, этанолаты, метанолаты и изопропанолаты. Способы сольватации, как правило, известны в данной области.

Термин «гликозил» означает одновалентный радикал или заместитель, полученный путем удаления гемиацетальной гидроксильной группы из циклической формы моносахарида и, соответственно, низшего олигосахариды. В одном варианте осуществления гликозильная группа имеет следующую структуру:



Сокращения, используемые в данном документе, определяются следующим образом: «1 x» однократно, «2 x» дважды, «3 x» трижды, «°C» для градусов Цельсия, «eq» для эквивалента или эквивалентов, «g» для грамма или граммов, «mg» для миллиграмма или миллиграммов, «L» для литра или литров, «мл» для миллилитра или миллилитров, «μL» для микролитра или микролитров, «N» для нормальности, «M» для молярности, «ммоль» для миллимоля или миллимолей, «мин» для минуты или минут, «ч» для часа или часов, «rt» для комнатной температуры, «RBF» для круглодонной колбы, «атм» для атмосферы, «psi» для фунтов на квадратный дюйм, «конц.» для концентрации, «RCM» для метатезиса с замыканием кольца, «sat» или «sat'd» для насыщенный, «SFC» для сверхкритической жидкостной хроматографии, «MW» для молекулярной массы, «mp» для точки плавления, «ee» для энантиомерного избытка, «MS» или «Mass Spec» для масс-спектрометрии, «ESI» для масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением, «HR» для высокого разрешения, «HRMS» для масс-спектрометрии с высоким разрешением, «ЖХ/МС» для жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией, «ВЭЖХ» для жидкостной хроматографии высокого давления, «RP ВЭЖХ» для обращено-фазовой ВЭЖХ, «ТСХ» или «тсх» для тонкослойной хроматографии, «ЯМР» для ядерной магнитно-резонансной спектроскопии, «nOe» для спектроскопии ядерного эффекта Оверхаузера, «<sup>1</sup>H» для протона, «δ» для дельты, «s» для синглета, «d» для дублета, «t» для триплета, «q» для квартета, «m» для мультиплета, «br» для широкого, «Гц» для герц и «α», «β», «R», «S», «E» и «Z» представляют собой стереохимические обозначения, хорошо известные специалисту в данной области техники.

## СОКРАЩЕНИЯ

Сокращения, используемые в данном документе, определяются следующим образом: «1 x» однократно, «2 x» дважды, «3 x» трижды, «°C» для градусов Цельсия, «eq» для эквивалента или эквивалентов, «g» для грамма или граммов, «mg» для миллиграмма или миллиграммов, «L» для литра или литров, «мл» для миллилитра или миллилитров, «μL» для

микролитра или микролитров, «N» для нормальности, «M» для молярности, «ммоль» для миллимоля или миллимолей, «мин» для минуты или минут, «ч» для часа или часов, «rt» для комнатной температуры, «RBF» для круглодонной колбы, «атм» для атмосферы, «psi» для фунтов на квадратный дюйм, «конц.» для концентрации, «RCM» для метатезиса с замыканием кольца, «sat» или «sat'd» для насыщенный, «SFC» для сверхкритической жидкостной хроматографии, «MW» для молекулярной массы, «mp» для точки плавления, «ee» для энантиомерного избытка, «MS» или «Mass Spec» для масс-спектрометрии, «ESI» для масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением, «HR» для высокого разрешения, «HRMS» для масс-спектрометрии с высоким разрешением, «ЖХ/МС» для жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией, «ВЭЖХ» для жидкостной хроматографии высокого давления, «RP ВЭЖХ» для обращено-фазовой ВЭЖХ, «ТСХ» или «тсх» для тонкослойной хроматографии, «ЯМР» для ядерной магнитно-резонансной спектроскопии, «nOe» для спектроскопии ядерного эффекта Оверхаузера, «<sup>1</sup>H» для протона, «δ» для дельты, «s» для синглета, «d» для дублета, «t» для триплета, «q» для квартета, «m» для мультиплета, «br» для широкого, «Гц» для герц и «α», «β», «R», «S», «E» и «Z» представляют собой стереохимические обозначения, хорошо известные специалисту в данной области техники.

Кроме того, следующие сокращения используются в схемах, примерах и в других местах настоящего документа:

Me	метил
Et	этил
Pr	пропил
<i>i</i> -Pr	изопропил
Bu	бутил
<i>i</i> -Bu	изобутил
<i>t</i> -Bu	<i>трет</i> -бутил
Ph	фенил
Bn	бензил
Woc или WOC	<i>трет</i> -бутилоксикарбонил

Вос <sub>2</sub> O	ди- <i>трет</i> -бутил-бутилдикарбонат
ACN	ацетонитрил
AcOH или HOAc	уксусная кислота
AlCl <sub>3</sub>	хлорид алюминия
AIBN	азобисизобутиронитрил
BBr <sub>3</sub>	трибромид бора
BCl <sub>3</sub>	трихлорид бора
BEMP	2- <i>трет</i> -бутилимино-2-диэтиламино-1,3-диметилпергидро- 1,3,2-диазафосфорин
BOP реагент	бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино) фосфоний гексафторфосфат
Реагент Бургесса	1-метокси-М-триэтиламмониосульфонил-метанимидат
CBz	карбобензилокси
DCM или CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	дихлорметан
CH <sub>3</sub> CN или ACN	ацетонитрил
CDCl <sub>3</sub>	дейтерированный хлороформ
CHCl <sub>3</sub>	хлороформ
mCPBA или m-CPBA	<i>мета</i> -хлорпербензойная кислота
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	карбонат цезия
Cu(OAc) <sub>2</sub>	ацетат меди (II)
Cy <sub>2</sub> NMe	N-циклогексил-N-метилциклогексанамин
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ен
DCE	1,2-дихлорэтан
DCM	дихлорметан

DEA	диэтиламин
DMP или Десс-Мартин	1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензизодоксол-3-(1H)-он
	Периодинан
DIC или DIPCDI	диизопропилкарбодиимид
DIEA, DIPEA или основание Хунига	диизопропилэтиламин
DMAP	4-диметиламинопиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
cDNA	комплиментарная ДНК
Dppp	( <i>R</i> )-(+)-1,2-бис(дифенилфосфино)пропан
DuPhos	(+)-1,2-бис((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-2,5-диэтилфосфолано)бензол
EDC	<i>N</i> -(3-диметиламинопропил)- <i>N</i> -этилкарбодиимид
EDCI	<i>N</i> -(3-диметиламинопропил)- <i>N</i> -этилкарбодиимид гидрохлорид
EDTA	этилендиаминтетрауксусная кислота
( <i>S,S</i> )-EtDuPhosRh(I)	(+)-1,2-бис((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-2,5-диэтилфосфолано)бензол(1,5-циклооктадиен)родий(I) трифторметансульфонат
Et <sub>3</sub> N или TEA	триэтиламин
EtOAc	этилацетат
Et <sub>2</sub> O	диэтиловый эфир
EtOH	этанол
GMF	стеклянный микроволоконный фильтр

Граббс (II)	(1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилиден)дихлор (фенилметилен)(трициклогексилфосфин)рутений
HCl	соляная кислота
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфат
HEPES	4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-этансульфоновая кислота
Hex	гексаны
HOBT или НОВТ	1-гидроксибензотриазол
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	перекись водорода
IBX	2-йодоксибензойная кислота
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	серная кислота
Реактив Джонса	CrO <sub>3</sub> в водной H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , 2 M
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	карбонат калия
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	калий фосфат двухосновный
KOAc	ацетат калия
K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	фосфат калия
LAN	алюмогидрид лития
LG	замещаемая группа
LiOH	гидроксид лития
MeOH	метанол
MgSO <sub>4</sub>	сульфат магния
MsOH или MSA	метилсульфоновая кислота
NaCl	хлорид натрия

NaH	гидрид натрия
NaHCO <sub>3</sub>	бикарбонат натрия
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	карбонат натрия
NaOH	гидроксид натрия
Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	сульфит натрия
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	сульфат натрия
NBS	N-бромсукцинимид
NCS	N-хлорсукцинимид
NH <sub>3</sub>	аммиак
NH <sub>4</sub> Cl	хлорид аммония
NH <sub>4</sub> OH	гидроксид аммония
NH <sub>4</sub> COOH	формиат аммония
NMM	N-метилморфолин
OTf	трифлат или трифторметансульфонат
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	трис(добензилиденацетон)дипалладий(0)
Pd(OAc) <sub>2</sub>	ацетат палладия(II)
Pd/C	палладий на угле
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)
Ph <sub>3</sub> PCl <sub>2</sub>	трифенилфосфин дихлорид
PG	защитная группа
POCl <sub>3</sub>	оксихлорид фосфора
PPTS	пиридиния п-толуолсульфонат
i-PrOH или IPA	изопропанол

PS	полистирол
PtO <sub>2</sub>	оксид платины
rt	комнатная температура
RuPhos-Pd-G2	хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II)
SEM-Cl	2-(триметилсилил)этоксиметил хлорид
SiO <sub>2</sub>	оксид кремния
SnCl <sub>2</sub>	хлорид олова (II)
TBAI	тетра- <i>n</i> -бутиламмоний иодид
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TMSCHN <sub>2</sub>	триметилсилилдиазометан
T3P®	ангидрид пропанфосфокислоты
TRIS	трис(гидроксиметил)аминометан
pTsOH	p-толуолсульфоновая кислота
TsCl	p-толуолсульфонилхлорид

#### IV. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены несколькими способами, известными специалисту в области органического синтеза, с применением способов, описанных ниже, совместно со способами синтеза, известными в области синтетической органической химии, или их вариантами, как ясно специалистам в данной области техники. Предпочтительные способы включают, но не ограничиваются ими, способы, которые описаны ниже. Все ссылки, процитированные в данном документе, тем самым включены полностью посредством ссылки. Реакции проводят в растворителе или смеси растворителей, соответствующих применяемым реагентам и материалам и подходящих для

осуществляемых преобразований. Специалистам в области органического синтеза будет понятно, что функциональные группы, присутствующие в молекуле, должны соответствовать предполагаемым преобразованиям. В некоторых случаях потребуется изменить порядок стадий синтеза или выбрать одну схему конкретного процесса по отношению к другому с тем, чтобы получить целевое соединение по изобретению. Ограничения для заместителей, которые совместимы с условиями реакции, будут очевидны для специалиста в данной области техники, и тогда необходимо использовать альтернативные способы. Также является общепризнанным, что еще одним важным фактором при планировании любого пути синтеза в данной области является рациональный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в данном изобретении. Особенно полезное собрание синтетических способов синтеза, которые могут быть применимы к получению соединений по настоящему изобретению, можно найти в Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, New York (1989).

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены с использованием реакций и методик, описанных в данном разделе. Реакции проводят в растворителях, соответствующих используемым реагентам и материалам, и подходят для осуществляемых превращений. В дополнение, при описании способов синтеза, описанных ниже, следует понимать, что все предложенные условия реакции, включая растворитель, реакционную атмосферу, температуру реакции, продолжительность эксперимента и процедуры обработки, выбраны в качестве условий, стандартных для данной реакции, что должно быть очевидно специалисту в данной области техники. Специалисту в области органического синтеза понятно, что функциональная группа, присутствующая в различных частях указанной молекулы, должна быть совместима с предлагаемыми реагентами и реакциями. Не все соединения формулы (I), попадающие в данный класс, могут быть совместимы с некоторыми условиями реакции, необходимыми в некоторых из описанных способов. Такие ограничения для заместителей, которые совместимы с условиями реакции, будут очевидны для специалиста в данной области техники, и необходимо использовать альтернативные способы. Особенно полезное собрание синтетических способов, которые могут быть применимы к получению соединений по настоящему изобретению, можно найти в Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, New York (1989).

## ОБЩИЕ СХЕМЫ

Соединения по настоящему изобретению, представленные формулой (I), формулой (II) или любыми их подпадами или их видами, могут быть получены в соответствии с общими способами, показанными на СХЕМАХ от 1 до 5 ниже.

### СХЕМА 1

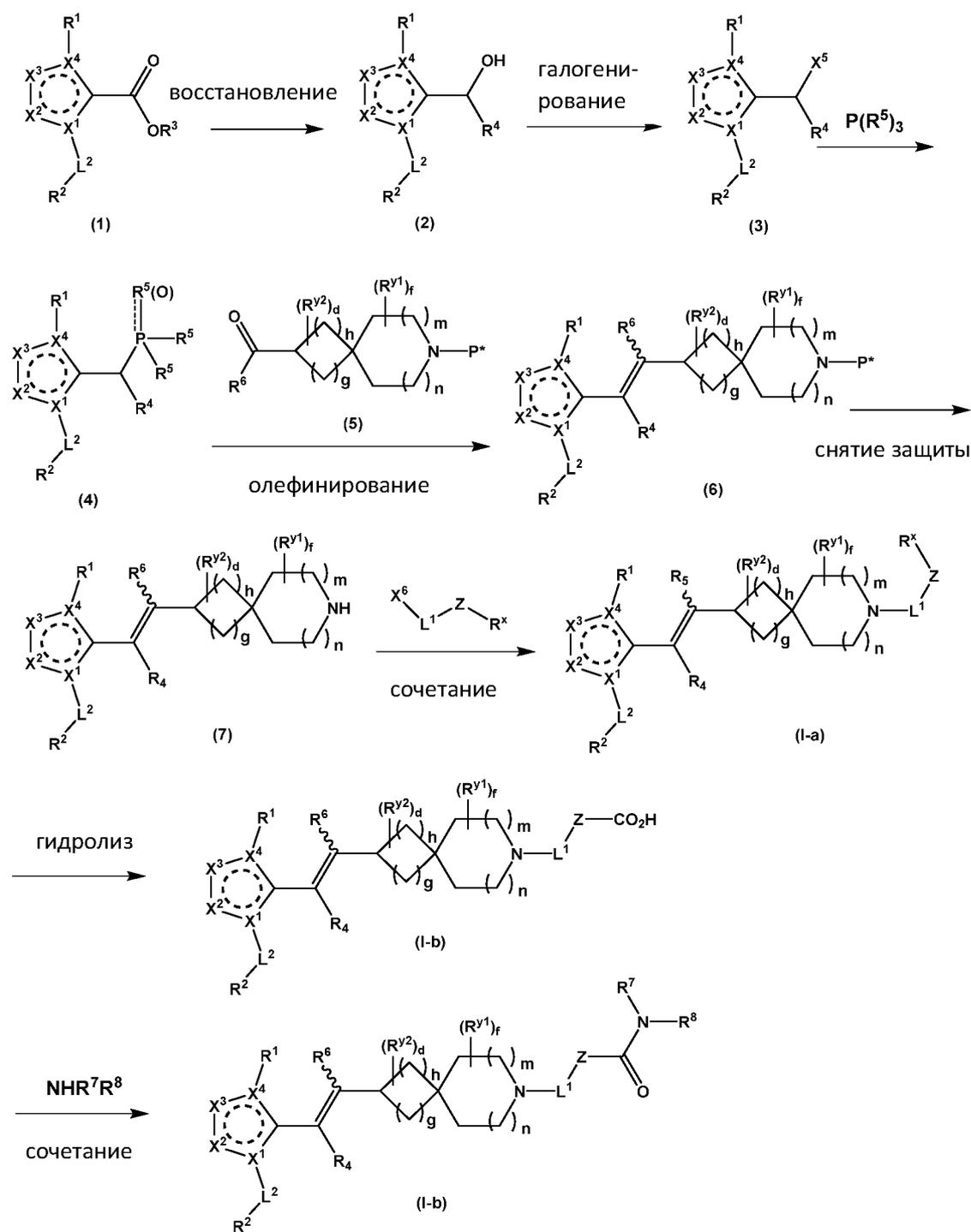
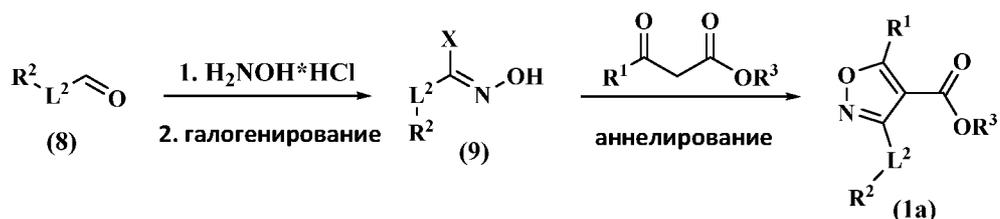


Схема 1 описывает способ получения соединений формулы **I-a**, **I-b** и **I-c**, подмножество формулы **I**. Восстановление сложноэфирного промежуточного соединения **1** может быть достигнуто с помощью ряда реагентов, включая, но не ограничиваясь ими,  $\text{LiAlH}_4$ , DIBAL-H или  $\text{LiBH}_4$ , в подходящем растворителе, таком как  $\text{Et}_2\text{O}$  или THF, с получением первичного спиртового промежуточного соединения **2**. Полученный гидроксил промежуточного соединения **2** можно превратить в галогенированное промежуточное соединение **3** по реакции Аппеля ( $\text{PPh}_3$ ,  $\text{CX}_4$ ) в растворителе, таком как, но не ограничиваясь этим, DCM или нагреванием **2** с водным HBr или HCl в растворителе, таком как, но не ограничиваясь этим, DCE. Промежуточное соединение **3** можно превратить в соответствующий фосфоний **4** путем взаимодействия галогенида **3** с такими реагентами, как, но не ограничиваясь этим,  $\text{PPh}_3$  в растворителе с обратным холодильником, таком как толуол. Олефинирование по Виттигу между фосфонием **4** и кетоном или альдегидом **5** (коммерчески доступным или легко полученным способами, известными специалисту в данной области) может быть использовано для получения смеси *E-Z* алкена **6** в условиях, которые включают обработку фосфония **4** основанием, таким как, но не ограничиваясь этим,  $\text{LiHMDS}$ , LDA, NaH,  $\text{KO}^t\text{Bu}$  или *n*-BuLi с последующим добавлением **5** в подходящем растворителе, таком как THF. Изомеры олефина обычно могут быть разделены с помощью  $\text{SiO}_2$  или SFC-хроматографии. Альтернативно, нагревание **3** в чистом виде в триалкоксифосфите, таком как, но не ограничиваясь этим, триэтоксифосфит, может дать соответствующий фосфонат **4**. Олефинирование Хорнера-Уодсворта-Эммонса (Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)) можно использовать для сочетания **4** и **5** в условиях, аналогичных описанным для олефинирования Виттига. Алкен **6**, полученный в условиях олефинирования HWE, как правило, способствует формированию *E*-изомера, и если получается смесь *E-Z* изомеров, они могут быть разделены с помощью  $\text{SiO}_2$  или SFC-хроматографии. Удаление защитной группы  $\text{P}^*$  может быть достигнуто различными условиями, которые будут варьироваться в зависимости от природы  $\text{P}^*$  и от совместимости с другими функциональными группами, представленными в **6**. В большинстве примеров  $\text{P}^* = \text{Boc}$ , и соответственно кислотные условия (т.е. TFA, HCl) могут использоваться для облегчения удаления защитной группы с получением промежуточного соединения **7**. Однако, если для совместимости функциональных групп требуются альтернативные защитные группы, их можно удалить способами, известными специалисту в данной области техники. Дополнительные способы удаления защитных групп можно найти в Greene, T. and Wuts, P. G.

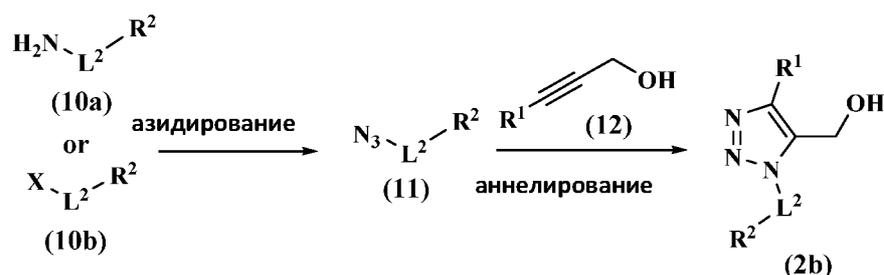
M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 2006 и ссылках, приведенных там. Промежуточное соединение **7** могут быть преобразовано в продукты **I-a** через сочетание с  $X^6-L^1-Z-R^x$  (коммерчески доступен или может быть легко получен способами, известными специалистам в данной области техники, где  $X^6$  представляет собой галогенид, трифлат или эквивалент) в условиях, которые хорошо известны специалисту в данной области. Продукты **I-a** могут быть получены различными реакциями образования связи C-N между промежуточным соединением **7** и подходящим арилгалогенидом, трифлатом или его аналогом. Некоторые примеры включают, но не ограничиваются ими, катализируемую Pd реакцию Бухвальда-Хартвига, Cu-опосредованное сочетание Уллмана, Ni-опосредованное аминирование или нуклеофильное ароматическое замещение ( $S_NAr$ ). Альтернативно, каталитическое соединение Чана-Эванса-Лама, катализируемое Cu, можно использовать, если  $X^6$  представляет собой бороновую кислоту или сложный эфир, которые могут быть коммерчески доступны или получены путем борилирования соответствующего арилгалогенида. В каждом случае может потребоваться оптимизация переменных реакции сочетания, таких как катализатор, лиганд, растворитель, основание, добавки и температура. Если **I-a** содержит сложный эфир или нитрил, он может быть гидролизован до соответствующей карбоновой кислоты **I-b** в таких условиях, как, но не ограничиваясь этим, обработка NaOH или LiOH в растворителях, состоящих из MeOH, THF и воды, при температуре, подходящей для обеспечения гидролиза. В некоторых случаях для получения **I-b** может потребоваться кислотно-опосредованный гидролиз конкретных сложных эфиров, таких как *трет*-бутиловый эфир. Примеры **I-c** могут быть получены путем сочетания **I-b** с  $R^7-N-R^8$  (коммерчески доступен или может быть легко получен способами, известными специалистам в данной области техники) с использованием реагентов сочетания, таких как, но не ограничиваясь ими, T3P, EDC, DCC или CDI в присутствии подходящего основания, например, триэтиламина, основания Хунига или пиридина с добавками, такими как НОВТ или DMAP, или без таких добавок в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, этилацетат, DMF или THF. В каждом случае конкретные условия, используемые для получения **I-c**, включая температуру и концентрацию, могут потребовать оптимизации.

## СХЕМА 2



На схеме 2 описан способ получения промежуточного соединения **1a**, подмножества промежуточного соединения **1**. Альдегиды **8** (коммерчески доступные или легко получаемые способами, известными специалисту в данной области техники) могут быть конденсированы с гидрохлоридом гидроксилamina в различных условиях, включая, но не ограничиваясь этим, перемешивание обоих реагентов в пиридине при комнатной температуре или осторожное нагревание реагентов в присутствии основания, такого как гидроксид натрия или ацетат натрия, в подходящем растворителе, таком как этанол. Полученные оксимы могут быть превращены в соответствующие гидроксимоилгалогениды **9** путем галогенирования реагентами, такими как, но не ограничиваясь ими, NCS или NBS, в подходящем растворителе, таком как DMF. Гидроксимоилгалогениды **9** могут быть подвергнуты взаимодействию с  $\beta$ -кетоефирами (коммерчески доступные или легко получены способами, известными специалисту в данной области техники), в присутствии триэтиламина или другого подходящего основания в растворителе, таком как, но не ограничиваясь этим, DCM, с получением промежуточного соединения **1a** 3,4,5-замещенного сложного эфира изоксалола.

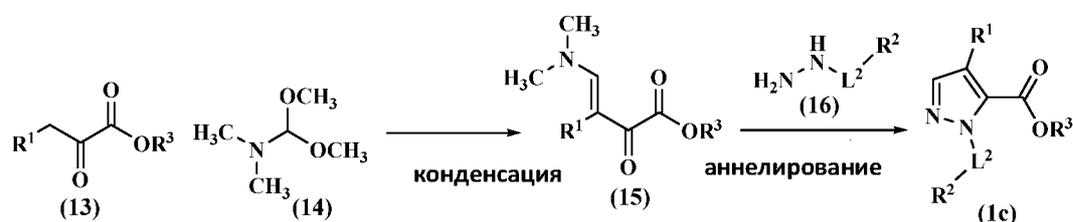
СХЕМА 3



На схеме 3 описан способ получения промежуточного соединения **2b**, подмножества промежуточного соединения **2**. Синтез может начинаться с азидирования амина **10a** (коммерчески доступного или легко получаемого способами, известными специалисту в данной области техники) в таких условиях, как, но не ограничиваясь этим, обработка нитритом натрия в кислой среде ( $H_2O/TFA$ ) с последующим добавлением азидата натрия в подходящем растворителе, таком как вода, при подходящей температуре, чтобы получить азид **11**.

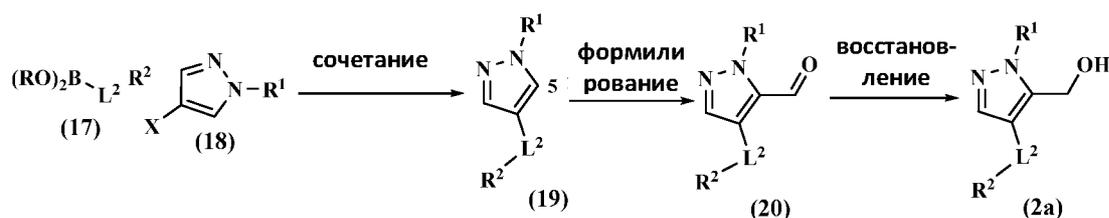
Альтернативно, азид **11** может быть получен нагреванием галогенида **10b** (коммерчески доступного или легко получаемого способами, известными специалисту в данной области техники) с азидной солью, такой как азид натрия, в смеси DMSO/вода при подходящей температуре. Полученный азид **11** может быть подвергнут циклизации с алкином **12** при нагревании реагентов в растворителе, таком как толуол, с получением **2b**. Алкины **12** являются коммерчески доступными или могут быть получены различными способами, включая, но не ограничиваясь этим, депротонирование соответствующего концевго алкина и улавливание в результате полученного аниона формальдегидом или формальдегидным эквивалентом.

СХЕМА 4



На схеме 4 описан способ получения промежуточного соединения **1c**, подмножества промежуточного соединения **1**.  $\alpha$ -Кетозфиры **13** (коммерчески доступные или легко полученные способами, известными специалисту в данной области техники) могут быть конденсированы с *N,N*-диметилформамидом диметилацеталем **14** путем нагревания в подходящем растворителе, таком как EtOH или MeOH, с получением промежуточного соединения **15**. Гидразины **16** могут подвергаться аннуляции с промежуточными соединениями **15** с получением промежуточных соединений **1c** путем нагревания двух реагентов в подходящем растворителе, таком как EtOH или MeOH. Гидразины **16** являются коммерчески доступными или могут быть получены обработкой соответствующего амина реагентом, таким как, но не ограничиваясь этим, нитрит натрия в кислой среде или сочетанием соответствующего арилгалогенида с гидразином.

СХЕМА 5



На схеме 5 описан способ получения промежуточного соединения **2a**, подмножества промежуточного соединения **2**. Подходящим образом замещенная борная кислота или сложный эфир **17** (коммерчески доступные или легко получаемые способами, известными специалисту в данной области техники) и пиразол **18**, содержащий соответственно реакционноспособный галоген или эквивалент X, (коммерчески доступный или легко получаемый способами, известными специалисту в данной области техники) может быть присоединен через катализируемую Pd реакцию Сузуки с получением промежуточного соединения **19**. Типичные условия сочетания Сузуки включают, но не ограничиваются этим, нагревание реагентов **17** и **18** вместе с палладиевым катализатором, лигандом и основанием при подходящей температуре в дезоксигенированном растворителе или смеси растворителей. Конкретные условия включают, но не ограничиваются этим, PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в THF/вода при 120 °C. В каждом случае конкретные условия, используемые для получения **19**, включая стехиометрию, источник палладия, лиганд, основание, растворитель, температуру и концентрацию, могут потребовать независимой оптимизации. Промежуточное соединение **19** можно депротонировать в 5-положении пиразола с помощью достаточно сильного основания, такого как, но не ограничиваясь этим, *n*-BuLi или LDA, в подходящем растворителе, таком как THF или Et<sub>2</sub>O. Полученный анион от депротонирования **19** может быть захвачен *in situ* с помощью формильного эквивалента, такого как DMF, для получения альдегидного промежуточного соединения **20**. Восстановление альдегида **20** может быть достигнуто с помощью ряда реагентов, включая, но не ограничиваясь ими, LiAlH<sub>4</sub>, DIBAL-H или LiBH<sub>4</sub>, в подходящем растворителе, таком как, но не ограничиваясь этим, THF или E<sub>2</sub>O, с получением промежуточного соединения **2a**.

## ПРИМЕРЫ

Следующие примеры предлагаются в качестве иллюстрации, в качестве частичного объема и конкретных вариантов осуществления изобретения и не предназначены для ограничения объема изобретения. Сокращения и химические символы имеют свои обычные и обычные значения, если не указано иное. Если не указано иное, соединения, описанные в данном документе, были получены, выделены и охарактеризованы с использованием схем и других способов, раскрытых в данном документе или могут быть получены с использованием их.

При необходимости реакции проводили в атмосфере сухого азота (или аргона). Для безводных реакций использовали растворители DRISOLV® от EM. Для других реакций использовались растворители класса реагентов (reagent grade) или класса ВЭЖХ (HPLC grade). Если не указано иное, все коммерчески полученные реагенты использовались в том виде, в котором они были получены.

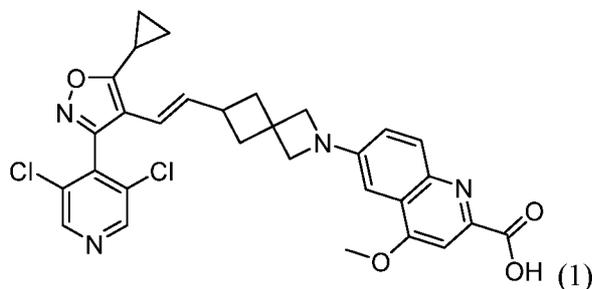
ВЭЖХ/МС и способы препаративной/аналитической ВЭЖХ, использованные для характеристики или очистки примеров.

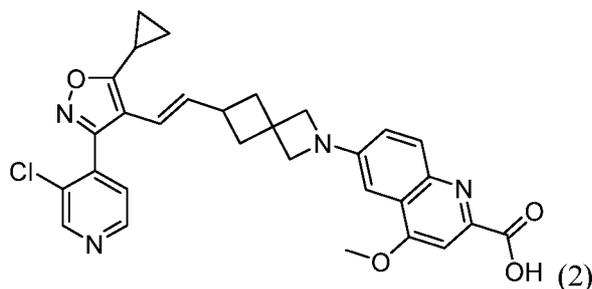
Спектры ЯМР (ядерного магнитного резонанса) обычно получали на приборах Bruker или JEOL400 МГц и 500 МГц в указанных растворителях. Все химические сдвиги приведены в миллионных долях от тетраметилсилана с резонансом растворителя в качестве внутреннего стандарта. Спектральные данные <sup>1</sup>H ЯМР обычно сообщаются следующим образом: химический сдвиг, кратность (s = c, синглет, br s = шир. c, широкий синглет, d = д, дублет, dd = дд, дублет дублетов, t = т, триплет, q = кв, квартет, sep = сеп, септет, m = т, мультиплет, app = очевидный), константы связи (Гц) и интеграция.

Термин ВЭЖХ относится к высокоэффективному жидкостному хроматографическому прибору Shimadzu с одним из следующих способов:

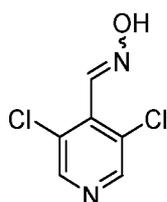
## ПРИМЕРЫ 1 И 2

(E)-6-(6-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-метоксихинолин-2-карбоновая кислота (1) и (E)-6-(6-(2-(3-(3-хлорпиридин-4-ил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-метоксихинолин-2-карбоновая кислота (2)



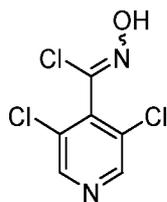


#### Стадия 1. 3,5-Дихлоризоникотинальдегид оксим



К раствору 3,5-дихлоризоникотинальдегида (8,0 г, 45,5 ммоль) в пиридине (22,73 мл) при комнатной температуре порциями в течение 3 минут добавляли гидрохлорид гидроксиламина (3,47 г, 50,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут и затем концентрировали в вакууме досуха с получением неочищенного 3,5-дихлоризоникотинальдегида оксима (12,6 г) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. МС (ESI)  $m/z$ : 190,9 (M+H)<sup>+</sup>. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

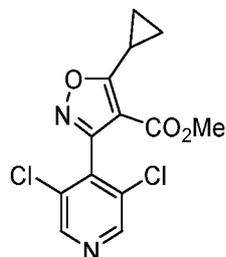
#### Стадия 2. 3,5-Дихлор-N-гидроксиизоникотинимидоилхлорид



К суспензии оксима 3,5-дихлоризоникотинальдегида (12,6 г,  $\leq$  45,5 ммоль) в DMF (91 мл) при комнатной температуре добавляли NCS (6,38 г, 47,8 ммоль) порциями в течение 5 минут. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 80 минут, выливали на лед, экстрагировали EtOAc (дважды). Объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Масляный остаток подвергали флэш-колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 40% EtOAc в гексане, с получением 3,5-дихлор-N-гидроксиизоникотинимидоилхлорида (9,76 г, 43,3 ммоль, выход 95% в течение двух стадий)

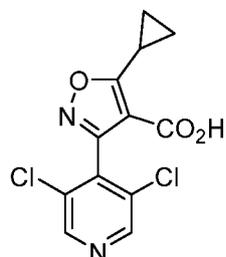
в виде белого твердого вещества., МС (ESI)  $m/z$ : 226,8 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) (основной изомер)  $\delta$  9,14 (с, 1H), 8,62 (с, 2H).

### Стадия 3. Метил 5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-карбоксилат



В круглодонную колбу объемом 100 мл, содержащую метил-3-циклопропил-3-оксопропаноат (6,15 г, 43,3 ммоль), добавляли Et<sub>3</sub>N (12,07 мл, 87 ммоль). Полученный прозрачный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем охлаждали на бане с ледяной водой, после чего добавляли раствор 3,5-дихлор-N-гидроксиизоникотинимидоилхлорида (9,76 г, 43,3 ммоль) в EtOH (19,68 мл) в течение 10 минут. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 90 минут и затем разбавляли EtOAc, промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток загружали на флэш-колонку с силикагелем через твердый картридж, элюируя смесью EtOAc/гексан (0-30%), получая метил 5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-карбоксилат (12,36 г, 39,6 ммоль, выход 91%) в виде белого твердого вещества. МС (ESI)  $m/z$ : 312,9 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,62 (с, 2H), 3,71 (с, 3H), 2,93 (тт,  $J = 5,06, 8,36$  Гц, 1H), 1,43 (дд,  $J = 2,75, 4,95$  Гц, 2H), 1,30-1,35 (м, 2H).

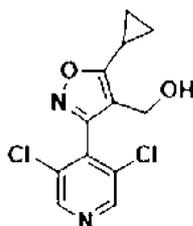
### Стадия 4. 5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-карбоновая кислота



Смесь метил 5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-карбоксилата (2,18 г, 6,96 ммоль) и LiOH (моногидрат) (1,022 г, 24,37 ммоль) в THF (7 мл), MeOH (3,5 мл) и

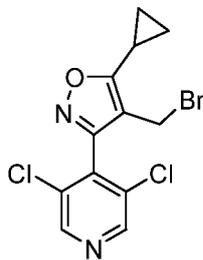
воду (3,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Уксусную кислоту (1,559 мл, 27,8 ммоль) добавляли по каплям в течение 2 минут и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь загружали на флэш-колонку с силикагелем через твердый картридж, элюируя от 0 до 20% MeOH в DCM, с получением 5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-карбоновой кислоты (2,01 г, 6,72 ммоль, выход 97%) в виде не совсем белого твердого вещества. МС (ESI)  $m/z$ : 298,9 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,83 (с, 2H), 2,85-2,98 (м, 1H), 1,34 (тд,  $J = 2,89, 8,31$  Гц, 2H), 1,29 (дд,  $J = 2,64, 5,06$  Гц, 2H).

Стадия 5. (5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метанол.



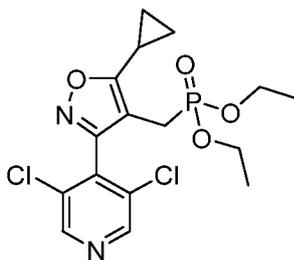
К раствору 5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-карбоновой кислоты (4,43 г, 14,81 ммоль) в THF (10 мл) при комнатной температуре добавляли борантетрагидрофурановый комплекс (1M в THF) (98 мл, 98 ммоль) медленно в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли дополнительное количество борантетрагидрофуранового комплекса (20,74 мл, 20,74 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь охлаждали на водяной бане со льдом и по каплям добавляли MeOH для гашения реакции до прекращения образования пузырьков. Ледяную баню убирали и смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-колонкой с силикагелем, элюируя от 0 до 90% EtOAc/гексан, с получением (5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метанола (1,72 г, 6,03 ммоль, выход 40,7%) в виде желто-коричневого твердого вещества. МС (ESI)  $m/z$ : 284,9 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,60-8,65 (м, 2H), 4,46 (с, 2H), 2,18 (тт,  $J = 5,14, 8,39$  Гц, 1H), 1,29 (дд,  $J = 1,76, 5,72$  Гц, 2H), 1,18 (дд,  $J = 2,42, 8,36$  Гц, 2H).

Стадия 6. 4-(Бромметил)-5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол



К раствору (5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метанола (3,6 г, 12,63 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли трифенилфосфин (4,97 г, 18,94 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, охлаждали до 0 °С с последующим добавлением раствора CBr<sub>4</sub> (6,28 г, 18,94 ммоль) в DCM (20 мл) в течение 10 минут. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и затем концентрировали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на флэш-колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 20% EtOAc в гексане, с получением 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазола (4,36 г, 12,53 ммоль, выход 99%) в виде белого твердого вещества. МС (ESI) *m/z*: 348,9 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,65 (с, 2H), 4,22 (с, 2H), 2,10-2,16 (м, 1H), 1,27-1,34 (м, 2H), 1,19-1,25 (м, 2H).

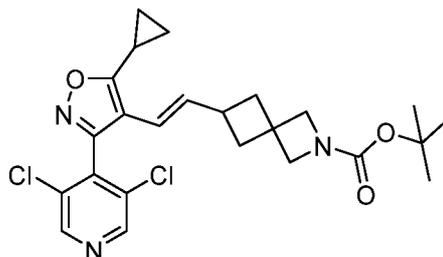
Стадия 7. Диэтил((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метил)фосфонат



Смесь 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазола (198 мг, 0,569 ммоль) и триэтилфосфита (195 мкл, 1,138 ммоль) нагревали при 110 °С в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь загружали на флэш-колонку с силикагелем и элюировали от 0 до 100% EtOAc в гексане с получением диэтил((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метил)фосфоната (223 мг, 0,550 ммоль, выход 97%) в виде не совсем белого твердого вещества. МС (ESI) *m/z*: 405,0 (M+H)<sup>+</sup>;

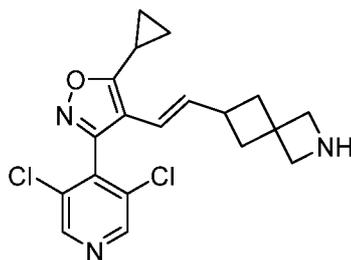
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,65 (с, 2H), 3,91-4,07 (м, 4H), 2,80-2,97 (м, 2H), 2,16-2,24 (м, 1H), 1,23 (т,  $J = 7,04$  Гц, 10H).

Стадия 8. трет-Бутил(Е)-6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



К раствору диэтил((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метил)фосфоната (0,68 г, 1,687 ммоль) и трет-бутил 6-формил-2-азаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (0,416 г, 1,846 ммоль) в THF (11,19 мл) при  $-78$  °C добавляли бис(триметилсилил)амид лития (1M в THF) (3,69 мл, 3,69 ммоль) по каплям в течение 10 минут. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой силикагеля и концентрировали в вакууме с получением неочищенного масла. Неочищенное масло очищали с помощью флэш-колонки с силикагелем, элюируя от 0 до 40% EtOAc в гексане, чтобы получить смесь цис- и транс-изомеров. Изомерную смесь подвергали SFC-хроматографии (Berger MG II, колонка: Chiralpak IC, 21 X 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 15% MeOH/85% CO<sub>2</sub>, условия потока: 45 мл/мин, 120 бар, 40 °C) с получением трет-бутил(Е)-6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (315 мг, 0,661 ммоль, выход 39,4%) в виде воскообразного твердого вещества. MS (ESI)  $m/z$ : 476,1 (M+H)<sup>+</sup>;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,62 (с, 2H), 5,91 (дд,  $J = 1,10, 16,07$  Гц, 1H), 5,53 (дд,  $J = 7,04, 16,07$  Гц, 1H), 3,89 (с, 2H), 3,72 (с, 2H), 2,68-2,85 (м, 1H), 2,29 (ддд,  $J = 2,53, 7,98, 10,18$  Гц, 2H), 2,09 (ддд,  $J = 3,30, 5,12, 8,31$  Гц, 1H), 1,88 (шир.д,  $J = 9,90$  Гц, 2H), 1,41 (с, 9H), 1,19-1,27 (м, 2H), 1,08-1,18 (м, 2H).

Стадия 9. (Е)-4-(2-(2-Азаспиро[3.3]гептан-6-ил)винил)-5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол



К трет-бутил(Е)-6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилату (151 мг, 0,317 ммоль) в DCM (0,30 мл) при 0 °С добавляли TFA (0,293 мл, 3,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут и затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc, нейтрализовали насыщенным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органический слой отделяли, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая (Е)-4-(2-(2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)винил)-5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол (115 мг, 0,306 ммоль, выход 96%) в виде воскообразного твердого вещества. МС (ESI) *m/z*: 376,0 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,62 (с, 2H), 5,93 (шир.д, *J* = 16,07 Гц, 2H), 5,48 (дд, *J* = 6,82, 16,07 Гц, 1H), 3,95 (с, 2H), 3,77 (с, 2H), 2,77 (шир.д, *J* = 7,92 Гц, 1H), 2,34-2,44 (м, 2H), 2,05-2,13 (м, 1H), 1,84-1,99 (м, 2H), 1,21-1,27 (м, 2H), 1,12-1,19 (м, 2H).

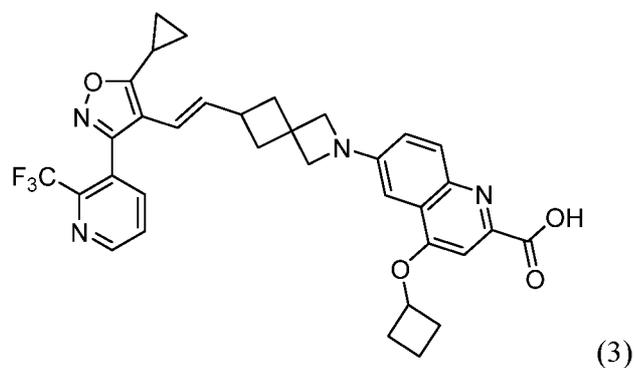
Стадия 10. (Е)-6-(6-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-метоксихинолин-2-карбоновая кислота и (Е)-6-(6-(2-(3-(3-хлорпиридин-4-ил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-метоксихинолин-2-карбоновая кислота

Смесь (Е)-4-(2-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)винил)-5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазола (22 мг, 0,058 ммоль), метил-6-бром-4-метоксихинолин-2-карбоксилата (20,78 мг, 0,070 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2')амино-1,1'-бифенил]палладия (II) (2,271 мг, 2,92 мкмоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (57,1 мг, 0,175 ммоль) в диоксане (0,8 мл) дегазировали и затем нагревали при 100 °С в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли раствор гидроксида натрия (2 М водный раствор) (0,146 мл, 0,292 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали и подвергали очистке с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge C18, частицы 2,1 × 50 мм, 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: от 0 до 100% В в течение 3 минут, затем выдерживание

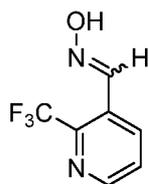
0,75 минуты при 100% В; поток: 1 мл/мин) с получением (E)-6-(6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-метоксихинолин-2-карбоновой кислоты (6,1 мг, 7,49 мкмоль, 12,8% выход) и (E)-6-(6-(2-(3-(3-хлорпиридин-4-ил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-метоксихинолин-2-карбоновой кислоты в виде их TFA солей. МС (ESI)  $m/z$ : 577,3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,87 (с, 2H), 7,93 (шир. с, 1H), 7,45 (шир. с, 1H), 7,05 (шир. с, 1H), 6,73 (шир. с, 1H), 6,11 (шир. с,  $J = 16,07$  Гц, 1H), 5,60 (шир. с,  $J = 7,07, 16,07$  Гц, 1H), 4,07 (с, 3H), 3,97 (шир. с, 2H), 3,69-3,88 (м., 2H), 2,82-2,93 (м, 1H), 2,32-2,43 (м, 3H), 1,93 (шир. д,  $J = 9,26$  Гц, 2H), 1,17-1,22 (м, 2H), 1,06-1,13 (м, 2H). МС (ESI)  $m/z$ : 543,3[M+H]<sup>+</sup>; Значения EC<sub>50</sub> для примеров 1 и 2 составляли 155 нМ и 501 нМ, соответственно; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) различимый химический сдвиг δ 8,87 (с, 1H), 8,72 (шир. д,  $J = 4,88$  Гц, 1H), 7,87-7,99 (м, 1H), 7,59 (д,  $J = 4,88$  Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 6,98 (шир. с,  $J = 8,24$  Гц, 1H), 6,71 (шир. с, 1H), 6,03-6,19 (м, 1H), 5,66 (шир. д,  $J = 7,63$  Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,93 (с, 2H), 3,73 (с, 2H), 2,81-2,93 (м, 1H), 2,33-2,40 (м, 2H), 1,95 (шир. с, 1H), 1,13-1,20 (м, 2H), 1,08 (шир. д,  $J = 2,75$  Гц, 2H).

### ПРИМЕР 3

(E)-4-Циклобутокси-6-(6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)хинолин-2-карбоновая кислота



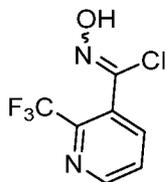
Стадия 1. 2-(Трифторметил)никотинальдегид оксим



Раствор 2-(трифторметил)никотинальдегида (1,96 г, 11,19 ммоль) и гидрохлорида гидроксилamina (0,856 г, 12,31 ммоль) в пиридине (6 мл) перемешивали при комнатной

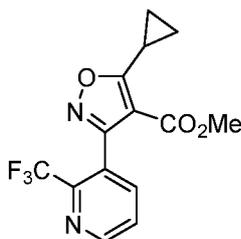
температуре в течение 1 часа. Пиридин удаляли в вакууме с получением желаемого продукта (2,12 г, 100%) в виде белого твердого вещества: ЖХМС (ES):  $m/z$  191,0  $[M+H]^+$ .

Стадия 2. 2-Хлор-2-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)этен-1-ол



Оксим 2-(трифторметил)никотинальдегида (2,12 г, 11,15 ммоль) растворяли в DMF (20 мл) и добавляли 1-хлорпирролидин-2,5-дион (2,0 г, 14,98 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После выпаривания растворителя неочищенный продукт разбавляли  $H_2O$  (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном ( $4 \times 60$  мл). Органические слои объединяли, сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме, получая неочищенный продукт, который очищали флэш-хроматографией (силикагель, гексаны: EtOAc, от 100:0 до 15:85), получая 2,21 г (выход 88%) желаемого продукта в виде белого твердого вещества:  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ) (основной изомер)  $\delta$  12,82 (с, 1H), 8,88 (дд,  $J = 4,6, 1,5$  Гц, 1H), 8,26 (дд,  $J = 8,0, 1,5$  Гц, 1H), 7,88 (дд,  $J = 8,0, 4,6$  Гц, 1H). ЖХМС (ES):  $m/z$  224,9  $[M+H]^+$ .

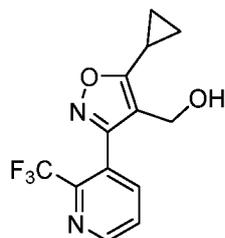
Стадия 3. Метил-5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоксазол-4-карбоксилат



Смесь метил-3-циклопропил-3-оксопропаноата (1,616 г, 11,37 ммоль) и триэтиламина (2,76 мл, 19,77 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 25 минут и затем охлаждали до  $0^\circ C$ . Раствор 2-хлор-2-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)этен-1-ола (2,21 г, 9,88 ммоль) в этаноле (25 мл) добавляли в течение 10 минут. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли EtOAc (150 мл), промывали насыщенным раствором  $NaHCO_3$  (20 мл) и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным  $MgSO_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток очищали

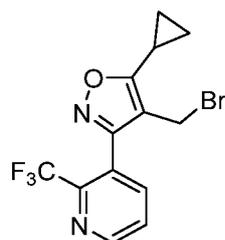
флэш-хроматографией (силикагель, гексаны: EtOAc, от 100:0 до 60:40), получая 1,85 г (выход 59,9%) желаемого продукта в виде белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) 8,83 (дд,  $J = 4,6, 1,8$  Гц, 1H), 7,78 (дд,  $J = 7,9, 1,5$  Гц, 1H), 7,58 (дд,  $J = 7,9, 4,6$  Гц, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,01-2,72 (м, 1H), 1,45-1,22 (м, 4H). ЖХМС (ES):  $m/z$  313,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 4. (5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоксазол-4-ил)метанол



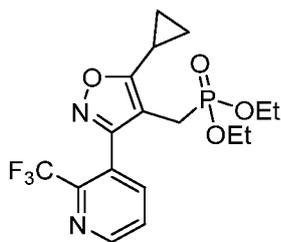
Раствор DIBAL-H (23,7 мл, 23,70 ммоль, 1M в толуоле) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору метил-5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоксазол-4-карбоксилата (1,85 г, 5,92 ммоль) в THF (20 мл) при 0 °C. После добавления реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 15 мин и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 45 мин. Добавляли этилацетат (210 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0 °C и гасили 6 мл насыщенного водного Rochelles' солевого раствора. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Органический слой отделяли и водный остаток экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, гексаны: EtOAc, от 100:0 до 20:80) с получением 1,29 г (выход 77%) желаемого продукта в виде белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,96-8,74 (м, 1H), 7,89 (ддд,  $J = 7,9, 1,6, 0,7$  Гц, 1H), 7,60 (дд,  $J = 7,9, 4,7$  Гц, 1H), 4,45 (д,  $J = 4,9$  Гц), 2H), 2,24-2,04 (м, 1H), 1,36-1,04 (м, 4H). ЖХМС (ES):  $m/z$  285,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 5. 4-(Бромметил)-5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоксазол



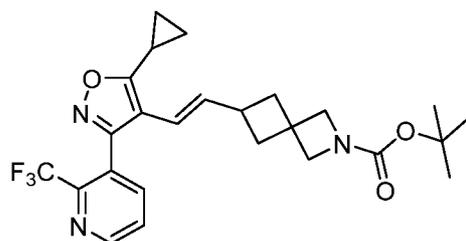
К раствору (5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоксазол-4-ил)метанола (1,29 г, 4,54 ммоль) в DCM (16,5 мл) добавляли трифенилфосфин (2,14 г, 8,17 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут и затем охлаждали до 0 °С, после чего в течение 5 минут добавляли раствор CBr<sub>4</sub> (2,71 г, 8,17 ммоль) в DCM (16,5 мл). Полученной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. После выпаривания растворителя неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, гексаны: EtOAc, от 100:0 до 60:40), получая 1,4 г (выход 89%) желаемого продукта в виде белого твердого вещества: ЖХМС (ES): m/z 348,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 6. Диэтил((5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоксазол-4-ил)метил)фосфонат



Раствор 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоксазола (промежуточное соединение 6, 1,4 г, 4,03 ммоль) и триэтилфосфита (1,383 мл, 8,07 ммоль) в диоксане (2,9 мл) нагревали при 120 °С в закрытой пробирке в течение 3 часов. Летучие вещества испарились. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, гексаны: EtOAc, от 100:0 до 0: 100), получая 1,61 г (выход 99%) желаемого продукта в виде белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) 8,82 (дд, *J* = 4,7, 1,6 Гц, 1H), 8,04 (дд, *J* = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,61 (дд, *J* = 7,9, 4,7 Гц, 1H), 4,10-3,90 (м., 4H), 2,80 (д, *J* = 20,1 Гц, 2H), 2,27-2,09 (м, 1H), 1,30-1,20 (м, 8H), 1,17-1,09 (м, 2H). ЖХМС (ES): m/z 405,1 [M+H]<sup>+</sup>.

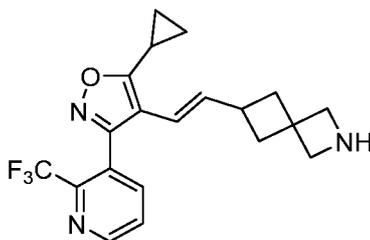
Стадия 7. трет-Бутил(Е)-6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



К раствору диэтил((5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоксазол-4-ил)метил)фосфоната (332 мг, 0,821 ммоль) в THF (4,8 мл) при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  по каплям добавляли бис(триметилсилил)амид лития (1,806 мл, 1,806 ммоль, 1М в THF). Реакционную смесь перемешивали при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин. Затем добавляли раствор *трет*-бутил-6-формил-2-азаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (200 мг, 0,888 ммоль) в THF (1,9 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 6,5 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1 мл). Смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли EtOAc (30 мл), промывали  $\text{H}_2\text{O}$  (8 мл) и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, гексаны: EtOAc, от 100:0 до 20:80), получая 260 мг (выход 67%) смеси изомеров E и Z в виде бесцветного масла: ЖХМС (ES):  $m/z$  476,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

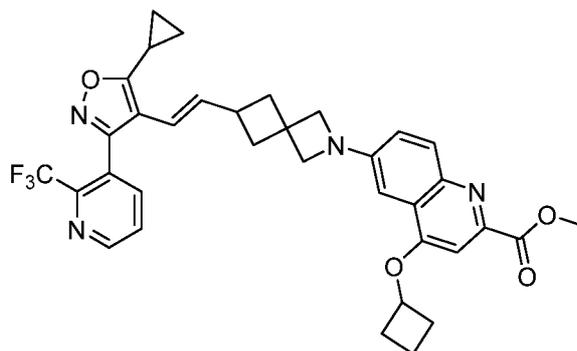
Изомеры Z и E разделяли способом SFC (прибор: Berger MG II (CTR-L409-PSFC1); колонка: Chiralpak IC, 21 X250 мм, 5 микрон; подвижная фаза 30% MeOH/70%  $\text{CO}_2$ ; поток: 45 мл/мин, 150 бар,  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) с получением *трет*-бутил(E)-6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил))изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (150 мг) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,88 (дд,  $J = 4,7, 1,6$  Гц, 1H), 7,80 (дд,  $J = 7,7, 1,6$  Гц, 1H), 7,63 (дд,  $J = 7,8, 4,7$  Гц, 1H), 5,91 (дд,  $J = 16,1, 1,3$  Гц, 1H), 5,53 (дд,  $J = 16,1, 7,1$  Гц, 1H), 3,92 (с, 2H), 3,73 (с, 2H), 2,78 (ч,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 2,39-2,21 (м, 2H), 2,15-2,05 (м, 1H), 1,97-1,78 (м, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,34-1,07 (м, 4H), ЖХМС (ES):  $m/z$  476,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 8. (E)-4-(2-(2-Азаспиро[3.3]гептан-6-ил)винил)-5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоксазол



К смеси *трет*-бутил(*E*)-6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (150 мг, 0,315 ммоль) в DCM (0,292 мл) добавляли TFA (0,292 мл, 3,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель выпаривали, получая неочищенный продукт в виде вязкого масла. Неочищенный продукт разбавляли CHCl<sub>3</sub> (10 мл) и промывали раствором гидроксида натрия (2 мл, 1 н. водный раствор). Органический слой отделяли, сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая 118 мг (выход 100%) желаемого продукта в виде светло-коричневой пены. ЖХМС (ES): m/z 376,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 9. Метил(*E*)-4-циклобутокси-6-(6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)хинолин-2-карбоксилат



Смесь (E)-4-(2-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)винил)-5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоксазола (29 мг, 0,070 ммоль), метил-6-бром-4-циклобутоксихинолин-2-карбоксилата (30 мг, 0,089 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2)'амино-1,1'-бифенил]палладия (II) (8,20 мг, 10,56 мкмоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (87 мг, 0,268 ммоль) в диоксане (1,1 мл) дегазировали и затем нагревали при 105 °С в герметично закрытом сосуде в течение 1,5 часа. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали DCM (3 мл). Фильтрат концентрировали, получая неочищенный продукт, который затем очищали флэш-хроматографией (силикагель, гексаны: EtOAc, от 100:0 до 0:100), получая 34 мг (выход 75%) желаемого продукта в виде желтой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,91 (дд, *J* = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,05 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,83 (дд, *J* = 7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,66 (дд, *J* = 7,8, 4,7 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 6,97 (дд, *J* = 9,1, 2,7 Гц, 1H), 6,85 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 5,96 (дд, *J* = 16,1, 1,3 Гц, 1H), 5,59 (дд, *J* = 16,1, 7,1 Гц, 1H), 4,97 (р, *J* = 7,1 Гц, 1H), 4,06 (с, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,86 (с, 2H), 2,94-2,80 (м, 1H), 2,71-2,57 (м, 2H), 2,46-2,37 (м,

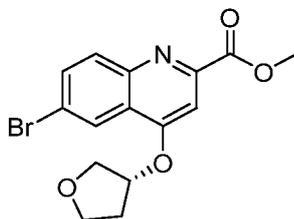
2H), 2,36-2,27 (м, 2H), 2,17-2,08 (м, 1H), 2,04-1,94 (м, 3H), 1,90-1,75 (м, 1H), 1,32-1,13 (м, 4H).  
ЖХМС (ES):  $m/z$  631,4  $[M+H]^+$ .

Стадия 10. (E)-4-Циклобутокси-6-(6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)хинолин-2-карбоновая кислота

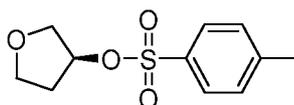
Раствор (метил(E)-4-циклобутокси-6-(6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил))изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3,3]гептан-2-ил)хинолин-2-карбоксилата (34 мг, 0,054 ммоль) и гидроксида натрия (0,15 мл, 0,150 ммоль, 1М водный) в метаноле (0,9 мл) и тетрагидрофуране (0,3 мл) нагревали при 60 °С в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Sunfire C18 OBD, 30 × 100 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: от 55 до 100% В в течение 10 минут, затем 5-минутное выдерживание при 100% В; поток: 40 мл/мин), чтобы получить 25,5 мг (выход 62%) желаемого продукта (соль TFA) в виде твердого вещества оранжевого цвета: ЖХМС (ES):  $m/z$  617,4 $[M+H]^+$ ;  $EC_{50}$  = 86 нМ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,99 (дд,  $J$  = 4,8, 1,5 Гц, 1H), 8,13 (дд,  $J$  = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 8,04-7,97 (м, 1H), 7,94 (дд,  $J$  = 7,9, 4,7 Гц, 1H), 7,34-7,20 (м, 1H), 7,22-7,08 (м, 1H), 6,74 (д,  $J$  = 2 0,6 Гц, 1H), 6,11 (дд,  $J$  = 16,2, 1,3 Гц, 1H), 5,53 (дд,  $J$  = 16,1, 7,5 Гц, 1H), 5,21-5,08 (м, 1H), 4,01 (с, 2H) 3,79 (с, 2H), 2,92-2,78 (м, 1H), 2,64-2,47 (м, 2H), 2,42-2,32 (м, 3H), 2,31-2,19 (м, 2H), 2,02-1,86 (м, 3H), 1,84-1,70 (м, 1H), 1,30-1,02 (м, 4H).

### ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 1

Метил(*R*)-6-бром-4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)хинолин-2-карбоксилат



Стадия 1. (*S*)-Тетрагидрофуран-3-ил-4-метилбензолсульфонат



К смеси (*S*)-тетрагидрофуран-3-ола (1 г, 11,35 ммоль) и пиридина (1,836 мл, 22,70 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (20 мл) при комнатной температуре добавляли *n*-толуолсульфонилхлорид

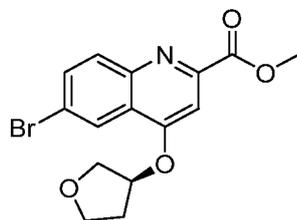
(3,3 г, 17,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После выпаривания растворителя неочищенный продукт разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой и затем 1 н. HCl. Органический слой сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, гексаны: EtOAc, от 100:0 до 50:50), получая (*S*)-тетрагидрофуран-3-ил-4-метилбензолсульфонат (1,9 г, выход 69%) в виде бесцветного масла: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,81 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,37 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 5,14 (тт, *J* = 4,8, 2,5 Гц, 1H), 3,99-3,75 (м, 4H), 2,48 (с, 3H), 2,17-2,05 (м, 2H). МС (ESI): *m/z* 243,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 2. Метил(*R*)-6-бром-4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)хинолин-2-карбоксилат

Смесь метил-6-бром-4-гидроксихинолин-2-карбоксилата (208 мг, 0,737 ммоль), (*S*)-тетрагидрофуран-3-ил-4-метилбензолсульфоната (357 мг, 1,475 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (306 мг, 2,212 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) нагревали при 110°C в герметично закрытом сосуде в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) и фильтровали через Целит. Фильтрат концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали флэш-хроматографией (силикагель, гексаны: EtOAc, от 100:0 до 0:100), получая метил(*R*)-6-бром-4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)хинолин-2-карбоксилат (190 мг, выход 73%) в виде белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,38 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,09 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,84 (дд, *J* = 9,0, 2,2 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 5,34-5,25 (м, 1H), 4,20-4,14 (м, 2H), 4,14-3,95 (м, 2H), 4,08 (с, 3H), 2,56-2,17 (м, 2H). МС (ESI): *m/z* 352,0 [M+H]<sup>+</sup>.

### ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 2

#### Метил(*S*)-6-бром-4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)хинолин-2-карбоксилат

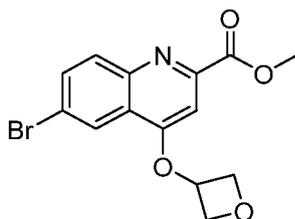


Метил(*S*)-6-бром-4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)хинолин-2-карбоксилат получали, следуя тем же процедурам для промежуточного соединения 1, используя коммерчески доступный (*R*)-тетрагидрофуран-3-ол: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,38 (д, *J* = 2,2 Гц,

1H), 8,09 (д,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 7,84 (дд,  $J = 9,0, 2,2$  Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 5,32-5,25 (м, 1H), 4,19-4,14 (м, 2H), 4,13-3,93 (м, 2H), 4,08 (с, 3H), 2,52-2,22 (м, 2H). МС (ESI):  $m/z$  352,0  $[M+H]^+$ .

### ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 3

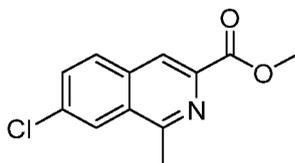
Метил-6-бром-4-(оксетан-3-илокси)хинолин-2-карбоксилат



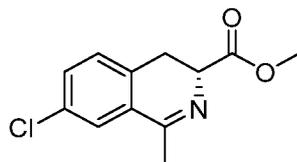
Смесь метил-6-бром-4-гидроксихинолин-2-карбоксилата (439 мг, 1,56 ммоль), 3-йодоксетана (526 мг, 2,86 ммоль) и  $K_2CO_3$  (645 мг, 4,67 ммоль) в DMF (8 мл) нагревали при 85 °С в герметично закрытом сосуде в течение 6 часов. Добавляли еще одну порцию 3-йодоксетана (200 мг, 1,08 ммоль) и  $K_2CO_3$  (100 мг, 0,72 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 85°С в закрытой пробирке в течение еще 16 часов. Реакционную смесь разбавляли  $CH_2Cl_2$  (20 мл) и фильтровали через Целит. Фильтрат концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали флэш-хроматографией (силикагель, гексаны: EtOAc, от 100:0 до 20:80), получая метил-6-бром-4-(оксетан-3-илокси)хинолин-2-карбоксилат (287 мг, выход 54%) в виде белого твердого вещества:  $^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,45 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,11 (д,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 7,87 (дд,  $J = 9,0, 2,3$  Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 5,54 (тт,  $J = 6,0, 4,9$  Гц, 1H), 5,15 (ддд,  $J = 7,2, 6,0, 1,0$  Гц, 2H), 4,90 (ддд,  $J = 7,6, 5,0, 1,0$  Гц, 2H), 4,07 (с, 3H). МС (ESI):  $m/z$  340,0  $[M+H]^+$ .

### ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 4

Метил-7-хлор-1-метилизохинолин-3-карбоксилат



Стадия 1. Метил-(R)-7-хлор-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-3-карбоксилат



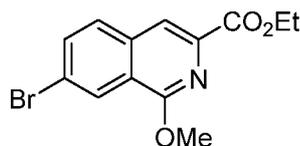
К раствору метил-(R)-2-ацетидамо-3-(4-хлорфенил)пропаноата (0,606 г, 2,370 ммоль) в DCM (15,80 мл) при 0 °С по каплям добавляли оксалилдихлорид (1,422 мл, 2,84 ммоль) более 3 мин. Смесь перемешивали при 0 °С в течение одного часа и затем при комнатной температуре в течение еще одного часа. Реакционную смесь снова охлаждали до 0 °С и добавляли хлорид железа (III) (0,461 г, 2,84 ммоль). Смеси давали нагреться до комнатной температуры, перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов, фильтровали через слой геля SiO<sub>2</sub> и концентрировали в вакууме. Масляный остаток очищали с помощью флэш-колонки с силикагелем, элюируя от 0 до 60% EtOAc в гексане, с получением метил-(R)-7-хлор-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-3-карбоксилата (0,616 г, 1,996 ммоль, выход 84%) в виде масла. МС (ESI) *m/z*: 238,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Стадия 2. Метил-7-хлор-1-метилизохинолин-3-карбоксилат

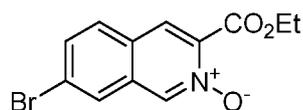
Смесь метил-(R)-7-хлор-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-3-карбоксилата (0,60 г, 1,944 ммоль) и 10% Pd-C (0,621 г, 0,583 ммоль) в DCE (4,86 мл) в герметичной пробирке нагревали при 110 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь загружали в колонку для испарения с силикагелем через твердый картридж и элюировали смесью от 0 до 50% EtOAc/гексан, получая метил-7-хлор-1-метилизохинолин-3-карбоксилат (110 мг, 0,467 ммоль, выход 24,01%) в виде желто-коричневого твердого вещества. МС (ESI) *m/z*: 236,0 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,44 (с, 1H), 8,16-8,19 (м, 1H), 7,92 (д, *J* = 8,58 Гц, 1H), 7,72 (дд, *J* = 1,98, 8,80 Гц), 1H), 4,06 (с, 3H), 3,03 (с, 3H).

### ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 5

#### Этил-7-бром-1-метоксиизохинолин-3-карбоксилат

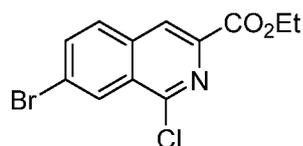


#### Стадия 1. 7-Бром-3-(этоксикарбонил)изохинолин-2-оксид



К раствору этил-7-бромизохинолина-3-карбоксилата (456 мг, 1,628 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0 °С добавляли 3-хлорбензопероксоевую кислоту (547 мг, 2,442 ммоль) в виде одной порции. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 22 часов, затем гасили насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном ( $3 \times 40$  мл). Объединенные экстракты сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (24 г силикагеля, загрузка твердого вещества, 60-95% этилацетат/гексан) с получением 7-бром-3-(этоксикарбонил)изохинолин-2-оксида (340 мг, 1,148 ммоль, выход 70,5%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2. Этил-7-бром-1-хлоризохинолин-3-карбоксилат



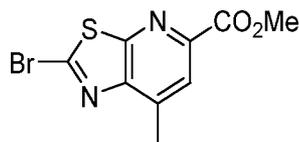
Смесь 7-бром-3-(этоксикарбонил)изохинолин-2-оксида (190 мг, 0,642 ммоль) и фосфорилхлорида трихлорида (4 мл, 42,9 ммоль) нагревали при 100 °С в течение 3 часов и затем концентрировали в вакууме досуха. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21,2 x 100. Растворитель А: 90%  $\text{H}_2\text{O}$ -10%  $\text{ACN}$ -0,1%  $\text{TFA}$ ; растворитель В: 10%  $\text{ACN}$ -90%  $\text{H}_2\text{O}$  0,1%  $\text{TFA}$ . Старт % В = 32, Старт % В = 100). Правильные фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , концентрировали в вакууме и экстрагировали дихлорметаном ( $3 \times 30$  мл). Объединенные экстракты сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Удаление растворителя дало этил-7-бром-4-хлоризохинолин-3-карбоксилат (61 мг, 0,194 ммоль, выход 30,2%) в виде белого твердого вещества. МС (ESI)  $m/z$ : 313,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,75 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,33 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 8,19 (дд,  $J = 8,8, 1,9$  Гц, 1H), 4,42 (кв,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 1,39 (т,  $J = 7,2$  Гц, 3H).

Стадия 3. Этил-7-бром-1-метоксиизохинолин-3-карбоксилат

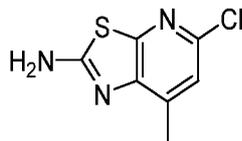
К суспензии этил-7-бром-1-хлоризохинолин-3-карбоксилата (134 мг, 0,426 ммоль) в MeOH (5 мл) при 0 °С добавляли метилат натрия в метаноле (0,316 мл, 1,704 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли дополнительное количество метанолата натрия в MeOH (0,316 мл, 1,704 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 2 часов. Реакционную смесь гасили при 0 °С с насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (4 x 30 мл). Объединенные экстракты сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (12 г силикагеля, загрузка твердого вещества, 8-25% этилацетат/гексан) с получением метил-7-бром-1-метоксиизохинолин-3-карбоксилата (80 мг, 0,270 ммоль, выход 63,4%) в виде белого твердого вещества. МС (ESI) *m/z*: 295,9 [M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 6

Метил-2-бром-7-метилтиазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбоксилат



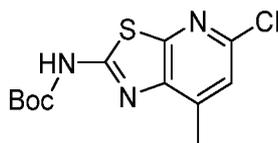
Стадия 1. 5-Хлор-7-метилтиазоло[5,4-*b*]пиридин-2-амин



К смеси 2,6-дихлор-4-метилпиридин-3-амин (0,500 г, 2,82 ммоль) и тиоцианата калия (0,823 г, 8,47 ммоль) в этаноле (7,5 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли концентрированную соляную кислоту (10,04 мл, 330 ммоль). Смесь нагревали при 100 °С в течение 44 ч. Дополнительно добавляли тиоцианат калия (0,823 г, 8,47 ммоль) и смесь нагревали при 100 °С в течение дополнительных 31 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме досуха. К остатку добавляли 1 н. раствор NaOH (10 мл) и затем твердый K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до тех пор, пока смесь не становилась основной (pH = 9-10). Смесь экстрагировали дихлорметаном (4 x 40 мл). Объединенные экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (80 г силикагеля, загрузка твердого вещества, от 0 до 6% метанол/дихлорметан) с получением 5-хлор-7-метилтиазоло[5,4-

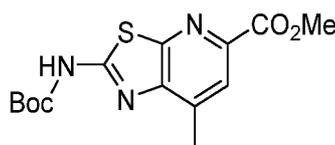
b]пиридин-2-амина (0,331 г, 1,665 ммоль, выход 58,7%) в виде желто-коричневого твердого вещества. МС (ESI)  $m/z$ : 199,9  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,90 (с, 2H), 7,22 (с, 1H), 2,41 (с, 3H).

Стадия 2. трет-Бутил-(5-хлор-7-метилтиазоло[5,4-b]пиридин-2-ил)карбамат



К суспензии 5-хлор-7-метилтиазоло[5,4-b]пиридин-2-амина (0,329 г, 1,648 ммоль) в дихлорметане (8 мл) при 0 °С добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (0,539 г, 2,472 ммоль) в дихлорметане (2 мл), с последующим добавлением DMAP (0,030 г, 0,247 ммоль). Гетерогенную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Раствор разбавляли дихлорметаном (120 мл), промывали водой (2 × 25 мл) и насыщенным солевым раствором (25 мл), сушили над безводным  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (40 г силикагеля, загрузка твердого вещества, 5-35% этилацетат/гексан) с получением трет-бутил(5-хлор-7-метилтиазоло[5,4-b]пиридин-2-ила)карбамата (0,404 г, 1,348 ммоль, выход 82%) в виде твердого вещества бежевого цвета.

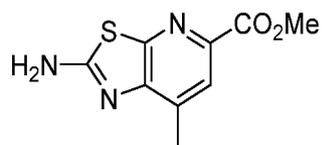
Стадия 3. Метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-метилтиазоло[5,4-b]пиридин-5-карбоксилат



Смесь трет-бутил(5-хлор-7-метилтиазоло[5,4-b]пиридин-2-ил)карбамата (0,404 г, 1,348 ммоль), метанола (15 мл, 1,348 ммоль), 1,3-бис(дифенилфосфанил)пропана (0,067 г, 0,162 ммоль), ацетата палладия (II) (0,036 г, 0,162 ммоль) и карбоната калия (0,298 г, 2,156 ммоль) нагревали в атмосфере CO (50 psi) в сосуде под давлением при 90 °С в течение 16 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (40 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме досуха. К остатку добавляли воду (15 мл). Нерастворимый материал собирали в виде твердого вещества бежевого цвета с помощью всасывающей фильтрации. Осадок на фильтре дополнительно очищали флэш-хроматографией (40 г силикагеля, загрузка твердого вещества,

10-50% этилацетат/гексан) с получением метил 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-метилтиазоло[5,4-b]пиридин-5-карбоксилата (0,278 г, 0,860 ммоль, выход 63,8%) в виде твердого вещества бежевого цвета. МС (ESI)  $m/z$ : 324,0  $[M+H]^+$ .

Стадия 4. Метил-2-амино-7-метилтиазоло[5,4-b]пиридин-5-карбоксилат



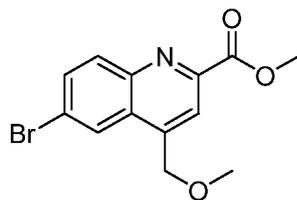
К суспензии метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-метилтиазоло[5,4-b]пиридин-5-карбоксилата (0,278 г, 0,860 ммоль) в дихлорметане (6 мл) при 0 °С добавляли 2,2,2-трифторацетальдегид (6 мл, 0,860 ммоль) в течение 2 мин. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов и затем концентрировали в вакууме досуха. К остатку добавляли насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) и осажденный продукт, метил-2-амино-7-метилтиазоло[5,4-b]пиридин-5-карбоксилат (0,163 г, 0,730 ммоль, выход 85%), был собран в виде бежевого твердого вещества. МС (ESI)  $m/z$ : 223,9  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,22 (с, 2H), 7,84 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,47 (с, 3H).

Стадия 5. Метил-2-бром-7-метилтиазоло[5,4-b]пиридин-5-карбоксилат

К бромиду меди (II) (0,200 г, 0,896 ммоль) в ацетонитриле (7 мл) при 0 °С добавляли трет-бутил нитрит (0,154 мл, 1,290 ммоль) с последующим добавлением метил-2-амино-7-метилтиазоло[5,4-b]пиридин-5-карбоксилата (160 мг, 0,717 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Смесь разбавляли этилацетатом (15 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (40 г силикагеля, загрузка твердого вещества, 20-80% этилацетат/гексан) с получением метил-2-бром-7-метилтиазоло[5,4-b]пиридин-5-карбоксилата (74 мг, 0,258 ммоль, выход 36,0%) в виде желто-коричневого твердого вещества. (ESI)  $m/z$ : 286,8  $[M+H]^+$ .

## ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 7

Метил-6-бром-4- (метоксиметил)хинолин-2-карбоксилат



Стадия 1. Метил-6-бром-4- (гидроксиметил)хинолин-2-карбоксилат



К смеси метил-6-бромхинолин-2-карбоксилата (0,52 г, 1,954 ммоль), гептагидрата сульфата железа (II) (0,163 г, 0,586 ммоль) и железа (0,109 г, 1,954 ммоль) в MeOH (3 мл) и H<sub>2</sub>O (2 мл) при 0 °С добавляли концентрированную H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,104 мл, 1,954 ммоль) с последующим добавлением 50% раствора H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0,405 мл, 11,73 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов и затем при 60 °С в течение 1 часа. Затем его разбавляли водой, подщелачивали гидроксидом аммония и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на флэш-колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 100% EtOAc/гексан, с получением метил-6-бром-4-(гидроксиметил)хинолин-2-карбоксилата (286 мг, 0,966 ммоль, выход 49,4%) в виде желто-коричневого твердого вещества. МС (ESI) *m/z*: 298,0 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,30-8,35 (м, 1H), 8,19 (дд, *J* = 3,19, 5,39 Гц, 2H), 7,86 (дд, *J* = 2,09, 9,13 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,09 (с, 3H).

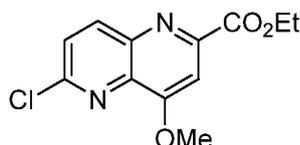
Стадия 2. Метил-6-бром-4-(метоксиметил)хинолин-2-карбоксилат

К метил-6-бром-4-(гидроксиметил)хинолин-2-карбоксилату (0,286 г, 0,966 ммоль) в DMF (6,44 мл) при 0 °С добавляли NaN (60% в минеральном масле, 0,077 г, 1,932 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, после чего добавляли йодметан (0,180 мл, 2,90 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов, разбавляли EtOAc, промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на флэш-колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 30% EtOAc/гексан, с получением метил-6-бром-4-(метоксиметил)хинолин-2-карбоксилата (71 мг, 0,229 ммоль, выход 23,70%) в виде светло-желтого твердого вещества.

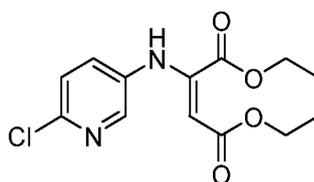
МС (ESI)  $m/z$ : 312,0 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,25-8,27 (м, 1H), 8,17-8,22 (м, 2H), 7,86 (дд,  $J = 2,20, 9,02$  Гц, 1H), 4,92 (д,  $J = 0,88$  Гц, 2H), 4,09 (с, 3H), 3,54 (с, 3H).

### ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 8

Этил-6-хлор-4-метокси-1,5-нафтиридин-2-карбоксилат

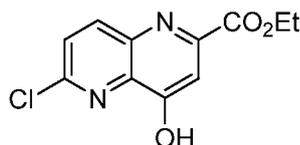


Стадия 1. Диэтил-2-((6-хлорпиридин-3-ил)амино)малеат



К 6-хлорпиридин-3-амину (6,43 г, 50 ммоль) в AcOH (18 мл) при комнатной температуре добавляли (Z)-1,4-диэтокси-1,4-диоксубут-2-ен-2-олат натрия (11,56 г, 55,0 ммоль) порциями в течение 10 мин. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 дней. AcOH удаляли в вакууме. Остаток разбавляли EtOAc, промывали водой, насыщенным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (осторожно!) и последовательно насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на флэш-колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 20% EtOAc/гексан, с получением диэтил-2-((6-хлорпиридин-3-ил)амино)малеата (3,36 г, 11,25 ммоль, выход 22,50%) в виде белого твердого вещества. МС (ESI)  $m/z$ : 299,1 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  9,63 (с, 1H), 8,02 (д,  $J = 2,86$  Гц, 1H), 7,17-7,26 (м, 2H), 5,61 (с, 1H), 4,19-4,27 (м, 4H), 1,32 (т,  $J = 7,15$  Гц, 3H), 1,20 (т,  $J = 7,04$  Гц, 3H).

Стадия 2. Этил-6-хлор-4-гидрокси-1,5-нафтиридин-2-карбоксилат



Диэтил-2-((6-хлорпиридин-3-ил)амино)малеат (1,50 г, 5,02 ммоль) добавляли порциями к энергично перемешиваемому, кипящему дифениловому эфиру (25 мл) в течение 15 минут. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 20 минут. Реакционной смеси давали

остыть до комнатной температуры. Добавляли гексан (25 мл). Нерастворимый неочищенный продукт собирали фильтрацией. Затем его очищали флэш-хроматографией (силикагель, гексаны: EtOAc, от 0 до 100% до 100% EtOAc) с получением 0,37 г (выход 29%) этил-6-хлор-4-гидрокси-1,5-нафтиридин-2-карбоксилата в виде твердого вещества розового цвета:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-*d* 4)  $\delta$  8,35 (д,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 7,81 (д,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 7,22 (шир.с, 1H), 4,53 (кв,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 1,47 (т,  $J = 7,1$  Гц, 3H). ЖХМС (ES):  $m/z$  253,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

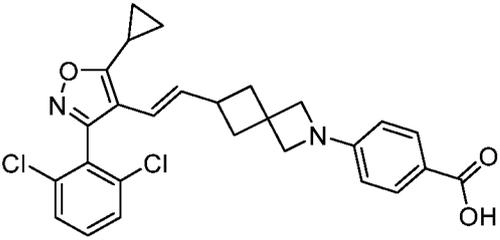
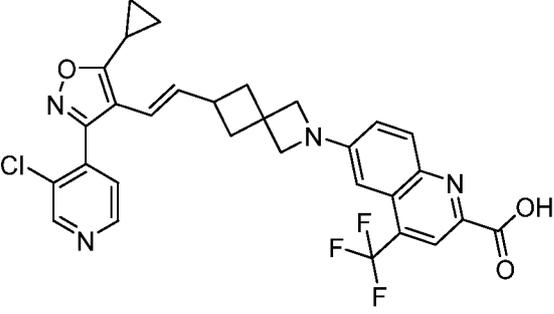
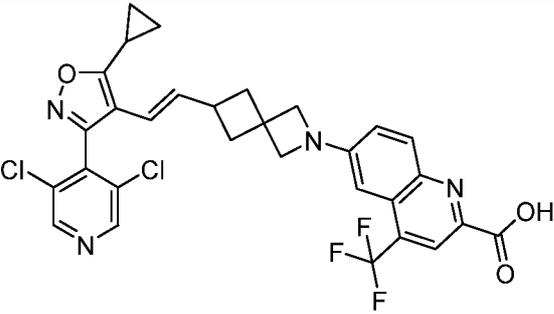
### Стадия 3. Этил-6-хлор-4-метокси-1,5-нафтиридин-2-карбоксилат

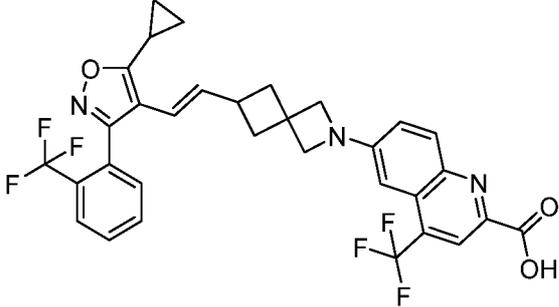
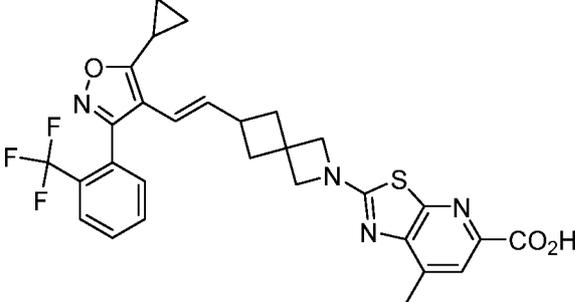
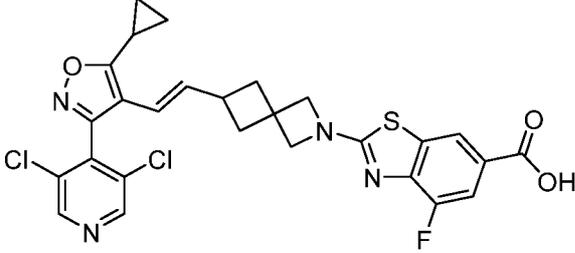
Смесь этил-6-хлор-4-гидрокси-1,5-нафтиридин-2-карбоксилата (225 мг, 0,892 ммоль), йодметана (320 мг, 2,25 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (327 мг, 2,36 ммоль) в DMF (9 мл) нагревали при 65 °С в герметично закрытом сосуде в течение 45 мин. Реакционную смесь разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) и фильтровали через Целит. Фильтрат концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали флэш-хроматографией (силикагель, гексаны: EtOAc, от 100:0 до 0:100), получая 167 мг (выход 71%) этил-6-хлор-4-метокси-1,5-нафтиридин-2-карбоксилата в виде белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,50 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,70 (д,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 4,59 (кв,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 4,22 (с, 3H), 1,52 (т,  $J = 7,1$  Гц, 3H). ЖХМС (ES):  $m/z$  267,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

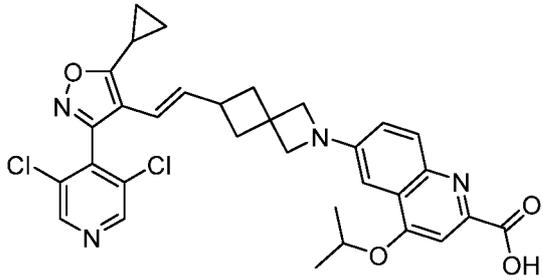
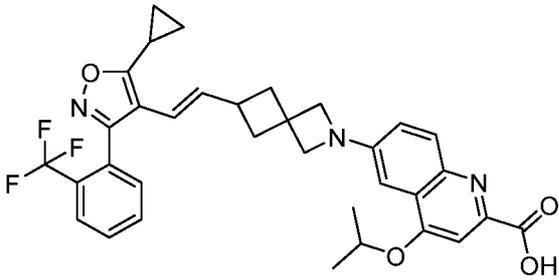
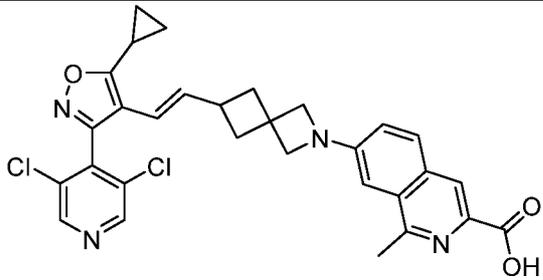
Примеры от 4 до 28 в таблице 1 были синтезированы в соответствии с процедурами, описанными для примеров от 1 до 3 выше.

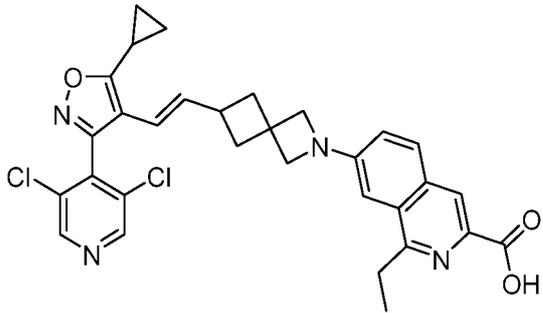
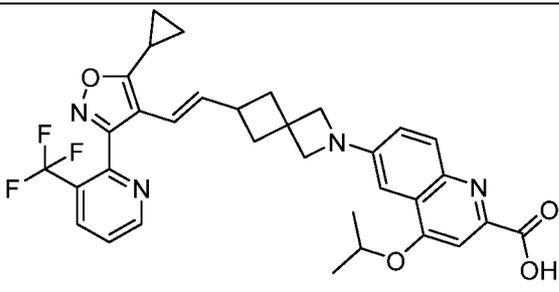
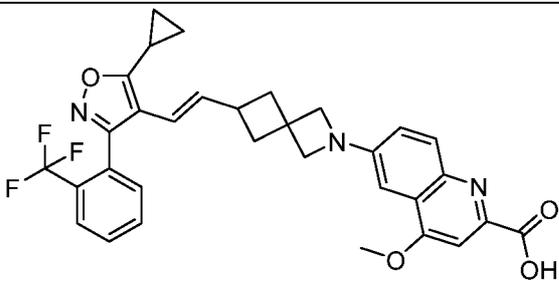
ТАБЛИЦА 1

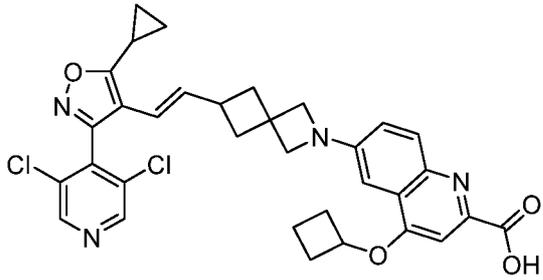
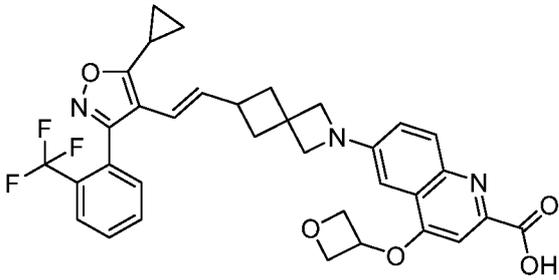
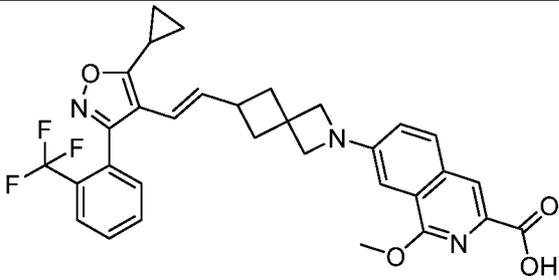
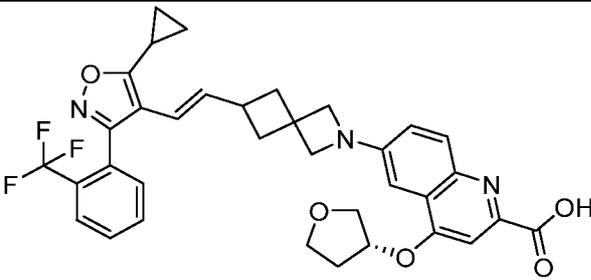
Прим. No.	Структура и название
4	

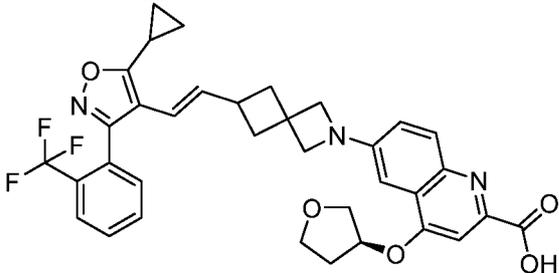
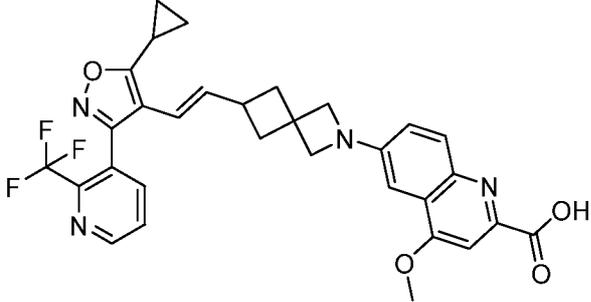
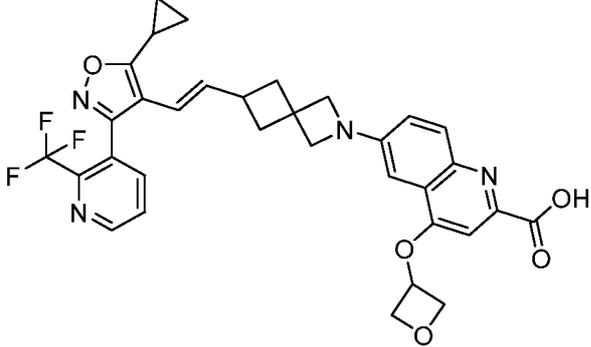
	(E)-6-(6-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоновая кислота
5	 <p>(E)-4-(6-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензойная кислота</p>
6	 <p>(E)-6-(6-(2-(3-(3-хлорпиридин-4-ил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоновая кислота</p>
7	 <p>(E)-6-(6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоновая кислота</p>

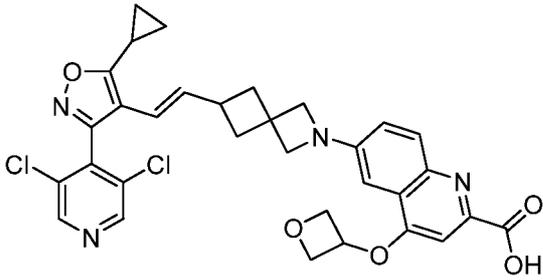
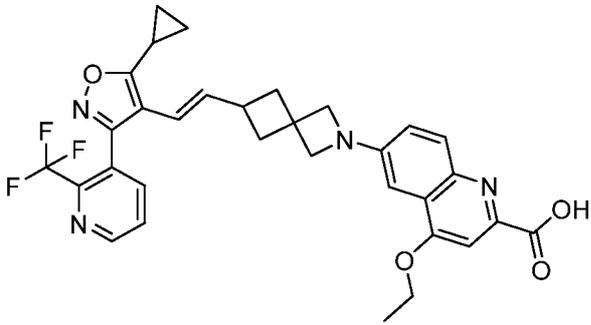
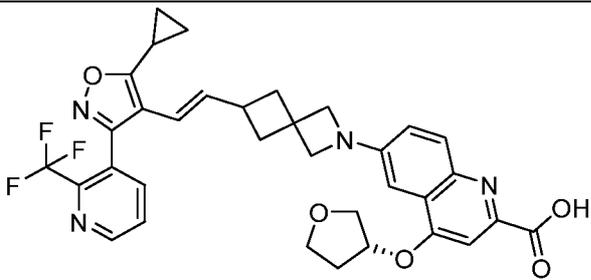
8	 <p>(E)-6-(6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоновая кислота</p>
9	 <p>(E)-2-(6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-7-метилтиазоло[5,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота</p>
10	 <p>(E)-2-(6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота</p>

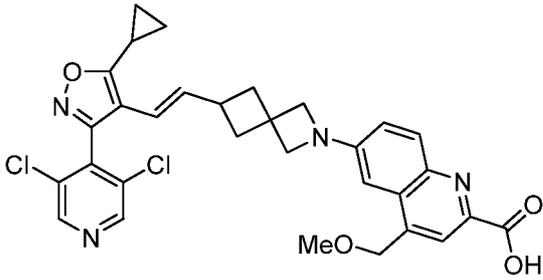
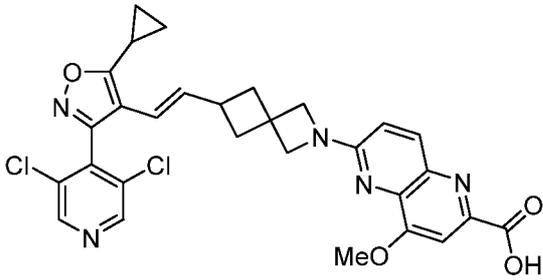
11	 <p>(E)-6-(6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-изопропоксихинолин-2-карбоновая кислота</p>
12	 <p>(E)-6-(6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-изопропоксихинолин-2-карбоновая кислота</p>
13	 <p>(E)-7-(6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-1-метилизохинолин-3-карбоновая кислота</p>

14	 <p>(E)-7-(6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-1-этилизохинолин-3-карбоновая кислота</p>
15	 <p>(E)-6-(6-(2-(5-циклопропил-3-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-изопропоксизохинолин-2-карбоновая кислота</p>
16	 <p>(E)-6-(6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-метоксизохинолин-2-карбоновая кислота</p>

17	 <p>(E)-4-циклобутокси-6-(6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)хинолин-2-карбоновая кислота</p>
18	 <p>(E)-6-(6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-(оксетан-3-илокси)хинолин-2-карбоновая кислота</p>
19	 <p>(E)-7-(6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-1-метоксиизохинолин-3-карбоновая кислота</p>
20	

	(R,E)-6-(6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)хинолин-2-карбоновая кислота
21	 <p>(S,E)-6-(6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)хинолин-2-карбоновая кислота</p>
22	 <p>(E)-6-(6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-метоксихинолин-2-карбоновая кислота</p>
23	 <p>(E)-6-(6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-(оксетан-3-илокси)хинолин-2-карбоновая кислота</p>

24	 <p>(E)-6-(6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-(оксетан-3-илокси)хинолин-2-карбоновая кислота</p>
25	 <p>(E)-6-(6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-этоксихинолин-2-карбоновая кислота</p>
26	 <p>(R,E)-6-(6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)хинолин-2-карбоновая кислота</p>

27	 <p>(E)-6-(6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-(метоксиметил)хинолин-2-карбоновая кислота</p>
28	 <p>(E)-6-(6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-метокси-1,5-нафтиридин-2-карбоновая кислота</p>
4	<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 613,9 <math>[M+H]^+</math>; <math>EC_{50} = 60</math>; <math>^1H</math> NMR (500 MHz, METHANOL-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 8,28 (s, 1H), 8,09 (br d, <math>J=9,08</math> Hz, 1H), 7,57-7,61 (m, 2H), 7,51-7,57 (m, 1H), 7,17 (br d, <math>J=8,53</math> Hz, 1H), 6,62 (br s, 1H), 6,12 (d, <math>J=15,96</math> Hz, 1H), 5,53-5,64 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 2,88 (s, 1H), 2,45 (br dd, <math>J=8,25, 12,10</math> Hz, 2H), 2,20-2,29 (m, 1H), 1,91-2,00 (m, 2H), 1,17-1,20 (m, 2H), 1,16 (br d, <math>J=2,20</math> Hz, 2H).</p>
5	<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 494,9 <math>[M+H]^+</math>; <math>EC_{50} = 130</math>; <math>^1H</math> NMR (400 MHz, METHANOL-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 7,83 (d, <math>J=8,80</math> Hz, 2H), 7,52-7,63 (m, 3H), 6,38 (d, <math>J=8,80</math> Hz, 2H), 6,10 (dd, <math>J=1,32, 16,07</math> Hz, 1H), 5,58 (dd, <math>J=7,37, 15,96</math> Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,82-2,93 (m, 1H), 2,40 (br s, 2H), 2,22-2,29 (m, 1H), 1,87-1,96 (m, 2H), 1,14-1,21 (m, 4H).</p>
6	<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 581,1 <math>[M+H]^+</math>; <math>EC_{50} = 140</math>; <math>^1H</math> NMR (400 MHz, METHANOL-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 8,80 (s, 1H), 8,67 (d, <math>J=5,06</math> Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,11 (d, <math>J=9,24</math> Hz, 1H), 7,54 (d, <math>J=4,84</math> Hz, 1H), 7,21 (dd, <math>J=2,42, 9,24</math> Hz, 1H), 6,66 (br s, 1H),</p>

	6,13 (dd, $J=1,10, 16,07$ Hz, 1H), 5,65-5,80 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 2,90-3,02 (m, 1H), 2,47 (ddd, $J=2,31, 8,03, 10,12$ Hz, 2H), 2,27 (br d, $J=1,54$ Hz, 1H), 2,02-2,12 (m, 2H), 1,20 (td, $J=2,61, 8,20$ Hz, 2H), 1,14-1,18 (m, 2H)
7	MS (ESI) $m/z$ : 615,0 $[M+H]^+$ ; $EC_{50} = 530$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, METHANOL- $d_4$ ) $\delta$ 8,75 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,09 (br d, $J=9,24$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J=2,09, 9,13$ Hz, 1H), 6,63 (br s, 1H), 6,12 (d, $J=16,07$ Hz, 1H), 5,53-5,68 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 2,92 (br d, $J=7,70$ Hz, 1H), 2,38-2,51 (m, 2H), 2,16-2,37 (m, 1H), 1,93-2,10 (m, 2H), 1,14-1,25 (m, 4H).
8	MS (ESI) $m/z$ : 614,1 $[M+H]^+$ ; $EC_{50} = 137$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, METHANOL- $d_4$ ) $\delta$ 8,29 (s, 1H), 8,10 (d, $J=9,24$ Hz, 1H), 7,89-7,96 (m, 1H), 7,73-7,84 (m, 2H), 7,48 (d, $J=6,82$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J=2,42, 9,24$ Hz, 1H), 6,62 (br s, 1H), 6,06 (dd, $J=1,10, 16,07$ Hz, 1H), 5,58 (dd, $J=7,70, 16,07$ Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 2,82-2,92 (m, 1H), 2,38-2,47 (m, 2H), 2,19-2,29 (m, 1H), 1,91-2,01 (m, 2H), 1,11-1,30 (m, 4H).
9	MS (ESI) $m/z$ : 567,1 $[M+H]^+$ ; $EC_{50} = 268$ ; $^1H$ NMR (500 MHz, METHANOL- $d_4$ ) $\delta$ 7,98-7,89 (m, 2H), 7,86-7,75 (m, 2H), 7,48 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 6,06 (d, $J=16,0$ Hz, 1H), 5,59 (dd, $J=16,0, 7,4$ Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,51-2,40 (m, 2H), 2,32-2,20 (m, 1H), 2,07-1,93 (m, 2H), 1,26-1,11 (m, 4H).
10	MS (ESI) $m/z$ : 571,2 $[M+H]^+$ ; $EC_{50} = 667$ ; $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8,89 (s, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,60 (br d, $J=11,60$ Hz, 1H), 6,12 (d, $J=16,17$ Hz, 1H), 5,55 (dd, $J=7,02, 16,17$ Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 2,79-2,93 (m, 1H), 2,33-2,44 (m, 3H), 1,98 (br t, $J=10,07$ Hz, 2H), 1,19 (br d, $J=8,24$ Hz, 2H), 1,08-1,13 (m, 2H).
11	MS (ESI) $m/z$ : 605,1 $[M+H]^+$ ; $EC_{50} = 79$ ; $^1H$ NMR (500 MHz, METHANOL- $d_4$ ) $\delta$ 8,77 (s, 2H), 8,11 (d, $J=9,35$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,28 (dd, $J=2,34, 9,22$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J=2,48$ Hz, 1H), 6,13 (d, $J=15,41$ Hz, 1H), 5,62 (dd, $J=7,43, 15,96$ Hz, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,05-4,12 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 2,92 (br d, $J=7,70$ Hz, 1H), 2,41-2,49 (m, 2H), 2,28 (s, 1H), 1,95-2,06 (m, 2H), 1,59 (d, $J=6,05$ Hz, 6H), 1,21 (td, $J=2,68, 8,39$ Hz, 2H), 1,15-1,19 (m, 2H).
12	MS (ESI) $m/z$ : 604,2 $[M+H]^+$ ; $EC_{50} = 29$ ; $^1H$ NMR (500 MHz, METHANOL-

	<p>da) <math>\delta</math> 8,09-8,16 (m, 1H), 7,93 (d, <math>J=7,43</math> Hz, 1H), 7,74-7,84 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,48 (d, <math>J=7,15</math> Hz, 1H), 7,29 (dd, <math>J=2,48, 9,08</math> Hz, 1H), 6,87 (d, <math>J=2,48</math> Hz, 1H), 6,05 (dd, <math>J=0,83, 15,96</math> Hz, 1H), 5,59 (dd, <math>J=7,43, 15,96</math> Hz, 1H), 5,22-5,32 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 2,82-2,93 (m, 1H), 2,37-2,46 (m, 2H), 2,20-2,28 (m, 1H), 1,91-2,00 (m, 2H), 1,59 (d, <math>J=6,05</math> Hz, 6H), 1,17-1,22 (m, 2H), 1,12-1,17 (m, 2H).</p>
13	<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 561,1 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 429; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METHANOL-d<sub>4</sub>) <math>\delta</math> 8,79 (s, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,11 (br d, <math>J=9,02</math> Hz, 1H), 7,36 (br d, <math>J=8,36</math> Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,09-6,20 (m, 1H), 5,62 (dd, <math>J=7,48, 16,07</math> Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,11-3,19 (m, 3H), 2,88-3,01 (m, 1H), 2,44-2,54 (m, 2H), 2,23-2,36 (m, 1H), 1,98-2,08 (m, 2H), 1,16-1,27 (m, 4H).</p>
14	<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 575,2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 302; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, METHANOL-d<sub>4</sub>) <math>\delta</math> 8,77 (s, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,11 (d, <math>J=9,08</math> Hz, 1H), 7,36 (dd, <math>J=1,79, 8,94</math> Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,08-6,19 (m, 1H), 5,61 (dd, <math>J=7,43, 15,96</math> Hz, 1H), 4,1 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,56 (br d, <math>J=7,43</math> Hz, 2H), 2,93 (br d, <math>J=7,43</math> Hz, 1H), 2,43-2,53 (m, 2H), 2,23-2,32 (m, 1H), 1,96-2,07 (m, 2H), 1,49 (t, <math>J=7,57</math> Hz, 3H), 1,14-1,25 (m, 4H).</p>
15	<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 605,2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 85; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, METHANOL-d<sub>4</sub>) <math>\delta</math> 8,96 (br d, <math>J=4,68</math> Hz, 1H), 8,38 (br d, <math>J=8,25</math> Hz, 1H), 8,12 (br d, <math>J=6,60</math> Hz, 1H), 7,80 (br dd, <math>J=4,95, 7,70</math> Hz, 1H), 7,72 (br s, 1H), 7,31 (br d, <math>J=7,43</math> Hz, 1H), 6,87 (br s, 1H), 6,04-6,17 (m, 1H), 5,57 (dd, <math>J=7,02, 16,09</math> Hz, 1H), 5,27 (br d, <math>J=1,65</math> Hz, 1H), 4,07-4,14 (m, 2H), 3,90 (br s, 2H), 2,84-2,93 (m, 1H), 2,41 (br t, <math>J=9,77</math> Hz, 2H), 2,21-2,30 (m, 1H), 1,97-2,05 (m, 2H), 1,58 (br d, <math>J=5,50</math> Hz, 6H), 1,18-1,22 (m, 2H), 1,13-1,17 (m, 2H).</p>
16	<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 576,2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 104; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METHANOL-d<sub>4</sub>) <math>\delta</math> 8,08-8,34 (m, 1H), 7,92 (br d, <math>J=7,04</math> Hz, 1H), 7,68-7,85 (m, 3H), 7,47 (br d, <math>J=6,82</math> Hz, 1H), 7,14-7,32 (m, 1H), 6,76-6,93 (m, 1H), 5,98-6,10 (m, 1H), 5,60 (br d, <math>J=7,48</math> Hz, 1H), 4,30 (br s, 3H), 4,05 (br s, 2H), 3,81 (br d, <math>J=4,18</math> Hz, 2H), 2,77-2,92 (m, 1H), 2,40 (br t, <math>J=8,58</math> Hz, 2H), 2,20-2,27 (m, 1H), 1,9 (br d, <math>J=6,16</math> Hz, 2H), 1,09-1,35 (m, 4H).</p>
17	<p>MS (ESI) <math>m/z</math>: 617,2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 85; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METHANOL</p>

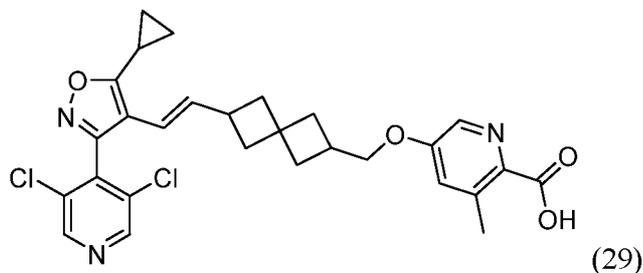
	<p> <math>\delta</math> 8,75-8,80 (m, 2H), 8,14 (br d, <math>J=9,46</math> Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,31 (br d, <math>J=9,68</math> Hz, 1H), 6,89 (d, <math>J=2,42</math> Hz, 1H), 6,14 (dd, <math>J=1,32, 16,07</math> Hz, 1H), 5,6 (dd, <math>J=7,37, 15,96</math> Hz, 1H), 5,24-5,35 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 2,93 (br d, <math>J=7,48</math> Hz, 1H), 2,68-2,76 (m, 2H), 2,39-2,52 (m, 4H), 2,24-2,33 (m, 1H), 1,97-2,09 (m, 4H), 1,86-1,96 (m, 1H), 1,18-1,24 (m, 4H). </p>
18	<p> MS (ESI) <math>m/z</math>: 618,2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 52; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 7,98 (d, <math>J=7,26</math> Hz, 1H), 7,93 (d, <math>J=9,24</math> Hz, 1H), 7,80-7,89 (m, 2H), 7,55 (d, <math>J=7,26</math> Hz, 1H), 7,08 (dd, <math>J=2,64, 9,02</math> Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,81 (d, <math>J=2,64</math> Hz, 1H), 6,05 (dd, <math>J=1,10, 16,07</math> Hz, 1H), 5,65 (t, <math>J=4,84</math> Hz, 1H), 5,49 (dd, <math>J=7,48, 16,07</math> Hz, 1H), 5,06 (t, <math>J=6,71</math> Hz, 2H), 4,71 (dd, <math>J=4,62, 7,70</math> Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,82 (br d, <math>J=7,92</math> Hz, 1H), 2,31-2,40 (m, 3H), 1,88 (br dd, <math>J=7,48, 12,10</math> Hz, 2H), 1,16 (br d, <math>J=8,36</math> Hz, 2H), 1,08 (dd, <math>J=2,20, 5,06</math> Hz, 2H). </p>
19	<p> MS (ESI) <math>m/z</math>: 576,2 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 169; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METHANOL-d<sub>4</sub>) <math>\delta</math> 8,05 (s, 1H), 7,86-7,96 (m, 1H), 7,71-7,82 (m, 3H), 7,42-7,50 (m, 1H), 6,89-6,99 (m, 2H), 6,04 (dd, <math>J=1,10, 16,07</math> Hz, 1H), 5,58 (dd, <math>J=7,48, 16,07</math> Hz, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,85 (d, <math>J=7,48</math> Hz, 1H), 2,33-2,40 (m, 2H), 2,20-2,27 (m, 1H), 1,87-1,97 (m, 2H), 1,11-1,21 (m, 4H). </p>
20	<p> MS (ESI) <math>m/z</math>: 632,3 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 33; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METHANOL-d<sub>4</sub>) <math>\delta</math> 8,12 (d, <math>J=9,24</math> Hz, 1H), 7,90-7,96 (m, 1H), 7,74-7,84 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,44-7,50 (m, 1H), 7,27 (dd, <math>J=2,42, 9,24</math> Hz, 1H), 6,84 (d, <math>J=2,20</math> Hz, 1H), 5,98-6,14 (m, 1H), 5,53-5,64 (m, 2H), 4,18-4,26 (m, 1H), 4,04-4,15 (m, 4H), 3,91-4,04 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,87 (br d, <math>J=7,70</math> Hz, 1H), 2,50-2,61 (m, 1H), 2,36-2,46 (m, 2H), 2,18-2,36 (m, 2H), 1,91-2,02 (m, 2H), 1,10-1,23 (m, 4H). </p>
21	<p> MS (ESI) <math>m/z</math>: 632,3 [M+H]<sup>+</sup>; EC<sub>50</sub> = 18; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METHANOL-d<sub>4</sub>) <math>\delta</math> 8,09-8,17 (m, 1H), 7,90-7,98 (m, 1H), 7,74-7,84 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,47 (br d, <math>J=6,38</math> Hz, 1H), 7,28 (dd, <math>J=2,42, 9,24</math> Hz, 1H), 6,86 (d, <math>J=2,20</math> Hz, 1H), 6,05 (d, <math>J=16,07</math> Hz, 1H), 5,54-5,66 (m, 2H), 4,18-4,27 (m, 1H), 4,03-4,15 (m, 4H), 3,92-4,03 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 2,87 (br d, <math>J=7,70</math> Hz, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,38-2,47 (m, 2H), 2,20-2,37 (m, 2H), 1,89-2,04 (m, 2H), 1,12-1,23 (m, 4H). </p>

	4H).
22	MS (ESI) $m/z$ : 577,2 [M+H] <sup>+</sup> ; EC <sub>50</sub> = 111; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,90 (dd, $J$ = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,05 (dd, $J$ = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,95 (d, $J$ = 9,2 Hz, 1H), 7,86 (dd, $J$ = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,07 (dd, $J$ = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 6,65 (d, $J$ = 2,6 Hz, 1H), 6,02 (dd, $J$ = 16,1, 1,2 Hz, 1H), 5,46 (dd, $J$ = 16,1, 7,4 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,78 (q, $J$ = 7,7 Hz, 1H), 2,36 – 2,18 (m, 3H), 1,95 – 1,77 (m, 2H), 1,18 – 0,90 (m, 4H).
23	MS (ESI) $m/z$ : 619,3 [M+H] <sup>+</sup> ; EC <sub>50</sub> = 165; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,98 (dd, $J$ = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,13 (dd, $J$ = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 8,02 – 7,87 (m, 2H), 7,12 (dd, $J$ = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,83 (d, $J$ = 2,6 Hz, 1H), 6,11 (dd, $J$ = 16,2, 1,2 Hz, 1H), 5,68 (p, $J$ = 5,2 Hz, 1H), 5,53 (dd, $J$ = 16,1, 7,5 Hz, 1H), 5,14 – 4,97 (m, 2H), 4,73 (dd, $J$ = 7,6, 4,5 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,85 (hept, $J$ = 7,2, 6,7 Hz, 1H), 2,44 – 2,30 (m, 3H), 1,98 – 1,84 (m, 2H), 1,24 – 0,98 (m, 4H).
24	MS (ESI) $m/z$ : 619,3 [M+H] <sup>+</sup> ; EC <sub>50</sub> = 114; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, METHANOL <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,77 (s, 2H), 8,11-8,18 (m, 1H), 7,30 (s, 2H), 6,96 (d, $J$ = 2,64 Hz, 1H), 6,13 (dd, $J$ = 1,10, 16,07 Hz, 1H), 5,83 (br s, 1H), 5,57-5,66 (m, 1H), 5,17-5,24 (m, 2H), 4,91 (dd, $J$ = 4,62, 7,70 Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,87-2,98 (m, 1H), 2,42-2,52 (m, 2H), 2,28 (s, 1H), 2,02 (br s, 2H), 1,14-1,22 (m, 4H).
25	MS (ESI): $m/z$ 591,4 [M+H] <sup>+</sup> ; EC <sub>50</sub> = 153; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,91 (dd, $J$ = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,05 (dd, $J$ = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,93 (d, $J$ = 9,1 Hz, 1H), 7,87 (dd, $J$ = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,06 (dd, $J$ = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 6,67 (d, $J$ = 2,6 Hz, 1H), 6,03 (dd, $J$ = 16,1, 1,2 Hz, 1H), 5,45 (dd, $J$ = 16,1, 7,5 Hz, 1H), 4,35 (q, $J$ = 6,9 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,77 (p, $J$ = 7,8 Hz, 1H), 2,35 – 2,23 (m, 3H), 1,91 – 1,70 (m, 2H), 1,43 (t, $J$ = 6,9 Hz, 3H), 1,17 – 0,96 (m, 4H).
26	MS (ESI): $m/z$ 633,4 [M+H] <sup>+</sup> ; EC <sub>50</sub> = 231; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,91 (dd, $J$ = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,05 (dd, $J$ = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,93 – 7,83 (m, 2H), 7,36 (d, $J$ = 1,8 Hz, 1H), 7,03 (dd, $J$ = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 6,65 (d, $J$ = 2,6 Hz, 1H), 6,03 (dd, $J$ = 16,1, 1,2 Hz, 1H), 5,44 (dd, $J$ = 16,1, 7,5 Hz, 1H), 5,40 – 5,34 (m, 1H), 3,94 (d, $J$ = 3,5 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,88 (q, $J$ = 7,9 Hz, 1H),

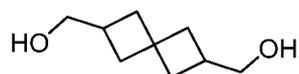
	3,75 (td, $J = 8,3, 4,7$ Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,83 – 2,71 (m, 1H), 2,38 – 2,18 (m, 4H), 2,13 – 2,01 (m, 1H), 1,90 – 1,78 (m, 2H), 1,15 – 0,94 (m, 4H).
27	MS (ESI) $m/z$ : 519,2 (M+H) <sup>+</sup> ; EC <sub>50</sub> = 158; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, METHANOL-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8,79 (s, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,12 (br d, $J=9,02$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J=2,20, 9,24$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J=2,42$ Hz, 1H), 6,08-6,23 (m, 1H), 5,62 (dd, $J=7,48, 16,07$ Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,57-3,61 (m, 3H), 2,93 (br d, $J=7,70$ Hz, 1H), 2,42-2,53 (m, 2H), 2,26-2,33 (m, 1H), 1,95-2,05 (m, 2H), 1,20 (ddd, $J=2,64, 5,67, 13,26$ Hz, 4H).
28	MS (ESI) $m/z$ : 578,2 (M+H) <sup>+</sup> ; EC <sub>50</sub> = 1634; <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, METHANOL-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8,76 (s, 2H), 8,29 (br d, $J=8,80$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,15 (d, $J=9,63$ Hz, 1H), 6,13 (d, $J=15,41$ Hz, 1H), 5,62 (dd, $J=7,15, 15,96$ Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,26 (br s, 2H), 4,23-4,25 (m, 3H), 2,93 (br d, $J=7,98$ Hz, 1H), 2,45-2,52 (m, 2H), 2,25-2,34 (m, 1H), 2,02-2,11 (m, 2H), 1,20-1,24 (m, 2H), 1,17 (br dd, $J=1,93, 4,95$ Hz, 2H).

#### ПРИМЕР 29

(*E*)-5-(((6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3,3]гептан-2-ил)метокси)-3-метилпиколиновая кислота



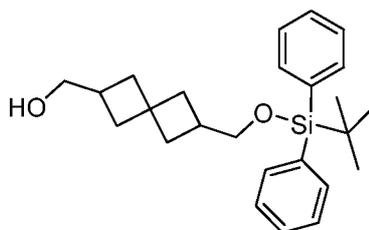
Стадия 29А. Спиро[3,3]гептан-2,6-диметанол



К охлажденному раствору диэтилового спиро[3,3]гептан-2,6-дикарбоновой кислоты (5 г, 20,81 ммоль) в THF (60 мл) при -78 °С добавляли 1 М ЛАН в THF (41,6 мл, 41,6 ммоль) по каплям в течение периода 10 мин. После добавления холодную баню убирали, и полученный раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры и выдерживали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и гасили добавлением

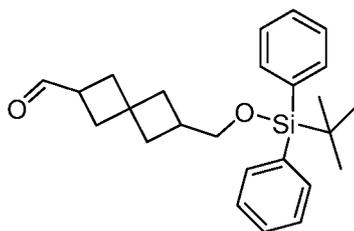
EtOAc (100 мл), а затем 1 н. HCl (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (4 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруется и концентрируется. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (40 г картриджа с силикагелем, элюируя от 0 до 100% EtOAc/Hex), получая спиро[3,3]гептан-2,6-диилдиметанол (2870 мг, 18,37 ммоль, выход 88%) в виде бесцветного масла. МС (ESI) *m/z*: 313,2 (2M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 3,56 (д, *J* = 6,9 Гц, 4H), 2,37 (тд, *J* = 7,5, 14,9 Гц, 2H), 2,15 (ддд, *J* = 3,3, 8,0, 11,3 Гц, 2H), 2,01 (ддд, *J* = 3,3, 8,0, 11,5 Гц, 2H), 1,78 (дд, *J* = 7,4, 11,3 Гц, 2H), 1,70 (дд, *J* = 7,6, 11,4 Гц, 2H), 1,23 (шир с, 2H).

Стадия 29В. (6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)спиро[3.3]гептан-2-ил)метанол



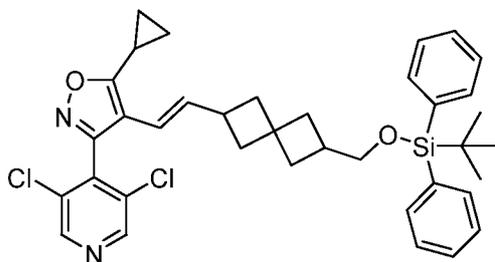
К перемешиваемой суспензии спиро[3,3]гептан-2,6-диилдиметанола (3090 мг, 19,78 ммоль) и имидазола (1616 мг, 23,73 ммоль) в THF (50 мл) при комнатной температуре добавляли раствор трет-бутилхлордифенилсилана (5165 мг, 18,79 ммоль) в THF (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавляли H<sub>2</sub>O, экстрагировали EtOAc (2X). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (120 г картридж с силикагелем, элюируя от 0 до 100% EtOAc/гексаны) с получением (6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)спиро[3,3]гептан-2-ил)метанола (3700 мг, 9,38 ммоль, 47,4% выход) в виде белого твердого вещества. МС (ESI) *m/z*: 417,2 (M+Na)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,72-7,59 (м, 4H), 7,47-7,34 (м, 6H), 3,66-3,49 (м, 4H), 2,48-2,28 (м, 2H), 2,21-2,04 (м, 2H), 1,94 (ддд, *J* = 3,3, 8,2, 11,3 Гц, 2H), 1,88-1,70 (м, 3H), 1,68-1,51 (м, 1H), 1,18 (шир. с, 1H), 1,05 (с, 9H).

Стадия 29С. 6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)спиро[3.3]гептан-2-карбальдегид



К раствору (6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)спиро[3,3]гептан-2-ил)метанола (1500 мг, 3,80 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл) при комнатной температуре добавляли Dess-Мартин периодиан (1612 мг, 3,80 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) по каплям. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Смесь концентрировали и очищали флэш-хроматографией (40 г картриджа с силикагелем, элюируя от 0 до 70% EtOAc/гексаны), получая 6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)спиро[3,3]гептан-2-карбальдегид (1178 мг, выход 79%) в виде белой пены. МС (ESI)  $m/z$ : 393,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  9,69 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 7,71-7,59 (м, 4H), 7,50-7,33 (м, 6H), 3,57 (шир. д,  $J = 6,2$  Гц, 2H), 3,14-2,85 (м, 1H), 2,46-2,17 (м, 3H), 2,16-2,00 (м, 3H), 1,98-1,71 (м, 3H), 1,11-1,02 (м, 9H).

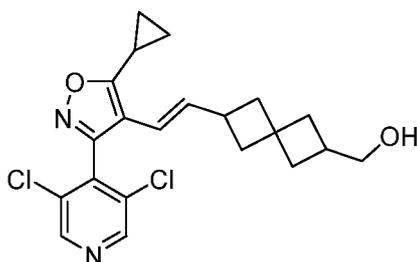
Стадия 29D. (E)-4-(2-(6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)спиро[3.3]гептан-2-ил)винил)-5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол



К энергично перемешиваемому раствору диэтил((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метил)фосфоната (225 мг, 0,555 ммоль) и 6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)спиро[3,3]гептан-2-карбальдегида (218 мг, 0,555 ммоль) в THF (3,7 мл) при  $-78$  °C добавляли бис(триметилсилил)амид лития (1M в THF) (1222 мкл, 1,222 ммоль) по каплям в течение 10 мин. Затем реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, перемешивали в течение 1 часа. Добавляли 2 мл MeOH, перемешивали в течение 10 мин, реакционную смесь концентрировали и очищали флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем, элюируя от 0 до 100% EtOAc/гексаны), получая (E)-4-(2-(6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)спиро[3,3]гептан-2-ил)винил)-5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол (175 мг, 0,272 ммоль) (выход 49,0%) в виде белой пены. МС

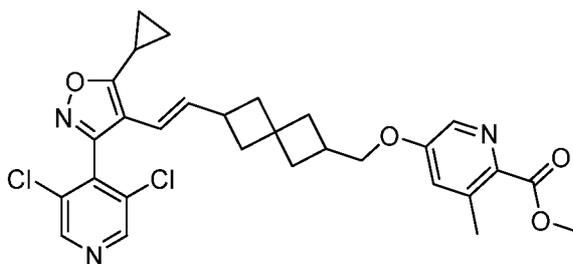
(ESI)  $m/z$ : 643,2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,65 (д,  $J = 0,8$  Гц, 2H), 7,68 (шир. д,  $J = 6,3$  Гц, 6H), 7,49-7,35 (м, 4H), 5,90 (дд,  $J = 1,1, 16,2$  Гц, 1H), 5,62 (дд,  $J = 7,2, 16,0$  Гц, 1H), 3,58 (д,  $J = 6,3$  Гц, 2H), 2,87-2,71 (м, 1H), 2,47-2,33 (м, 1H), 2,26-1,97 (м, 4H), 1,92-1,81 (м, 2H), 1,78-1,58 (м, 3H), 1,32-1,22 (м, 2H), 1,20-1,13 (м, 2H), 1,11-1,05 (м, 9H).

Стадия 29E. (E)-(6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3.3]гептан-2-ил)метанол



К раствору (E)-4-(2-(6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)спиро[3,3]гептан-2-ил)винил)-5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазола (170 мг, 0,264 ммоль) в THF (1,3 мл) добавляли  $n\text{-Bu}_4\text{NF}$  (1,0 М раствор в THF, 4,2 мл, 4,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0 до 100% EtOAc в гексане) с получением (E)-(6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3,3]гептан-2-ил)метанола (96 мг, 0,237 ммоль, выход 90%) в виде бесцветного масла. МС (ESI)  $m/z$ : 405,1 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,63 (с, 2H), 5,89 (дд,  $J = 1,0, 16,1$  Гц, 1H), 5,59 (дд,  $J = 7,2, 16,0$  Гц, 1H), 3,54 (д,  $J = 6,6$  Гц, 2H), 2,83-2,71 (м, 1H), 2,40-2,29 (м, 1H), 2,24-2,01 (м, 4H), 1,91 (ддд,  $J = 3,3, 8,1, 11,4$  Гц, 1H), 1,80-1,57 (м, 4H), 1,28-1,22 (м, 3H), 1,18-1,09 (м, 2H).

Стадия 29F. Метил(E)-5-(((6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3,3]гептан-2-ил)метокси)-3-метилпиколинат



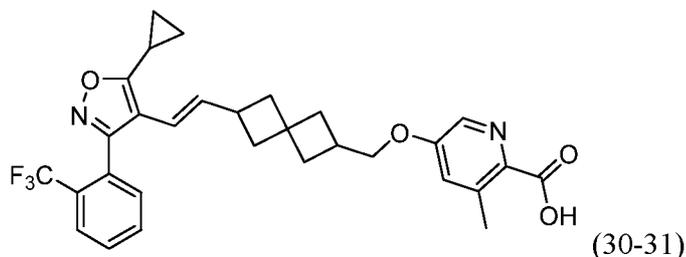
(E)-(6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3,3]гептан-2-ил)метанол (24 мг, 0,059 ммоль), метил-5-гидрокси-3-метилпиколинат (9,90 мг, 0,059 ммоль), Rh<sub>3</sub>P (20,19 мг, 0,077 ммоль) и диизопропил (E)-диазен-1,2-дикарбоксилат (15,16 мкл, 0,077 ммоль) растворяли в сухом THF (296  $\mu$ л) и нагревали при 90 °C в закрытом сосуде в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь непосредственно очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0 до 60% EtOAc в гексане), получая метил(E)-5-((6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3,3]гептан-2-ил)метокси)-3-метилпиколинат (32 мг, 0,035 ммоль, выход 58,5%) в виде белой пены. MS (ESI) *m/z*: 554,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 29G. Пример 29. (E)-5-((6-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3,3]гептан-2-ил)метокси)-3-метилпиколиновая кислота

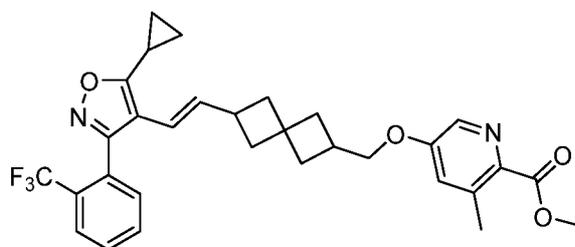
К метил(E)-5-((6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3,3]гептан-2-ил)метокси)-3-метилпиколинату (32 мг, 0,058 ммоль), добавляли THF (0,5 мл), MeOH (0,1 мл) и воду (0,4 мл). В реакционную смесь добавляли гидрат гидроксида лития (9,69 мг, 0,231 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и затем концентрировали для удаления THF и MeOH. К остатку добавляли воду (2 мл), подкисляли уксусной кислотой (0,033 мл, 0,577 ммоль) до около pH 4. Полученную суспензию экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические экстракты концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Колонка: C18 XBridge, 200 мм X19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 минут при 29% В, от 29 до 69% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 4 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин) с получением 12,9 мг (выход 41%) из указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества: MS (ESI) *m/z*: 540,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,86 (д, J = 2,4 Гц, 2H), 8,12 (шир. с, 1H), 7,31 (шир. с, 1H), 6,06 (шир. с, J = 15,9 Гц, 1H), 5,50 (дд, J = 7,5, 16,0 Гц, 1H), 4,00 (шир. д, J = 6,7 Гц, 2H), 2,82-2,72 (м, 1H), 2,58-2,42 (м, 4H), 2,40-2,30 (м, 1H), 2,25-2,03 (м, 3H), 1,96-1,79 (м, 2H), 1,76-1,55 (м, 3H), 1,23-1,14 (м, 2H), 1,11-1,03 (м, 2H).

#### ПРИМЕРЫ 30 И 31

(*E*)-5-(((6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3,3]гептан-2-ил)метокси)-3-метилпиколиновая кислота (энантиомер 1) и (*E*)-5-(((6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3,3]гептан-2-ил)метокси)-3-метилпиколиновая кислота (энантиомер 2)

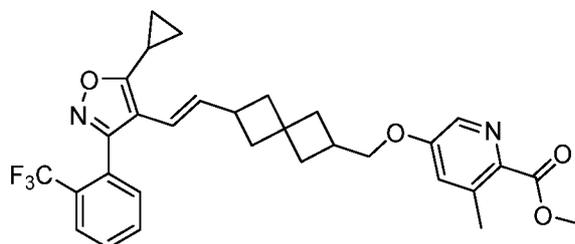


Стадия 30А. Метил(*E*)-5-(((6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3,3]гептан-2-ил)метокси)-3-метилпиколинат



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методиками, описанными для синтеза примера I (стадия 1F), начиная с (*E*)-5-(((6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3,3]гептан-2-ил)метанола и метил-5-гидрокси-3-метилпиколината с получением рацемической смеси. МС (ESI)  $m/z$ : 553,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 30В. Метил(*E*)-5-(((6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3,3]гептан-2-ил)метокси)-3-метилпиколинат (энантиомер 1 и энантиомер 2)



Метил(*E*)-5-(((6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3,3]гептан-2-ил)метокси)-3-метилпиколинат (100 мг) отделяли с помощью SFC (прибор: PIC Solution SFC prep-200; колонка: Chiralpak IC, 30 X250 мм, 5 микрон; подвижная фаза 20% ACN (0,1% TFA)/80%% CO<sub>2</sub> Расход: 85 мл/мин, 150 бар, 40 °С), чтобы

получить первый элюент (36 мг) в виде энантиомера 1 и второй элюент (35 мг) в виде энантиомера 2. Энантиомер 1: МС (ESI)  $m/z$ : 553,3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  8,20 (д,  $J = 2,8$  Гц, 1H), 7,81 (шир.д,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 7,68-7,55 (м, 2H), 7,39 (шир. D,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 7,02 (шир. с, 1H), 5,85 (шир. с,  $J = 16,2$  Гц, 1H), 5,56 (шир. с,  $J = 7,2$ , 16,0 Гц, 1H), 4,09-3,88 (м, 5H), 2,86-2,72 (м, 1H), 2,65-2,55 (м, 4H), 2,26-2,15 (м, 2H), 2,13-2,04 (м, 2H), 2,02-1,84 (м, 2H), 1,81- 1,62 (м, 3H), 1,31-1,20 (м, 2H), 1,15-1,05 (м, 2H). Энантиомер 2: МС (ESI)  $m/z$ : 553,3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  8,20 (д,  $J = 2,8$  Гц, 1H), 7,81 (д,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 7,68-7,55 (м, 2H), 7,39 (д,  $J = 7,4$  Гц, 1H), 7,02 (д,  $J = 2,8$  Гц, 1H), 5,85 (д,  $J = 16,2$  Гц, 1H), 5,56 (дд,  $J = 7,2$ , 16,0 Гц, 1H), 4,00-3,91 (м, 5H), 2,82-2,71 (м, 1H), 2,66-2,56 (м, 4H), 2,26-2,16 (м, 2H), 2,13-2,04 (м, 2H), 2,02-1,83 (м, 2H), 1,79- 1,65 (м, 3H), 1,24-1,19 (м, 2H), 1,15-1,08 (м, 2H).

Стадия 30С. Пример 30. (*E*)-5-(((6-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3.3]гептан-2-ил)метокси)-3-метилпиколиновая кислота (энантиомер 1)

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза примера I (стадия 1G), начиная с метил(*E*)-5-(((6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенила)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3.3]гептан-2-ил)метокси)-3-метилпиколината (энантиомер 1). МС (ESI)  $m/z$ : 539,5 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  8,06 (д,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 7,81 (д,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 7,68-7,57 (м, 2H), 7,39 (д,  $J = 7,4$  Гц, 1H), 7,09 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 5,86 (д,  $J = 16,2$  Гц, 1H), 5,57 (дд,  $J = 7,3$ , 16,1 Гц, 1H), 3,97 (д,  $J = 6,6$  Гц, 2H), 2,84-2,70 (м, 4H), 2,67-2,58 (м, 1H), 2,30-2,16 (м, 2H), 2,12-1,96 (м, 3H), 1,90 (дд,  $J = 7,7$ , 11,3 Гц, 1H), 1,80-1,66 (м, 3H), 1,25-1,19 (м, 2H), 1,16-1,08 (м, 2H).

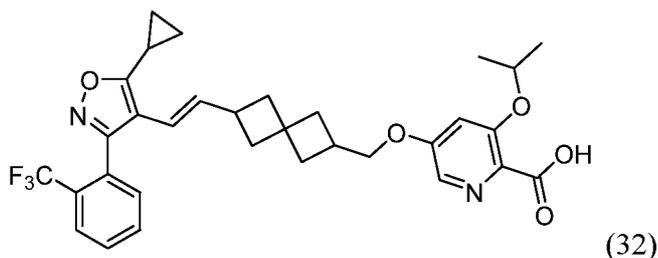
Стадия 30D. Пример 31. (*E*)-5-(((6-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3.3]гептан-2-ил)метокси)-3-метилпиколиновая кислота (энантиомер 2)

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза примера I (стадия 1G), начиная с метил(*E*)-5-(((6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенила)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3.3]гептан-2-ил)метокси)-3-метилпиколината (энантиомер 2). МС (ESI)  $m/z$ : 539,5 [M+H]<sup>+</sup>; ЕС50 = 139; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta = 8,06$  (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 7,81 (д,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 7,66-7,56 (м, 2H), 7,39 (д,  $J = 7,4$  Гц, 1H), 7,08 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 5,86 (д,  $J = 16,0$  Гц, 1H), 5,57 (дд,  $J = 7,3$ , 16,1 Гц, 1H),

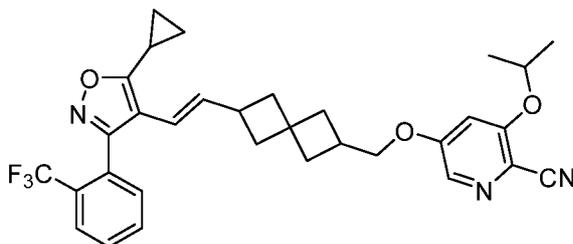
3,97 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 2,83-2,71 (м, 4H), 2,67-2,58 (м, 1H), 2,28-2,17 (м, 2H), 2,13-1,97 (м, 3H), 1,90 (шир.д., J = 7,7 11,3 Гц, 1H), 1,80-1,65 (м, 3H), 1,25-1,19 (м, 2H), 1,15-1,08 (м, 2H).

### ПРИМЕР 32

(E)-5-((6-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3,3]гептан-2-ил)метокси)-3-изопропоксипиколиновая кислота



Стадия 32А. (E)-5-((6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3,3]гептан-2-ил)метокси)-3-изопропоксипиколилонитрил



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза примера I (стадия 1F), начиная с (E)-5-((6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3,3]гептан-2-ил)метанола и 5-гидрокси-3-изопропоксипиколилонитрила. МС (ESI)  $m/z$ : 564,2 (M+H)<sup>+</sup>.

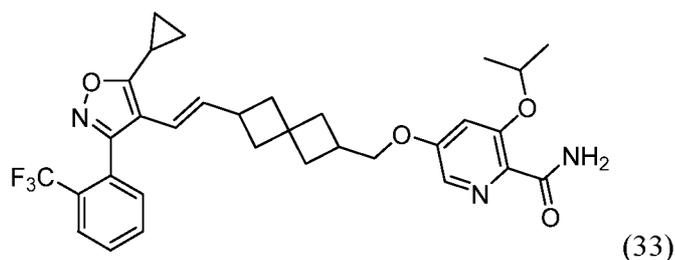
Стадия 32В. Пример 32. (E)-5-((6-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3,3]гептан-2-ил)метокси)-3-изопропоксипиколиновая кислота

К перемешиваемому раствору (E)-5-((6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3,3]гептан-2-ила)метокси)-3-изопропоксипиколилонитрила (26 мг, 0,032 ммоль) в этаноле (2 мл) добавляли NaOH (0,065 мл, 0,323 ммоль) и реакцию смесь нагревали до 100 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, добавляли 2 мл H<sub>2</sub>O, затем подкисляли уксусной кислотой до около рН 4. Полученную суспензию экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические экстракты концентрировали, остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка:

XBridge C18, частицы размером 200 мкм x 19 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10-мМ ацетатом аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: выдерживание в течение 0 минут при 29% В, от 29 до 69% В в течение 20 минут, затем 4-минутная выдерживание при 100% В; Скорость: 20 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (7,1 мг, 37% выход). МС (ESI)  $m/z$ : 583,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,94-7,88 (м, 1H), 7,85-7,71 (м, 3H), 7,48 (шир.д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,93 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 5,50 (дд, J = 7,4, 16,1 Гц, 1H), 4,69 (тд, J = 6,0, 11,9 Гц, 1H), 4,00 (шир.д, J = 6,5 Гц, 2H), 2,80-2,69 (м, 1H), 2,57-2,43 (м, 1H), 2,31-2,23 (м, 1H), 2,21-2,02 (м, 3H), 1,95-1,79 (м, 2H), 1,75-1,55. (м, 3H), 1,26 (д, J = 6,0 Гц, 6H), 1,19-1,09 (м, 2H), 1,07-1,00 (м, 2H).

### ПРИМЕР 33

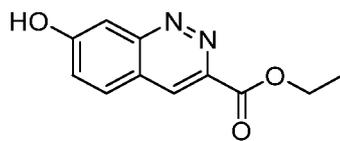
(E)-5-(((6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3,3]гептан-2-ил)метокси)-3-изопропоксипиколинамид



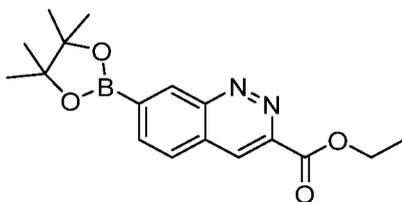
Указанное в заголовке соединение (1,1 мг, выход 6%) получали в качестве побочного продукта во время синтеза по примеру 32 (стадия 32В). МС (ESI)  $m/z$ : 582,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,97-7,89 (м, 1H), 7,86-7,72 (м, 3H), 7,55-7,41 (м, 2H), 7,21 (шир. с, 1H), 7,07 (с, 1H), 5,96 (шир.д, J = 15,9 Гц, 1H), 5,45 (шир.д, J = 7,5, 16,0 Гц, 1H), 4,78-4,63 (м, 1H), 3,99 (шир.д, J = 6,7 Гц, 2H), 2,78-2,68 (м, 1H), 2,60-2,48 (м, 1H), 2,35-2,22 (м, 1H), 2,19-1,97 (м, 3H), 1,93-1,73 (м, 2H), 1,69- 1,52 (м, 3H), 1,26 (шир.д, J = 5,8 Гц, 6H), 1,17-1,10 (м, 2H), 1,07-1,00 (м, 2H).

### ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Получение промежуточного соединения для примера 54. Этил-7-гидроксицинолин-3-карбоксилат



Стадия 54А. Этил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-3-карбоксилат



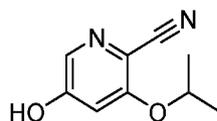
Смесь этил-7-хлорциннолин-3-карбоксилата (616 мг, 2,60 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (859 мг, 3,38 ммоль) и ацетата калия (766 мг, 7,81 ммоль) в диоксане (13 мл) продували азотом при перемешивании в течение 2 минут. Затем добавляли PdCl<sub>2</sub>(dppf) (381 мг, 0,521 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры разбавляли H<sub>2</sub>O, экстрагировали EtOAc (3X), объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (40 г картридж с силикагелем, элюируя от 0 до 100% EtOAc/гексаны, затем от 0 до 10% MeOH/EtOAc, с получением этил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-3-карбоксилата (260 мг, 0,792 ммоль, выход 30,4%) в виде коричневатого масла. МС (ESI) *m/z*: 329,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 54В. Этил-7-гидроксициннолин-3-карбоксилат

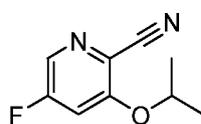
NaOH (1,585 мл, 1,585 ммоль) и затем H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0,243 мл, 2,377 ммоль) добавляли к охлажденному до 0 °С раствору этил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циннолин-3-карбоксилата (260 мг, 0,792 ммоль) в THF (4 мл). Реакцию поддерживали при 0 °С. Через 15 минут реакционную смесь разбавляли EtOAc и гасили водным Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> и промывали водой и насыщенным соевым раствором. Объединенные водные слои снова экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (24 г картридж с силикагелем, элюируя от 0 до 100% EtOAc/Hex), получая указанное в заголовке соединение (45 мг, 0,206 ммоль, выход 26,0%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ESI) *m/z*: 219,0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 0,73 (с,

1H), 8,06 (д,  $J = 9,1$  Гц, 1H), 7,72 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 7,59-7,45 (м, 1H), 4,55 (кв,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 1,49 (т,  $J = 7,2$  Гц, 3H).

Получение промежуточного соединения для примера 32. 5-гидрокси-3-изопропоксипиколинонитрил

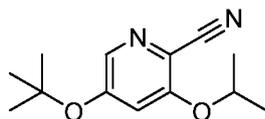


СТАДИЯ А. Промежуточное соединение 32А. 5-фтор-3-изопропоксипиколинонитрил



К перемешиваемому раствору изопропоксида натрия (82 мг, 1,0 ммоль) в 2-пропанол (2 мл) добавляли 3,5-дифторпиколинонитрил (140 мг, 1,0 ммоль) в 2-пропанол (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли дополнительное количество изопропоксида натрия (30 мг) и реакция завершалась через 20 минут. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали H<sub>2</sub>O, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (картридж 40 г силикагеля; А = гексан, В = EtOAc; градиент 20 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 40 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (60 мг, 0,33 ммоль, выход 33%) в виде прозрачной жидкости. МС (ESI) 180,3 (M+N)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  8,15 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 7,09 (дд,  $J = 9,6, 2,2$  Гц, 1H), 4,65 (дт,  $J = 12,1, 6,1$  Гц, 1H) 1,47 (д,  $J = 6,1$  Гц, 6H).

СТАДИЯ В. Промежуточное соединение 32В. 5-(трет-бутокси)-3-изопропоксипиколинонитрил



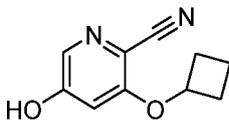
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 2А (62 мг, 0,34 ммоль) в THF (1 мл) при 0 °С добавляли трет-бутоксид натрия (0,38 мл, 0,38 ммоль) (1 М в THF). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь

концентрировали и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали H<sub>2</sub>O, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (картридж 12 г силикагеля; А = гексан, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 12 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (70 мг, 0,30 ммоль, выход 87%) в виде прозрачной жидкости. МС (ESI) 235,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,98 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 4,65-4,52 (м, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,42 (д, J = 6,2 Гц, 6H).

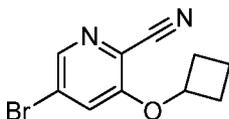
#### СТАДИЯ С. Промежуточное соединение 32С. 5-гидрокси-3-изопропоксипиколинонитрил

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 2В (70 мг, 0,30 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли TFA (0,23 мл, 3,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали H<sub>2</sub>O, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (картридж 12 г силикагеля; А = гексан, В = EtOAc; градиент 15 мин.; от 0% В до 100% В; скорость потока = 12 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (40 мг, 0,22 ммоль, выход 75%) в виде прозрачной жидкости. МС (ESI) 179,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,93 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 4,68 (спт, J = 6,1 Гц, 1H), 1,44 (д, J = 6,1 Гц, 6H).

Получение промежуточного соединения для примера 62. 3-Циклобутокси-5-гидроксипиколинонитрил



#### СТАДИЯ А. Промежуточное соединение 62А. 5-Бром-3-циклобутоксипиколинонитрил



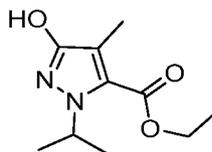
К перемешиваемому раствору 5-бром-3-нитропиколинонитрила (150 мг, 0,658 ммоль) в циклобутаноле (474 мг, 6,58 ммоль) добавляли NaOH (395 мкл, 1,974 ммоль). Реакционная

смесь нагревали до 60 °С в течение 20 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали в вакууме и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали 1 М HCl. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт добавляли в колонку с силикагелем (24 г) и элюировали от 0 до 70% EtOAc в гексанах с получением указанного в заголовке соединения (85 мг, 0,336 ммоль, выход 51,0%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS (ESI) 253,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,32 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,34 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 4,79-4,69 (м, 1H), 2,59-2,46 (м, 2H), 2,39-2,24 (м, 2H), 2,04-1,91 (м, 1H), 1,84-1,69 (м, 1H).

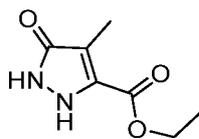
#### СТАДИЯ В. Промежуточное соединение 62В. 3-циклобутокси-5-гидроксипиколинонитрил

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 3А (85 мг, 0,336 ммоль) в DMSO (672 мкл) добавляли ацетогидроксамовую кислоту (76 мг, 1,008 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (232 мг, 1,679 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали H<sub>2</sub>O, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (картридж 12 г силикагеля; А = гексан, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 70% В; скорость потока = 24 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (63 мг, 0,331 ммоль, выход 98%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 191,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 7,90 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,76 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 4,78-4,67 (м, 1H), 2,59-2,41 (м, 2H), 2,35-2,19 (м, 2H), 2,00-1,87 (м, 1H), 1,82-1,65 (м, 1H).

Получение промежуточного соединения для примера 59. Этил-3-гидрокси-1-изопропил-4-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат

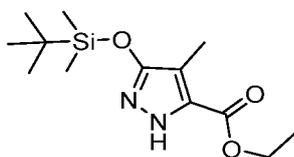


СТАДИЯ А. Промежуточное соединение 59А. Этил-4-метил-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиразол-3-карбоксилат



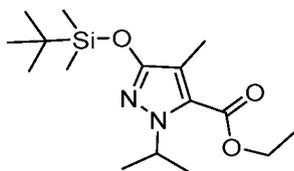
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными в *Organic Letters*, 16 (23), 6120-6123; 2014.

СТАДИЯ В. Промежуточное соединение 59В. Этил-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилат



TBDMS-Cl (1329 мг, 8,81 ммоль) и имидазол (640 мг, 9,40 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 5А (1000 мг, 5,88 ммоль) в ацетонитриле (14 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавляли H<sub>2</sub>O, экстрагировали EtOAc (2X). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (картридж 40 г силикагеля, элюируя от 0 до 30% EtOAc/гексаны). Фракции желаемого продукта собирали с получением этил-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилата (1,34 г, 4,71 ммоль, выход 80%) в виде белого твердого вещества. МС (ESI) 285,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,37 (кв, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,13 (с, 3H), 1,39 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,00 (с, 9H), 0,27 (с, 6H).

СТАДИЯ С. Промежуточное соединение 59С. Этил-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-изопропил-4-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилат



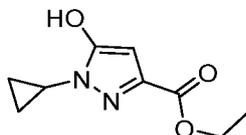
Метил-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилат (120 мг, 0,444 ммоль), пропан-2-ол (53,3 мг, 0,888 ммоль), Ph<sub>3</sub>P (210 мг, 0,799 ммоль) и диизопропил (Е)-диазол-1,2-дикарбоксилат (157 мкл, 0,799 ммоль) растворяли в сухом THF (2219 μ L) и

нагревали при температуре 100 °С в закрытом сосуде в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь непосредственно очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г, элюируя от 0 до 60% EtOAc/гексаны), получая этил-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-изопропил-4-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат (145 мг, 0,444 ммоль, выход 100%) в виде бесцветного масла. МС (ESI) 327,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 5,42-5,20 (м, 1H), 4,33 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 2,07 (с, 3H), 1,38 (д, J = 6,6 Гц, 6H) 1,30-1,24 (м, 3H), 0,99 (с, 9H), 0,25 (с, 6H).

Стадия D. Промежуточное соединение 59. Этил-3-гидрокси-1-изопропил-4-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат

К раствору этил-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-изопропил-4-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (145 мг, 0,444 ммоль) в THF (2 мл) добавляли TBAF (0,666 мл, 0,666 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O, экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (картридж 12 г силикагеля, элюируя от 0 до 60% EtOAc/гексаны), получая указанное в заголовке соединение (73 мг, 0,344 ммоль, выход 77%) в виде белого твердого вещества. МС (ESI) 213,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,88 (шир. с, 1H), 5,36-5,10 (м, 1H), 4,27 (шир. с, J = 6,3 Гц, 2H), 1,99 (шир. с, 3H), 1,40-1,10 (м, 9H).

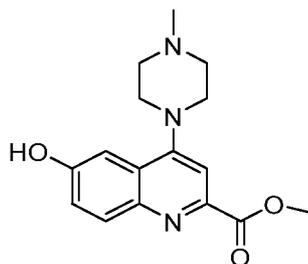
Получение промежуточного соединения для примера 60. Этил-1-циклопропил-5-гидрокси-1H-пиразол-3-карбоксилат



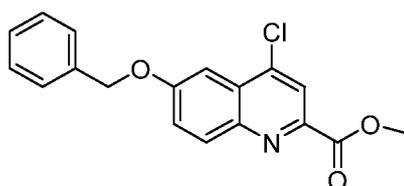
К суспензии дигидрохлорида циклопропилгидразина (0,515 г, 3,55 ммоль) в THF (3,55 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (1,089 мл, 7,81 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем добавляли диэтилбут-2-индиоат (0,570 мл, 3,55 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры соли отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (элюирование от 0 до 100% EtOAc/гексаны),

получая указанное в заголовке соединение (150 мг, 0,765 ммоль, выход 21,53%). МС (ESI) 197,0 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 11,01 (с, 1H), 6,16 (с, 1H), 4,35 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 3,90-3,80 (м, 1H) 1,37 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,13-0,97 (м, 4H).

Получение промежуточного соединения для примера 66. Метил-6-гидрокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)хинолин-2-карбоксилат

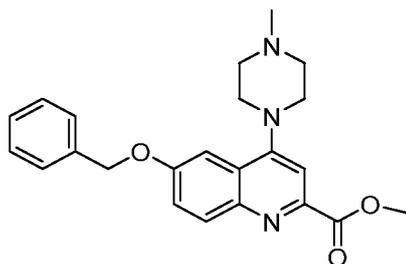


СТАДИЯ А. Промежуточное соединение 66А. Метил-6-(бензилокси)-4-хлорхинолин-2-карбоксилат



Метил-6-(бензилокси)-4-гидроксихинолин-2-карбоксилат (400 мг, 1,293 ммоль) и фосфорил трихлорид (1216 мкл, 12,93 ммоль) нагревали до 100 °С. Через 1 ч реакционную смесь концентрировали, разбавляли смесью водный фосфат калия/вода, экстрагировали DCM и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (картридж 24 г силикагеля, элюируя от 0 до 100% EtOAc/гексаны) с получением метил-6-(бензилокси)-4-хлорхинолин-2-карбоксилата (370 мг, 1,129 ммоль, 87% выхода) в виде желтой пены. МС (ESI) 328,2 (M+H)<sup>+</sup>.

СТАДИЯ В. ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 66В. Метил-6-(бензилокси)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)хинолин-2-карбоксилат



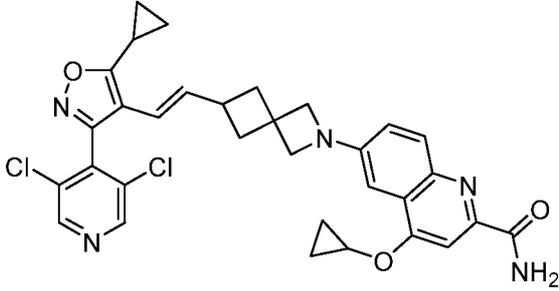
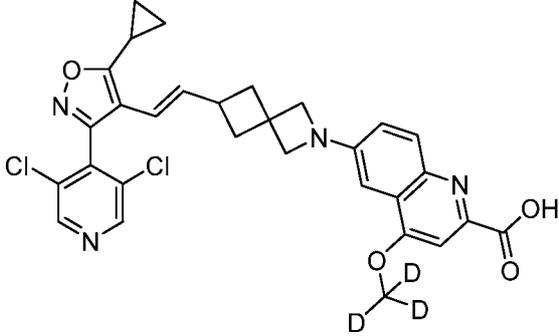
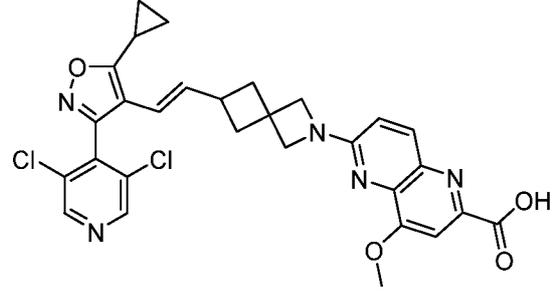
К раствору метил-6-(бензилокси)-4-хлорхинолин-2-карбоксилата (226 мг, 0,690 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли 1-метилпиперазин (0,230 мл, 2,069 ммоль) и затем основание Хунига (0,361) мл, 2,069 ммоль). Реакционную смесь подвергали микроволновой обработке при 120 град. С в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой (5x) и насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (картридж 12 г силикагеля, элюируя от 0 до 100% EtOAc/гексаны, затем от 0 до 10% MeOH/EtOAc), получая метил-6-(бензилокси)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)хинолин-2-карбоксилат (45 мг, 0,115 ммоль, выход 16,67%) в виде твердого вещества светло-бежевого цвета. МС (ESI) 392,0 (M+H)<sup>+</sup>.

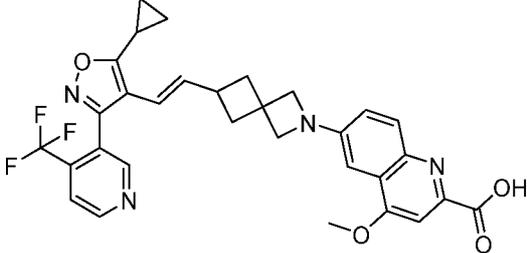
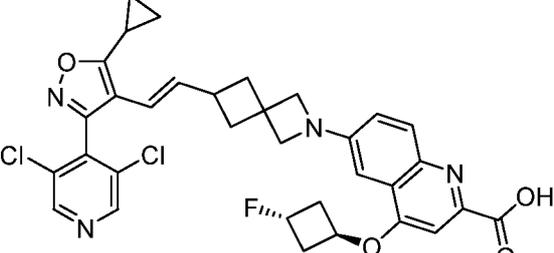
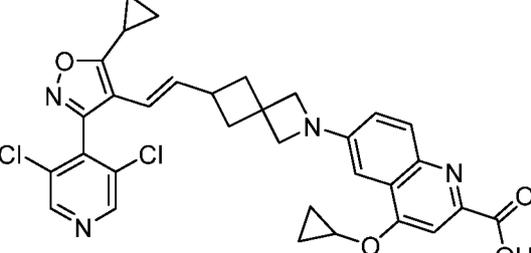
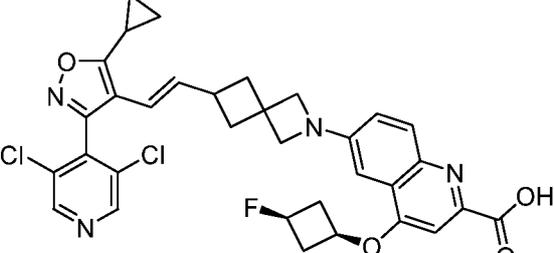
Стадия С. Промежуточное соединение 66. Метил-6-гидрокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)хинолин-2-карбоксилат

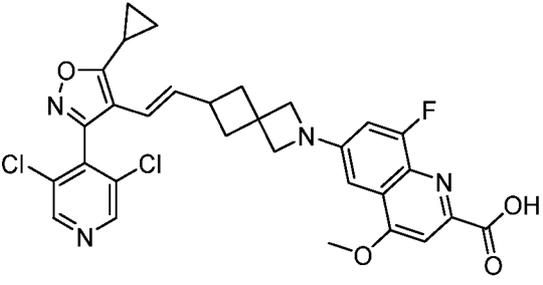
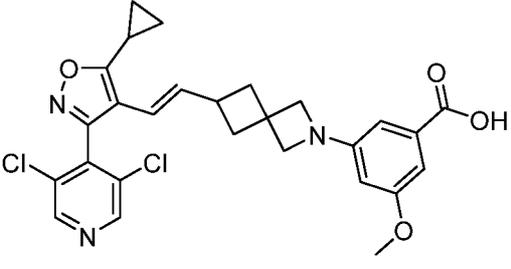
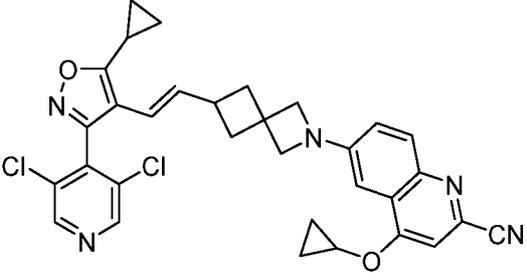
К раствору метил-6-(бензилокси)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)хинолин-2-карбоксилата (65 мг, 0,166 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли 10% Pd/C (40 мг), 0,038 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в баллоне с H<sub>2</sub> при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через целит, фильтрат концентрировали, получая метил-6-гидрокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)хинолин-2-карбоксилат (41 мг, 0,136 ммоль, выход 82%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. МС (ESI) 302,0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 8,03-7,99 (м, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,34 (дд, J = 2,3, 4,8 Гц, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,58-3,51 (м, 2H), 3,49-3,43 (м, 2H), 2,50-2,38 (м, 4H), 2,32 (с, 3H).

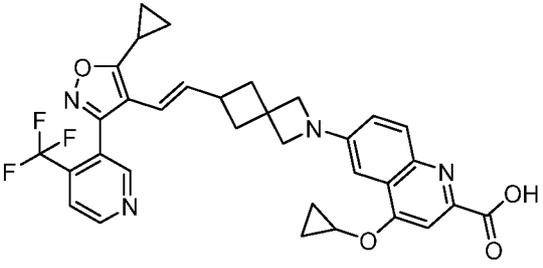
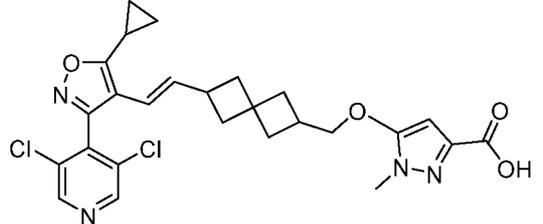
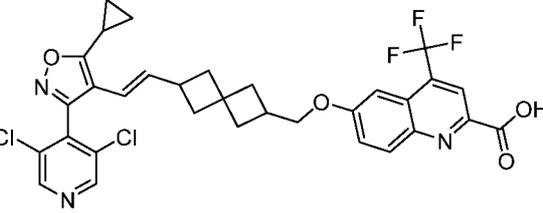
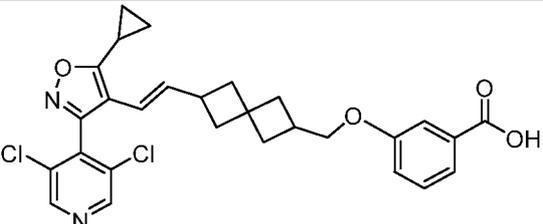
Следующие примеры были получены в соответствии со способами, описанными в другом месте данного документа, с использованием соответствующих исходных материалов, реагентов и условий.

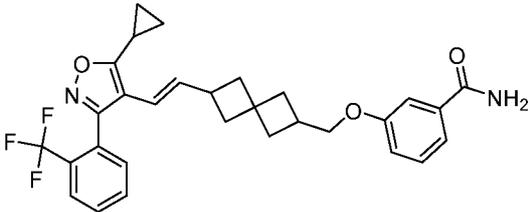
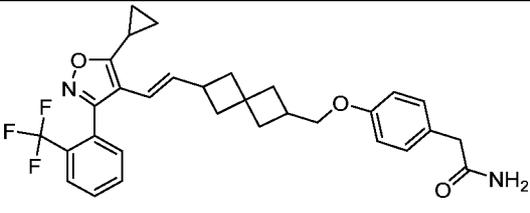
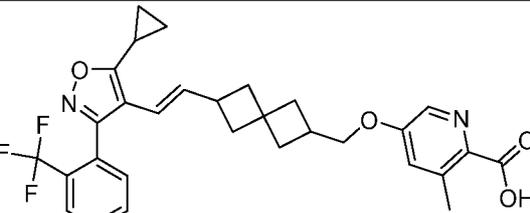
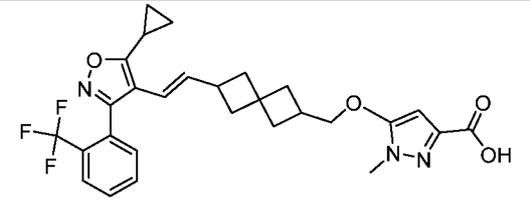
Пр	Структура	Способ
----	-----------	--------

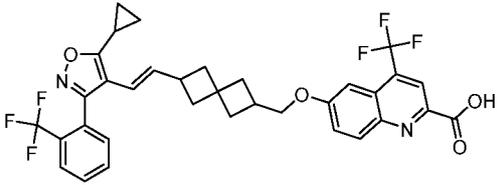
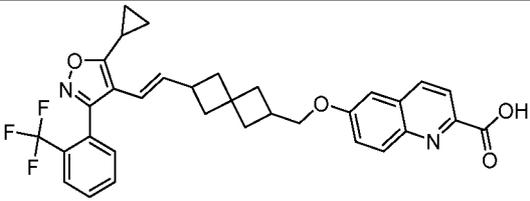
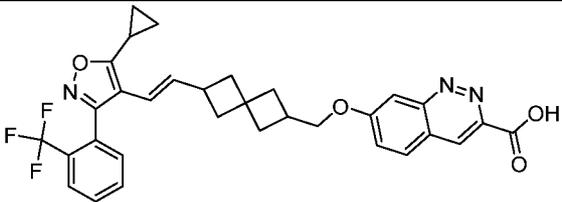
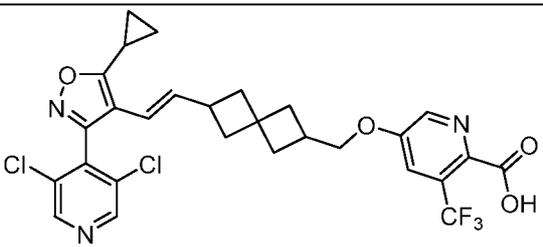
No		
34	 <p data-bbox="323 651 1230 786">(E)-4-циклопропокси-6-(6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)хинолин-2-карбоксамид</p>	Пр. 1
35	 <p data-bbox="323 1173 1230 1308">(E)-6-(6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-(метокси-d3)хинолин-2-карбоновая кислота</p>	Пр. 1
36	 <p data-bbox="323 1650 1230 1785">(E)-6-(6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-метокси-1,5-нафтиридин-2-карбоновая кислота</p>	Пр. 1

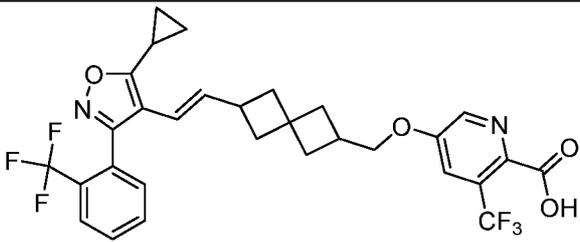
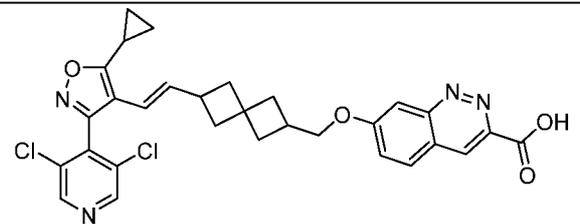
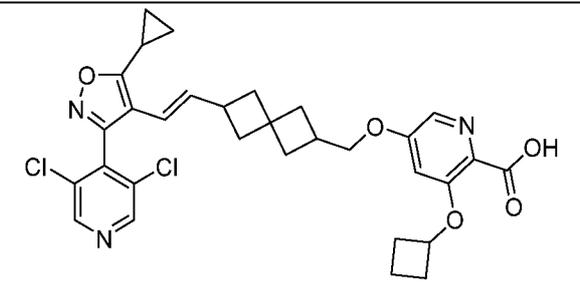
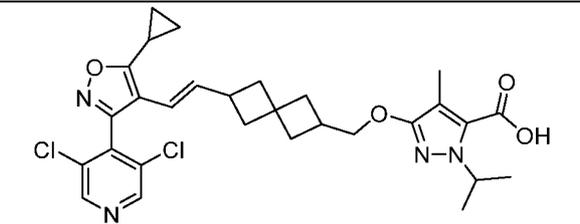
37	 <p>(E)-6-(6-(2-(5-циклопропил-3-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-метоксихинолин-2-карбоновая кислота</p>	Пр. 3
38	 <p>6-(6-((E)-2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-((1r,3r)-3-фторциклобутокси)хинолин-2-карбоновая кислота</p>	Пр. 1
39	 <p>(E)-4-циклопропокси-6-(6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)хинолин-2-карбоновая кислота</p>	Пр. 1
40		Пр. 1

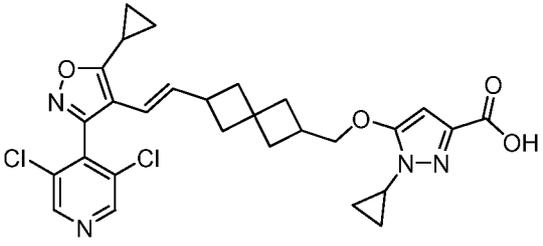
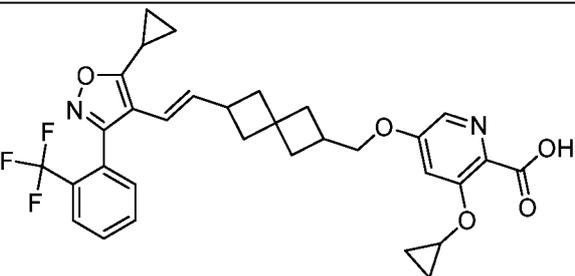
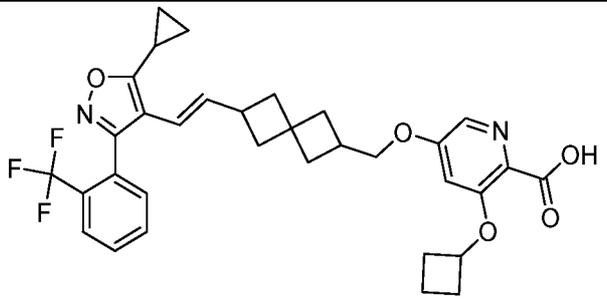
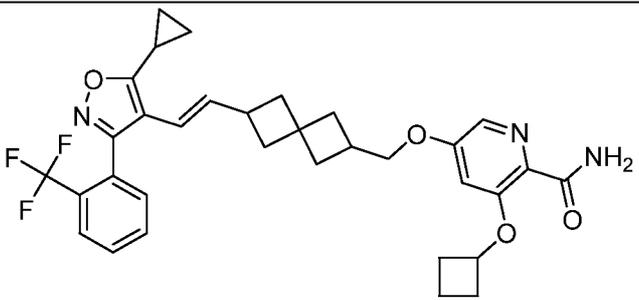
	6-(6-((E)-2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-((1s,3s)-3-фторциклобутокси)хинолин-2-карбоновая кислота	
41	 <p>(E)-6-(6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-8-фтор-4-метоксихинолин-2-карбоновая кислота</p>	Пр. 1
42	 <p>(E)-3-(6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-5-метоксибензойная кислота</p>	Пр. 1
43	 <p>(E)-4-циклопропокси-6-(6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)хинолин-2-карбонитрил</p>	Пр. 1

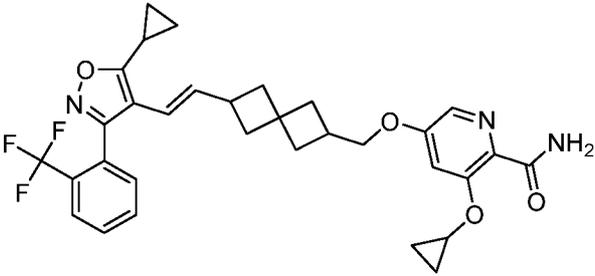
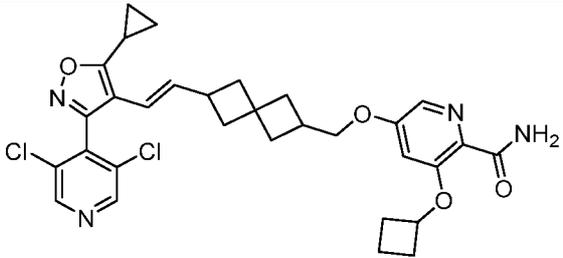
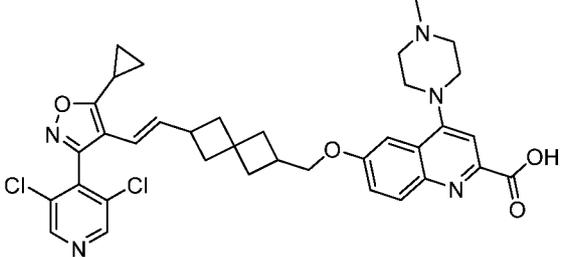
44	 <p>(E)-4-циклопропокси-6-(6-(2-(5-циклопропил-3-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)хинолин-2-карбоновая кислота</p>	Пр. 3
45	 <p>(E)-5-((6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3.3]гептан-2-ил)метокси)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновая кислота</p>	Пр. 29
46	 <p>(E)-6-((6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3.3]гептан-2-ил)метокси)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоновая кислота</p>	Пр. 29
47	 <p>(E)-3-((6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3.3]гептан-2-ил)метокси)бензойная кислота</p>	Пр. 29

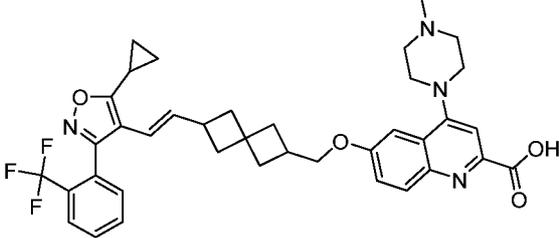
48	 <p>(E)-3-(((6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3.3]гептан-2-ил)метокси)бензамид</p>	Пр. 29
49	 <p>(E)-2-(4-(((6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3.3]гептан-2-ил)метокси)фенил)ацетамид</p>	Пр. 29
50	 <p>(E)-5-(((6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3.3]гептан-2-ил)метокси)-3-метилпиколиновая кислота</p>	Пр. 29
51	 <p>(E)-5-(((6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3.3]гептан-2-ил)метокси)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновая кислота</p>	Пр. 29

52	 <p>(E)-6-(((6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3.3]гептан-2-ил)метокси)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоновая кислота</p>	Пр. 29
53	 <p>(E)-6-(((6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3.3]гептан-2-ил)метокси)хинолин-2-карбоновая кислота</p>	Пр. 29
54	 <p>(E)-7-(((6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3.3]гептан-2-ил)метокси)циннолин-3-карбоновая кислота</p>	Пр. 29
55	 <p>(E)-5-(((6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3.3]гептан-2-ил)метокси)-3-(трифторметил)пиколиновая кислота</p>	Пр. 29

56	 <p>(E)-5-(((6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3.3]гептан-2-ил)метокси)-3-(трифторметил)пиколиновая кислота</p>	Пр. 29
57	 <p>(E)-7-(((6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3.3]гептан-2-ил)метокси)циннолин-3-карбоновая кислота</p>	Пр. 29
58	 <p>(E)-3-циклобутокси-5-(((6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3.3]гептан-2-ил)метокси)пиколиновая кислота</p>	Пр. 32
59	 <p>(E)-3-(((6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3.3]гептан-2-ил)метокси)-1-изопропил-4-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота</p>	Пр. 29

60	 <p>(E)-1-циклопропил-5-((6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3.3]гептан-2-ил)метокси)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота</p>	Пр. 29
61	 <p>(E)-3-циклопропокси-5-((6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3.3]гептан-2-ил)метокси)пиколиновая кислота</p>	Пр. 32
62	 <p>(E)-3-циклобутокси-5-((6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3.3]гептан-2-ил)метокси)пиколиновая кислота</p>	Пр. 32
63	 <p>(E)-3-циклобутокси-5-((6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3.3]гептан-2-ил)метокси)пиразол-3-амин</p>	Пр. 33

	(E)-3-циклобутокси-5-((6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3.3]гептан-2-ил)метокси)пиколинамид	
64	 <p>(E)-3-циклопропокси-5-((6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3.3]гептан-2-ил)метокси)пиколинамид</p>	Пр. 33
65	 <p>(E)-3-циклобутокси-5-((6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3.3]гептан-2-ил)метокси)пиколинамид</p>	Пр. 33
66	 <p>(E)-6-((6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3.3]гептан-2-ил)метокси)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)хинолин-2-карбоновая кислота</p>	Пр. 29

67	 <p>(E)-6-(((6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)винил)спиро[3.3]гептан-2-ил)метокси)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)хинолин-2-карбоновая кислота</p>	Пр. 29
34	MS (ESI) m/z: 602,2 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,77 (s, 2H), 8,01 (d, J=9,24 Hz, 1H), 7,97-7,99 (m, 1H), 7,17 (dd, J=2,42, 9,24 Hz, 1H), 6,76 (d, J=2,42 Hz, 1H), 6,13 (dd, J=1,32, 16,07 Hz, 1H), 5,62 (dd, J=7,37, 15,96 Hz, 1H), 4,26 (br s, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 2,91 (s, 1H), 2,40-2,49 (m, 2H), 2,24-2,33 (m, 1H), 1,94-2,05 (m, 2H), 1,16-1,25 (m, 4H), 1,04-1,10 (m, 2H), 0,96-1,04 (m, 2H)	
35	MS (ESI) m/z: 580,3 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,78-8,89 (m, 1H), 8,10 (br s, 1H), 7,93 (bRd, J=7,43 Hz, 1H), 7,72-7,81 (m, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,22 (br s, 1H), 6,85 (br s, 1H), 6,21 (bRd, J=15,96 Hz, 1H), 5,81 (br dd, J=7,98, 15,96 Hz, 1H), 4,27 (br s, 2H), 3,75 (br s, 2H), 2,70 (br s, 2H), 2,39 (br s, 2H), 2,16-2,32 (m, 1H), 2,01 (br d, J=9,90 Hz, 1H), 1,19 (br s, 4H)	
36	MS (ESI) m/z: 578,2 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,76 (s, 2H), 8,29 (br d, J=8,80 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,15 (d, J=9,63 Hz, 1H), 6,13 (d, J=15,41 Hz, 1H), 5,62 (dd, J=7,15, 15,96 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,26 (br s, 2H), 4,23-4,25 (m, 3H), 2,93 (br d, J=7,98 Hz, 1H), 2,45-2,52 (m, 2H), 2,25-2,34 (m, 1H), 2,02-2,11 (m, 2H), 1,20-1,24 (m, 2H), 1,17 (br dd, J=1,93, 4,95 Hz, 2H)	
37	MS (ESI) m/z: 577,2 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,96-9,06 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,10 (br d, J=9,24 Hz, 1H), 7,93 (d, J=5,28 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,26 (br dd, J=2,20, 9,24 Hz, 1H), 6,85 (d, J=2,20 Hz, 1H), 6,07 (dd, J=1,10, 16,07 Hz, 1H), 5,62 (dd, J=7,15, 16,18 Hz, 1H), 4,32 (s, 3H), 4,08 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 2,91 (br d, J=8,14 Hz, 1H), 2,43 (ddd, J=2,42, 8,03, 10,23 Hz, 2H), 2,17-2,33 (m, 1H), 1,94-2,09 (m, 2H), 1,14-1,23 (m, 4H)	
38	MS (ESI) m/z: 635,2 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,77 (s, 2H), 8,13 (d, J=9,35 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,31 (dd, J=2,48, 9,35 Hz, 1H), 6,88 (d, J=2,48 Hz, 1H), 6,14 (dd, J=1,24, 16,09 Hz, 1H), 5,61 (dd, J=7,43, 15,96 Hz, 1H), 5,52 (br dd, J=3,85, 7,15 Hz, 1H), 5,32-5,48 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 2,79-3,01 (m,	

	5H), 2,42-2,51 (m, 2H), 2,23-2,33 (m, 1H), 1,97-2,06 (m, 2H), 1,19-1,25 (m, 2H), 1,15-1,19 (m, 2H)
39	MS (ESI) m/z: 603,1 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,77 (s, 2H), 8,13 (br d, J=9,35 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,28 (br d, J=8,25 Hz, 1H), 6,78-6,82 (m, 1H), 6,11 (dd, J=1,10, 16,23 Hz, 1H), 5,62 (dd, J=7,43, 15,96 Hz, 1H), 4,39 (br s, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 2,88-2,96 (m, 1H), 2,41-2,49 (m, 2H), 2,24-2,31 (m, 1H), 1,95-2,04 (m, 2H), 1,21 (td, J=2,85, 8,32 Hz, 2H), 1,14-1,18 (m, 2H), 1,10 (br d, J=5,23 Hz, 2H), 1,04 (br s, 2H)
40	MS (ESI) m/z: 635,2 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,77 (s, 2H), 8,14 (br s, 1H), 7,53 (br s, 1H), 7,22-7,36 (m, 1H), 6,90 (br s, 1H), 6,09-6,18 (m, 1H), 5,63 (br d, J=7,15 Hz, 1H), 5,03 (br dd, J=6,19, 12,52 Hz, 1H), 4,93-4,99 (m, 2H), 4,11 (br s, 2H), 3,89 (br s, 2H), 2,86-3,00 (m, 1H), 2,55-2,71 (m, 2H), 2,38-2,55 (m, 3H), 2,24-2,33 (m, 1H), 1,96-2,08 (m, 2H), 1,15-1,25 (m, 4H)
41	MS (ESI) m/z: 595,2 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,77 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 6,81-6,91 (m, 1H), 6,66 (d, J=1,93 Hz, 1H), 6,12 (dd, J=1,24, 16,09 Hz, 1H), 5,57-5,68 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,92 (br d, J=7,98 Hz, 1H), 2,38-2,48 (m, 2H), 2,29 (s, 1H), 1,96-2,05 (m, 2H), 1,20-1,24 (m, 2H), 1,18 (dd, J=2,20, 5,23 Hz, 2H)
42	MS (ESI) m/z: 526,2 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,76 (s, 2H), 6,95 (dd, J=1,32, 2,42 Hz, 1H), 6,71-6,79 (m, 1H), 6,21 (t, J=2,20 Hz, 1H), 6,10 (dd, J=1,32, 16,07 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 2,85-2,95 (m, 1H), 2,36-2,45 (m, 2H), 2,22-2,32 (m, 1H), 1,90-1,99 (m, 2H), 1,13-1,24 (m, 4H)
43	MS (ESI) m/z: 584,1 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,67 (s, 2H), 7,89 (d, J=9,08 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,97 (dd, J=2,61, 9,22 Hz, 1H), 6,69 (d, J=2,48 Hz, 1H), 5,99 (dd, J=1,10, 15,96 Hz, 1H), 5,60 (dd, J=7,02, 16,09 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,91-4,01 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 2,90 (q, J=8,07 Hz, 1H), 2,36-2,50 (m, 2H), 2,13 (tt, J=4,99, 8,36 Hz, 1H), 1,97-2,04 (m, 2H), 1,27-1,29 (m, 2H), 1,25-1,30 (m, 2H), 1,17-1,20 (m, 2H), 0,93-1,00 (m, 4H)
44	MS (ESI) m/z: 603,2 (M+H) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 9,00 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,12 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,28 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 6,78 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,06 (dd, J=16,0, 1,1 Hz, 1H), 5,62 (dd, J=16,1, 7,3 Hz, 1H), 4,39 (br s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 2,95-2,86

	(m, 1H), 2,42 (ddd, J=10,2, 8,0, 2,2 Hz, 2H), 2,30-2,22 (m, 1H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,20 (td, J=5,5, 2,8 Hz, 2H), 1,17 (br d, J=1,9 Hz, 2H), 1,10 (br d, J=5,8 Hz, 2H), 1,04 (br s, 2H)
45	MS (ESI) m/z: 529,1[M+H] <sup>+</sup> ; EC <sub>50</sub> = 24; <sup>1</sup> H ЯМР (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 8,84 (d, J=2,4 Hz, 2H), 6,10-6,00 (m, 2H), 5,54 (dd, J=7,4, 16,1 Hz, 1H), 4,00 (d, J=6,6 Hz, 2H), 2,83-2,70 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,39-2,27 (m, 1H), 2,24-2,01 (m, 4H), 1,96-1,80 (m, 2H), 1,74-1,59 (m, 3H), 1,23-1,14 (m, 2H), 1,12-1,03 (m, 2H)
46	MS (ESI) m/z: 644,0[M+H] <sup>+</sup> ; EC <sub>50</sub> = 22; <sup>1</sup> H ЯМР (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 8,83 (d, J=4,3 Hz, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,24 (br d, J=9,3 Hz, 1H), 7,67 (br dd, J=2,2, 9,3 Hz, 1H), 7,32 (br s, 1H), 6,04 (d, J=16,1 Hz, 1H), 5,55 (dd, J=7,3, 16,1 Hz, 1H), 4,11 (br d, J=6,5 Hz, 2H), 2,86-2,76 (m, 1H), 2,67-2,58 (m, 1H), 2,40-2,29 (m, 1H), 2,26-2,05 (m, 3H), 2,01-1,88 (m, 2H), 1,83-1,60 (m, 3H), 1,21-1,14 (m, 2H), 1,12-1,02 (m, 2H)
47	MS (ESI) m/z: 525,1[M+H] <sup>+</sup> ; EC <sub>50</sub> = 40; <sup>1</sup> H ЯМР (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 8,86 (d, J=2,4 Hz, 2H), 7,49 (br d, J=7,6 Hz, 1H), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,11 (br d, J=7,3 Hz, 1H), 6,06 (br d, J=15,9 Hz, 1H), 5,51 (dd, J=7,5, 16,0 Hz, 1H), 3,90 (br d, J=6, Hz, 2H), 2,84-2,74 (m, 1H), 2,57-2,47 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,24-2,03 (m, 3H), 1,96-1,79 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 3H), 1,22-1,13 (m, 2H), 1,12-1,02 (m, 2H)
48	MS (ESI) m/z: 523,1[M+H] <sup>+</sup> ; EC <sub>50</sub> = 214; <sup>1</sup> H ЯМР (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 8,03 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,84-7,68 (m, 2H), 7,52-7,39 (m, 2H), 7,38-7,26 (m, 3H), 7,03 (br d, J=7,3 Hz, 1H), 5,94 (br d, J=15,9 Hz, 1H), 5,43 (br dd, J=7,6, 16,2 Hz, 1H), 3,88 (br d, J=6,1 Hz, 2H), 2,75-2,60 (m, 1H), 2,56-2,42 (m, 1H), 2,33-2,21 (m, 1H), 2,18-1,99 (m, 3H), 1,94-1,74 (m, 2H), 1,71-1,51 (m, 3H), 1,18-1,09 (m, 2H), 1,06-0,97 (m, 2H)
49	MS (ESI) m/z: 537,2[M+H] <sup>+</sup> ; EC <sub>50</sub> = 178; <sup>1</sup> H ЯМР (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 7,92 (br d, J=7,6 Hz, 1H), 7,83-7,72 (m, 2H), 7,48 (br d, J=7,3 Hz, 1H), 7,38 (br s, 1H), 7,13 (br d, J=7,9 Hz, 2H), 6,80 (br d, J=8,2 Hz, 3H), 5,95 (br d, J=16,2 Hz, 1H), 5,43 (br dd, J=7,6, 16,2 Hz, 1H), 3,80 (br d, J=6,7 Hz, 2H), 3,26 (s, 2H), 2,75-2,67 (m, 1H), 2,49-2,41 (m, 1H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,17-1,97 (m, 3H), 1,91-1,73 (m, 2H), 1,65-1,52 (m, 3H), 1,19-1,09 (m, 2H), 1,08-1,00(m, 2H)
50	MS (ESI) m/z: 539,5[M+H] <sup>+</sup> ; EC <sub>50</sub> = 142; <sup>1</sup> H ЯМР (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 8,0 (br s, 1H), 7,92 (br d, J=7,6 Hz, 1H), 7,84-7,69 (m, 2H), 7,48 (br d, J=7,3 Hz, 1H), 7,28 (br s, 1H), 5,95 (br d, J=16,2 Hz, 1H), 5,43 (br dd, J=7,3, 16,2 Hz, 1H), 3,97

	(br d, J=6,4 Hz, 2H), 2,75-2,65(m, 1H), 2,55-2,42 (m, 4H), 2,33-2,20 (m, 1H), 2,18-1,97 (m, 3H), 1,94-1,75 (m, 2H), 1,69-1,47 (m, 3H), 1,19-1,11 (m, 2H), 1,07-1,00 (m, 2H)
51	MS (ESI) m/z: 528,1[M+H] <sup>+</sup> ; EC <sub>50</sub> = 99; <sup>1</sup> H ЯМР (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 7,92 (br d, J=7,6 Hz, 1H), 7,84-7,66 (m, 2H), 7,48 (br d, J=7,6 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,95 (br d, J=16,2 Hz, 1H), 5,43 (br dd, J=7,5, 16,0 Hz, 1H), 3,98 (br d, J=6,4 Hz, 2H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,57-2,45 (m, 4H), 2,34-2,22 (m, 1H), 2,18-1,96 (m, 3H), 1,92-1,75 (m, 2H), 1,71-1,47 (m, 3H), 1,19-1,12 (m, 2H), 1,07-1,00 (m, 2H)
52	MS (ESI) m/z: 643,1[M+H] <sup>+</sup> ; EC <sub>50</sub> = 82; <sup>1</sup> H ЯМР (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 8,31 (s, 1H), 8,24 (br d, J=9,5 Hz, 1H), 7,91 (br d, J=7,6 Hz, 1H), 7,84-7,72 (m, 2H), 7,66 (br d, J=8,9 Hz, 1H), 7,49 (br d, J=7,3 Hz, 1H), 7,28 (br s, 1H), 5,95 (br d, J=16,2 Hz, 1H), 5,45 (br dd, J=7,3, 15,9 Hz, 1H), 4,08 (br d, J=6,4 Hz, 2H), 2,78-2,67 (m, 1H), 2,62-2,45 (m, 1H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,21-2,12 (m, 2H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,78-1,54 (m, 3H), 1,18-1,09 (m, 2H), 1,10-1,00 (m, 2H)
53	MS (ESI) m/z: 575,2[M+H] <sup>+</sup> ; EC <sub>50</sub> = 187; <sup>1</sup> H ЯМР (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 8,31 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 8,08-7,99 (m, 2H), 7,92 (br d, J=7,6 Hz, 1H), 7,85-7,69 (m, 2H), 7,49 (br d, J=7,3 Hz, 1H), 7,43 (br d, J=9,2 Hz, 1H), 7,39 (br s, 1H), 5,96 (br d, J=15,9 Hz, 1H), 5,45 (br dd, J=7,3, 16,2 Hz, 1H), 4,02 (br d, J=6,7 Hz, 2H), 2,82-2,68 (m, 1H), 2,63-2,52 (m, 1H), 2,36-2,23 (m, 1H), 2,22-2,11 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 1H), 1,96-1,80 (m, 2H), 1,74-1,53 (m, 3H), 1,17-1,11 (m, 2H), 1,10-1,00 (m, 2H)
54	MS (ESI) m/z: 576,1[M+H] <sup>+</sup> ; EC <sub>50</sub> = 122; <sup>1</sup> H ЯМР (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 8,65 (s, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,12-8,03 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83-7,68 (m, 3H), 7,50 (br d, J=7,9 Hz, 2H), 5,96 (br d, J=16,2 Hz, 1H), 5,46 (br dd, J=7,6, 15,9 Hz, 1H), 4,15 (br d, J=6,1 Hz, 2H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,67-2,56 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,22-2,12 (m, 2H), 2,15-2,04 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 2H), 1,77-1,53 (m, 3H), 1,20-1,10 (m, 2H), 1,08-0,98 (m, 2H)
55	MS (ESI) m/z: 594,0[M+H] <sup>+</sup> ; EC <sub>50</sub> = 50; <sup>1</sup> H ЯМР (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 8,82 (d, J=2,6 Hz, 2H), 8,41 (br s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,03 (d, J=16,1 Hz, 1H), 5,54 (dd, J=7,4, 16,1 Hz, 1H), 4,06 (br d, J=6,6 Hz, 2H), 2,83-2,69 (m, 1H), 2,60-2,45 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,24-2,03 (m, 3H), 1,96-1,78 (m, 2H), 1,75-1,56 (m, 3H), 1,25-1,15 (m, 2H), 1,12-1,01 (m, 2H)

56	MS (ESI) m/z: 593,2[M+H] <sup>+</sup> ; EC <sub>50</sub> = 95; <sup>1</sup> H ЯМР (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 8,39 (br s, 1H), 7,89 (br d, J=7,7 Hz, 1H), 7,83-7,70 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (br d, J=7,4 Hz, 1H), 5,91 (d, J=16,2 Hz, 1H), 5,48 (dd, J=7,4, 16,2 Hz, 1H), 4,04 (br d, J=6,6 Hz, 2H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,61-2,50(m, 1H), 2,28-2,20 (m, 1H), 2,20-2,01 (m, 3H), 1,94-1,79 (m, 2H), 1,72-1,54 (m, 3H), 1,18-1,10 (m, 2H), 1,06-0,98 (m, 2H)
57	MS (ESI) m/z: 576,9[M+H] <sup>+</sup> ; EC <sub>50</sub> = 75; <sup>1</sup> H ЯМР (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 8,86 (d, J=3,7 Hz, 2H), 8,73-8,63 (m, 1H), 8,13 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,82 (br s, 1H), 7,55 (dd, J=2,1, 8,9 Hz, 1H), 6,07 (d, J=16,2 Hz, 1H), 5,51 (dd, J=7,5, 16,0 Hz, 1H), 4,1 (br d, J=5,5 Hz, 2H), 2,90-2,74 (m, 1H), 2,71-2,58 (m, 1H), 2,43-2,31 (m, 1H), 2,27-2,05 (m, 3H), 2,00-1,85 (m, 2H), 1,83-1,59 (m, 3H), 1,22-1,14 (m, 2H), 1,12-1,04 (m, 2H)
58	MS (ESI) m/z: 596,0[M+H] <sup>+</sup> ; EC <sub>50</sub> = 22; <sup>1</sup> H ЯМР (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 8,86 (br d, J=3,4 Hz, 2H), 7,82 (br s, 1H), 7,22 (br s, 1H), 6,06 (br d, J=16,2 Hz, 1H), 5,50 (br dd, J=7,5, 16,0 Hz, 1H), 4,80 (bRt, J=6,9 Hz, 1H), 3,99 (br d, J=6,4 Hz, 2H), 2,79-2,68 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,22-1,98 (m, 5H), 1,94-1,74 (m, 4H), 1,72-1,52 (m, 4H), 1,19-1,12 (m, 2H), 1,09-1,00 (m, 2H)
59	MS (ESI) m/z: 570,9[M+H] <sup>+</sup> ; EC <sub>50</sub> = 85; <sup>1</sup> H ЯМР (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 8,83 (d, J=2,3 Hz, 2H), 6,02 (d, J=16,1 Hz, 1H), 5,54 (dd, J=7,4, 16,1 Hz, 1H), 5,38-5,2 (m, 1H), 4,02 (d, J=6,6 Hz, 2H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,59-2,44 (m, 1H), 2,36-2,25 (m, 1H), 2,23-2,04 (m, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,91 (s, 2H), 1,73-1,58 (m, 3H), 1,29 (d, J=6,5 Hz, 6H), 1,22-1,14 (m, 2H), 1,11-1,03 (m, 2H)
60	MS (ESI) m/z: 555,1[M+H] <sup>+</sup> ; EC <sub>50</sub> = 34; <sup>1</sup> H ЯМР (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 8,83 (s, 2H), 6,03 (d, J=16,1 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,54 (dd, J=7,3, 16,2 Hz, 1H), 3,99 (J=6,5 Hz, 2H), 3,45-3,36 (m, 1H), 2,83-2,76 (m, 1H), 2,58-2,50 (m, 1H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,24-2,04 (m, 3H), 1,95-1,82 (m, 2H), 1,77-1,59 (m, 3H), 1,21-1,13 (m, 2H), 1,13-1,07 (m 2H), 1,04-0,97 (m, 2H), 0,96-0,89 (m, 2H)
61	MS (ESI) m/z: 581,2[M+H] <sup>+</sup> ; EC <sub>50</sub> = 16; <sup>1</sup> H ЯМР (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 7,98-7,89 (m, 1H), 7,85-7,54 (m, 3H), 7,49 (br d, J=7,3 Hz, 1H), 7,26 (br s, 1H), 5,95 (br d, J=16,2 Hz, 1H), 5,44 (br dd, J=7,3, 16,2 Hz, 1H), 4,00 (br d, J=6,4 Hz, 2H), 3,97 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 2,76-2,68 (m 1H), 2,57-2,43 (m, 1H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,21-1,99 (m, 3H), 1,94-1,75 (m, 2H), 1,72-1,51 (m, 3H), 1,18-1,10 (m, 2H), 1,08-1,00 (m, 2H), 0,84-0,75 (m, 2H), 0,70-0,60 (m, 2H)

62	MS (ESI) m/z: 595,2[M+H] <sup>+</sup> ; EC <sub>50</sub> = 36; <sup>1</sup> H ЯМР (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 7,99-7,88 (m, 1H), 7,86-7,71 (m, 3H), 7,50 (br d, J=7,3 Hz, 1H), 6,84 (br s, 1H), 5,95 (br d, J=16,2 Hz, 1H), 5,45 (br dd, J=7,5, 16,0 Hz, 1H), 4,86-4,74 (m, 1H), 3,99 (br d, J=6,4 Hz, 2H), 2,78-2,66 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,19-1,98 (m, 5H), 1,94-1,73 (m, 4H), 1,71-1,50 (m, 4H), 1,20-1,10 (m, 2H), 1,09-1,10 (m, 2H)
63	MS (ESI) m/z: 594,2[M+H] <sup>+</sup> ; EC <sub>50</sub> = 393; <sup>1</sup> H ЯМР (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 7,99-7,87 (m, 1H), 7,85-7,67 (m, 3H), 7,56-7,42 (m, 2H), 7,35-7,09 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,95 (br d, J=15,9 Hz, 1H), 5,44 (br dd, J=7,5, 16,0 Hz, 1H), 4,79 (bRt, J=7,2 Hz, 1H), 3,98 (br d, J=6,4 Hz, 2H), 2,79-2,68 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,35-2,22 (m, 1H), 2,22-1,98 (m, 5H), 1,94-1,74 (m, 4H), 1,72-1,52 (m, 4H), 1,19-1,12 (m, 2H), 1,09-1,00 (m, 2H)
64	MS (ESI) m/z: 580,2[M+H] <sup>+</sup> ; EC <sub>50</sub> = 667; <sup>1</sup> H ЯМР (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 7,99-7,89 (m, 1H), 7,86 (br s, 1H), 7,83-7,72 (m, 2H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,30 (br s, 1H), 7,19 (br s, 1H), 5,96 (br d, J=16,2 Hz, 1H), 5,45 (br dd, J=7,5, 16,0 Hz, 1H), 4,02 (br d, J=6,7 Hz, 2H), 3,99-3,93 (m, 1H), 2,79-2,69 (m, 1H), 2,58-2,44 (m, 1H), 2,34-2,24 (m, 1H), 2,21-2,10 (m, 2H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,93-1,79 (m, 2H), 1,72-1,54 (m, 3H), 1,19-1,11 (m, 2H), 1,08-1,00 (m, 2H), 0,85-0,76 (m, 2H), 0,73-0,65 (m, 2H)
65	MS (ESI) m/z: 595,1[M+H] <sup>+</sup> ; EC <sub>50</sub> = 153; <sup>1</sup> H ЯМР (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 8,86 (br d, J=3,4 Hz, 2H), 7,82 (br s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,83 (br s, 1H), 6,0 (br d, J=16,2 Hz, 1H), 5,50 (br dd, J=7,5, 16,0 Hz, 1H), 4,80 (bRt, J=6,9 Hz, 1H), 3,99 (br d, J=6,4 Hz, 2H), 2,85-2,72 (m, 1H), 2,60-2,46 (m, 1H), 2,45-2,31 (m, 3H), 2,22-2,00 (m, 5H), 1,96-1,74 (m, 3H), 1,72-1,54 (m, 4H), 1,21-1,14 (m, 2H), 1,12-1,04 (m, 2H)
66	MS (ESI) m/z: 674,1,1[M+H] <sup>+</sup> ; EC <sub>50</sub> = 188; <sup>1</sup> H ЯМР (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 8,86 (br d, J=4,3 Hz, 2H), 8,05 (br d, J=9,2 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (br d, J=9,2 Hz, 1H), 7,21 (br s, 1H), 6,07 (br d, J=15,9 Hz, 1H), 5,51 (br dd, J=7,6, 16,2 Hz, 1H), 4,07 (br d, J=6,1 Hz, 2H), 2,93-2,69 (m, 9H), 2,66-2,55 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,25-2,05 (m, 3H), 2,00-1,84 (m, 2H), 1,80-1,58 (m, 3H), 1,21-1,13 (m, 2H), 1,10-1,03 (m, 2H)
67	MS (ESI) m/z: 673,3[M+H] <sup>+</sup> ; EC <sub>50</sub> = 302; <sup>1</sup> H ЯМР (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 8,05 (br d, J=9,5 Hz, 1H), 7,94 (br d, J=12,8 Hz, 1H), 7,85-7,72 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,04-6,98 (m, 1H), 5,97 (br d, J=15,3 Hz, 1H), 5,48 (br d, J=16,2 Hz, 1H), 5,44 (br dd, J=7,5, 16,0 Hz, 1H), 4,79 (bRt, J=7,2 Hz, 1H), 3,98 (br d, J=6,4 Hz, 2H), 2,79-2,68 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,35-2,22 (m, 1H), 2,22-1,98 (m, 5H), 1,94-1,74 (m, 4H), 1,72-1,52 (m, 4H), 1,19-1,12 (m, 2H), 1,09-1,00 (m, 2H)

dd, J=7,6, 16,2 Hz, 1H), 4,08 (br d, J=6,4 Hz, 2H), 3,20-2,70 (m, 9H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,33-2,28 (m, 1H), 2,23-2,13 (m, 2H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,79-1,57 (m, 3H), 1,19-1,10 (m, 2H), 1,08-1,00 (m, 2H)
---

## БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Приведенные в качестве примера соединения по настоящему изобретению были протестированы с помощью транзистентного анализа с комплексом человеческий FXR/Gal4-люцифераза в качестве репортерной системы, и результаты тестирования представлены в таблице 1 и примерах от 1 до 3 вместе с другими данными анализа.

Репортерную систему слитой конструкции Gal4-hFXR использовали в качестве основного аналитического способа для характеристики активности соединений. Конструкция, включающая 5 копий распознающего элемента промотора Gal4, расположенных перед кДНК-репортером люциферазы светлячка, стабильно экспрессировалась в клетках HEK293. Данную репортерную клеточную линию поддерживали в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла (Dulbecco's Modified Eagle's medium (DMEM; Gibco)), дополненной 1%-ным раствором пенициллина-стрептомицина (P/S), 500  $\mu$ г/мл зеоцина и 10% обработанной декстран/древесным углем фетальной бычьей сыворотки (charcoal/dextran-treated fetal bovine serum (cs-FBS)) при 37 °C в увлажненной атмосфере с 5% CO<sub>2</sub>. Была сконструирована другая плазмида, в которой промотор цитомегаловируса человека в векторе pcDNA3.1 направляет экспрессию кДНК, кодирующей гибридный белок, состоящий из ДНК-связывающего домена из транскрипционного фактора Gal4, слитого с лиганд-связывающим доменом из человеческого FXR.

За день до трансфекции репортерные клетки в культуре отделяются от чашки с помощью трипсина и помещаются в колбу T75 с достаточной плотностью для достижения слияния приблизительно на 90% на следующее утро. Реагенты для трансфекции готовят путем раздельного разведения 25 мкг плазмиды pcDNA3.1-Gal4-FXR в 1,87 мл Opti-MEM (Thermo-Fisher) и 40 мкл Lipofectamine 2000 (Thermo-Fisher) в 1,87 мл Opti-MEM с последующим добавлением разбавленного раствора ДНК в разбавленный раствор Lipofectamine 2000 и инкубированием при комнатной температуре в течение от 15 до 20 минут. Смесь дополнительно разбавляется 10 мл раствора, состоящего из DMEM, 10% cs-FBS и 1% P/S, непосредственно перед переносом в клетки. Поддерживающие культуральные среды отсасываются из клеток и добавляется конечная смесь для трансфекции, прежде чем клетки инкубируются в течение ночи при 37 °C в увлажненной атмосфере с 5% CO<sub>2</sub>. Данный протокол

может быть масштабирован, и транзичентно трансфицированные клетки могут быть криоконсервированы в готовой для анализа форме.

Для тестирования соединений 100 нл соединений (серийные разведения в DMSO) распределяются с помощью акустического дозатора Echo (Labcyte) в лунки 384-луночного белого планшета Corning/Costar с прозрачным дном. Трансфицированные клетки собираются, подсчитываются и разводятся таким образом, чтобы от 10 до 25000 клеток в 25 мкл вносилось в каждую лунку 384-луночного планшета для анализа соединений. Обработанные соединениями клетки инкубируются в течение ночи при 37 °С в увлажненной атмосфере с 5% CO<sub>2</sub>. На следующее утро 25 мкл Steady-Glo (Promega) добавляются в каждую лунку планшета, смесь инкубируется в течение 15 мин при встряхивании и люминесценция измеряется на планшет-ридере Envision (Perkin Elmer). Фоновые сигналы клеток, обработанных только DMSO, вычитаются из всех необработанных сигналов, и скорректированные значения преобразуются в процент от контрольного ответа, получаемого с 8 мкМ GW-4064. Полученные данные соответствуют 4-параметрическому логарифмическому уравнению агонист-ответ для расчета значения EC<sub>50</sub>.

Пример *in vivo* тестирования: острая фармакокинетика/фармакодинамика (PK/PD) мыши

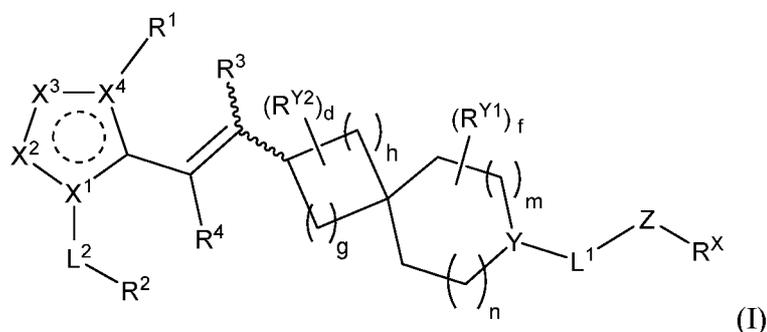
Самцов мышей C57BL6/NTac, с массой от 25 до 28 г, закупают в Taconic Labs (Хадсон, Нью-Йорк) и содержат на диете для грызунов 18% Protein Rodent Diet Teklad Global (Harlan Laboratories). После 1 недели акклиматизации мышей сортируют по группам в зависимости от массы тела. Мышам вводят однократную пероральную дозу носителя или экспериментального соединения. Системное воздействие соединения оценивается в плазме крови, полученной из поднижнечелюстной вены, через 1 час после введения дозы и по окончании исследования (6 ч). По окончании исследования животных умерщвляют и быстро рассекают. Медиальная доля печени делится, причем одна половина гомогенизируется и анализируется на предмет воздействия соединения, а другая половина сохраняется в RNeasy (Thermo-Fisher Scientific). Подвздошная кишка также рассекается и сохраняется в RNeasy. Образцы тканей в RNeasy гомогенизируются с гранулами MP Biomedicals. РНК экстрагируется с использованием набора для выделения полной РНК MagMax-96 Total RNA Isolation kit (Thermo-Fisher Scientific) в соответствии с протоколом производителя. Концентрацию РНК определяют с помощью спектрофотометра Nano-Drop 8000 (Thermo Fisher). Обратная транскрипция осуществляется с помощью набора для синтеза кДНК SuperScript® VILO cDNA Synthesis Kit в соответствии с протоколом производителя. ПЦР в реальном времени выполняется с помощью мастер-смеси Taqman для ПЦР Applied Biosystems в соответствии с протоколом производителя. Все

праймеры приобретены у Thermo-Fisher Scientific. Анализируемые гены мыши включают Nr0b2 (который кодирует малый гетеродимерный партнер, SHP), Abcb11 (который кодирует насос для выделения желчной соли, BSEP), Cyp7a1 и Cyp8b1 в печени, и Fgf15, Fabp6 (который кодирует белок, связывающий желчную кислоту, I-BABP), Slc51a (который кодирует альфа-субъединицу переносчика органического растворенного вещества, OSTA) и Slc51b (который кодирует бета-субъединицу переносчика органического растворенного вещества, OSTB) в подвздошной кишке. Статистические значительные изменения в экспрессии генов FGF15 выражены как кратное увеличение, и экспрессия CYP<sub>7A1</sub> выражена как процентное уменьшение относительно контроля-носителя.

Другие признаки изобретения должны стать очевидными из приведенного выше описания служащих примерами вариантов осуществления, которые приведены для иллюстрации изобретения и не предназначены для его ограничения. Настоящее изобретение может быть воплощено в других конкретных формах без отклонения от сущности или его существенных признаков. Данное изобретение охватывает все комбинации предпочтительных аспектов изобретения, отмеченных в данном документе. Понятно, что любой и все варианты осуществления настоящего изобретения могут быть приняты в сочетании с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления. Также понятно, что каждый отдельный элемент вариантов осуществления является его собственным независимым вариантом осуществления. В дополнение, любой элемент варианта осуществления предназначен для объединения с любыми другими элементами из любого варианта осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или его сольват; где

$X^1$  и  $X^4$ , каждый независимо, представляют собой С или N;

$X^2$  и  $X^3$ , каждый независимо, представляют собой  $CR^5$ , N,  $NR^6$ , O или S;

Y представляет собой  $CR^7$  или N;

m и n, каждый независимо, представляют собой целое число 0, 1 или 2;

h и g, каждый независимо, представляют собой целое число 1 или 2;

d и f, каждый независимо, представляют собой целое число 0, 1, 2 или 3;

Z представляет собой от 6- до 10-членный арил, от 5- до 10-членный гетероарил, от 3- до 10-членный карбоциклил или от 4- до 10-членный гетероциклил, где арил, гетероарил, карбоциклил и гетероциклил независимо друг от друга замещены от 0 до 5  $R^8$ ;

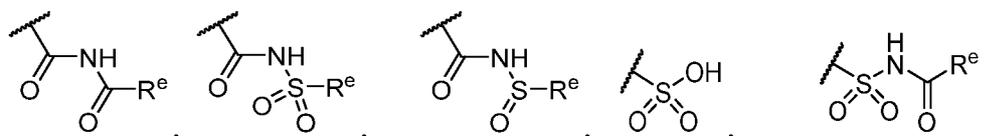
$L^1$  представляет собой ковалентную связь, O, S,  $NR^{17}$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $C_{1-3}$ -алкилен,  $C_{1-3}$ -гетероалкилен,  $C_{2-4}$ -алкенилен,  $C_{2-4}$ -алкинилен, арил или от 5- до 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; где алкилен, гетероалкилен, арил и гетероарил, каждый независимо, замещены от 0 до 3  $R^{11}$ ;

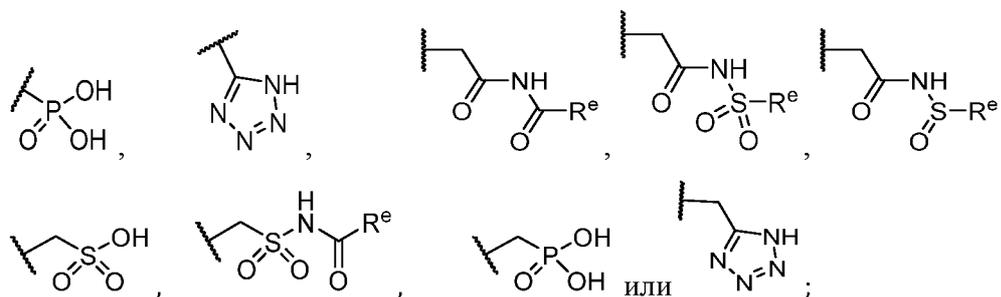
$L^2$  представляет собой ковалентную связь, O, S,  $NR^{18}$ ,  $C_{1-3}$ -алкилен или  $C_{1-3}$ -гетероалкилен, где алкилен и гетероалкилен независимо замещены от 0 до 3  $R^{16}$ ;

$R^X$  представляет собой  $-L^3-R^Z$ ;

$L^3$  представляет собой ковалентную связь,  $C_{1-3}$ -алкилен, или  $-C(O)NR^{12}-CH_2-$ , где  $C_{1-3}$ -алкилен замещен от 0 до 3  $R^{15}$ ;

$R^Z$  представляет собой  $-CN$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-C(O)NR^{14a}R^{14b}$ ,





$R^e$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил, галогеналкил, гидроксипалкил, аминоалкил, алкоксиалкил или галогеналкоксиалкил;

$R^{Y1}$  и  $R^{Y2}$ , каждый независимо, представляют собой водород, галоген, циано, гидроксил, амино,  $C_{1-6}$ -алкил, алкиламино, галогеналкил, гидроксипалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкокси или галогеналкокси; или альтернативно, два  $R^{Y1}$ , вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют мостиковый фрагмент; и при условии, что когда  $Y$  представляет собой  $N$  и  $R^{Y1}$  присоединен к атому углерода, смежному с  $Y$ , тогда  $R^{Y1}$  не является галогеном, циано, гидроксидом, амино, алкокси или галогеналкокси;

$R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{3-5}$ -циклоалкил или  $C_{4-6}$ -гетероциклил, где алкил и циклоалкил независимо замещены от 0 до 3  $R^9$ ;

$R^2$  представляет собой от 6- до 10-членный арил, от 5- до 10-членный гетероарил, от 3- до 10-членный карбоциклил или от 4- до 10-членный гетероциклил, где арил, гетероарил, карбоциклил и гетероциклил независимо замещены от 0 до 5  $R^{10}$ ;

$R^3$  и  $R^4$ , каждый независимо, представляют собой водород,  $C_{1-6}$ -алкил, галогеналкил, гидроксипалкил, аминоалкил, алкоксиалкил или галогеналкоксиалкил;

$R^5$  и  $R^7$ , каждый независимо, представляют собой водород, галоген, циано, гидроксил, амино,  $C_{1-6}$ -алкил, алкиламино, галогеналкил, гидроксипалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкокси или галогеналкокси;

$R^6$ ,  $R^{17}$  и  $R^{18}$ , каждый независимо, представляют собой водород,  $C_{1-6}$ -алкил, галогеналкил, гидроксипалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкокси или галогеналкокси;

$R^8$  и  $R^{10}$ , каждый независимо, представляют собой галоген, циано, гидроксил, амино, оксо,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $=S$ ,  $-NR^cR^c$ ,  $=NH$ ,  $=N-OH$ ,  $=NR^a$ ,  $=N-OR^a$ ,  $-NO_2$ ,  $-S(O)_2R^a$ ,  $-S(O)_2NHR^b$ ,  $-S(O)_2NR^cR^c$ ,  $-S(O)_2OR^b$ ,  $-OS(O)_2R^b$ ,  $-OS(O)_2OR^b$ ,  $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-C(NR^b)R^b$ ,  $-C(O)OR^b$ ,  $-C(O)NR^cR^c$ ,  $-C(NR^b)NR^cR^c$ ,  $-OC(O)R^b$ ,  $-NR^bC(O)R^b$ ,  $-OC(O)OR^b$ ,  $-NR^bC(O)OR^b$ ,  $-OC(O)NR^cR^c$ ,  $-NR^bC(O)NR^cR^c$ ,  $-NR^bC(NR^b)R^b$ ,  $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$ ,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{1-6}$ -

галогеналкил, арил, арилалкил, гетероарил, карбоцикллил или гетероцикллил; где алкил, арил, гетероарил, карбоцикллил и гетероцикллил, сами по себе или в составе другой группы, каждый независимо, замещены от 0 до 5 R<sup>d</sup>;

R<sup>a</sup>, каждый независимо, представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, карбоцикллил, карбоцикллилалкил, гетероцикллил или гетероцикллилалкил;

R<sup>b</sup>, каждый независимо, представляет собой водород или R<sup>a</sup>;

R<sup>c</sup>, каждый независимо, представляет собой R<sup>b</sup> или альтернативно, два R<sup>c</sup>, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикллил;

R<sup>d</sup>, каждый независимо, представляет собой R<sup>a</sup>, алкокси, галогеналкокси, алкиламин, циклоалкиламин, гетероциклиламино, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, циклоалкокси, гетероциклилокси, галогеналкокси, алкоксиалкокси, галоалкиламино, алкоксиалкиламино, галоалкоксиалкиламино, ариламино, аралкиламино, арилокси, аралкилокси, гетероарилокси, гетероарилалкокси, алкилтио, галоген, циано, гидроксил, амино, оксо, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, =S, -NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, =NH, =N-OH, =NR<sup>a</sup>, =N-OR<sup>a</sup>, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>b</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>OR<sup>b</sup>, -P(O)(OR<sup>b</sup>)(OR<sup>b</sup>), -C(O)R<sup>b</sup>, -C(NR<sup>b</sup>)R<sup>b</sup>, -C(O)OR<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -C(NR<sup>b</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -OC(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -OC(O)OR<sup>b</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(NR<sup>b</sup>)R<sup>b</sup> или -NR<sup>b</sup>C(NR<sup>b</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>;

R<sup>9</sup>, каждый независимо, представляет собой галоген, циано, гидроксил, амино или C<sub>1-6</sub>-алкил;

R<sup>11</sup> и R<sup>16</sup>, каждый независимо, представляют собой галоген, оксо, циано, гидроксил, амино, C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>3-6</sub>-циклоалкил, C<sub>4-6</sub>-гетероцикллил, алкиламино, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкокси или галогеналкокси;

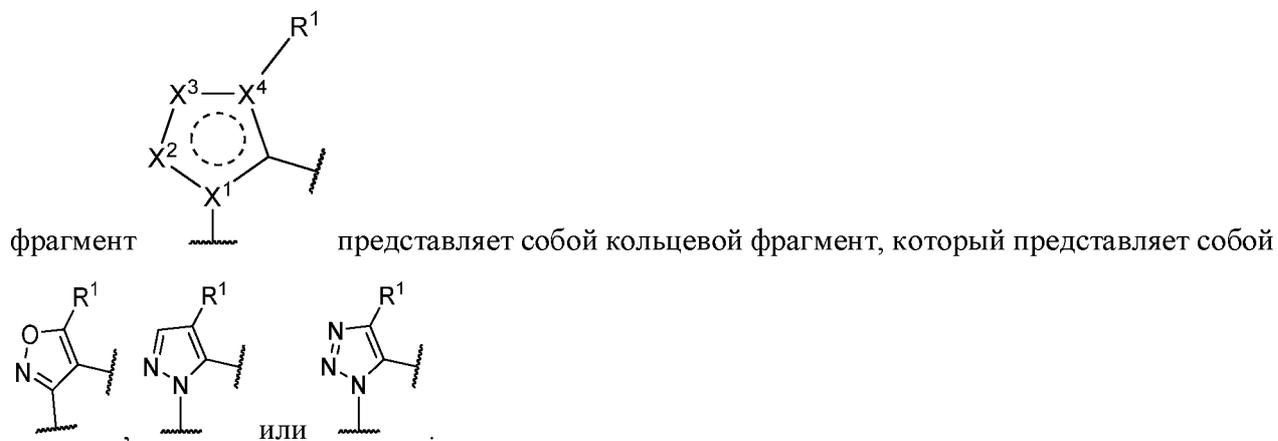
R<sup>12</sup>, каждый независимо, представляют собой водород или C<sub>1-4</sub>-алкил;

R<sup>13</sup> представляет собой водород, C<sub>1-10</sub>-алкил или гликозил;

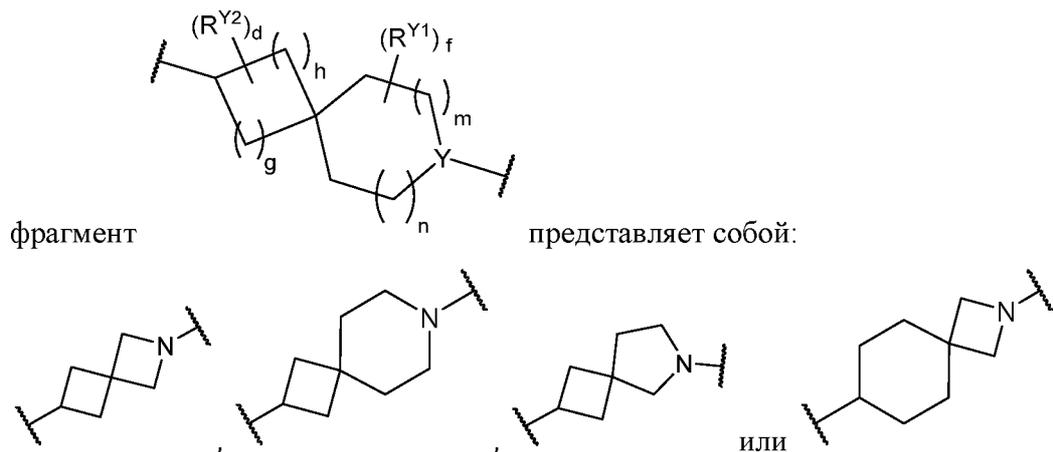
R<sup>14a</sup> и R<sup>14b</sup>, каждый независимо, представляют собой водород, C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>3-6</sub>-циклоалкил, C<sub>4-6</sub>-гетероцикллил, алкиламино, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкокси или галогеналкокси; и

R<sup>15</sup>, каждый независимо, представляют собой галоген, оксо, циано, гидроксил, амино, алкил, алкокси или алкиламино; или альтернативно, два R<sup>15</sup>, взятые вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют карбоциклильный или гетероциклильный фрагмент.

2. Соединение по п. 1, где



3. Соединение по любому из п.п. 1-2, где

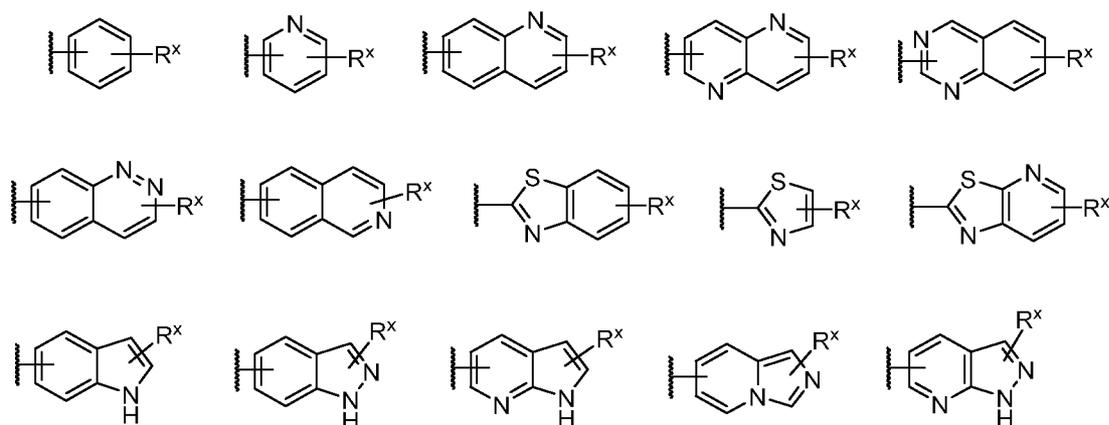


4. Соединение по любому из п.п. 1-3, где Z представляет собой фенил или от 5- до 10-членный гетероарил, где фенил и гетероарил независимо замещены от 0 до 5 R<sup>8</sup>.

5. Соединение по любому из п.п. 1-3, где

L<sup>1</sup> представляет собой ковалентную связь; и

-Z-R<sup>x</sup> выбран из:



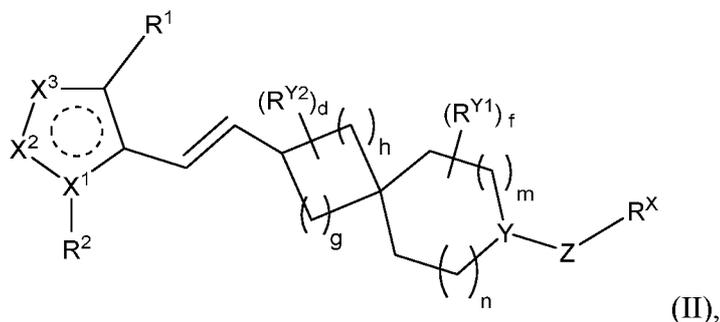
где фрагмент Z дополнительно замещен от 0 до 3  $R^8$ .

6. Соединение по любому из п.п. 1-9, где

$L^2$  представляет собой ковалентную связь; и

$R^2$  представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, где фенил и гетероарил независимо замещены от 0 до 5  $R^{10}$ .

7. Соединение по п. 1, которое представлено формулой (II):



$X^1$  представляет собой C или N;

$X^2$  и  $X^3$ , каждый независимо, представляют собой CH, N, O или S;

Z представляет собой фенил или от 5- до 10-членный гетероарил, где фенил и гетероарил независимо замещены от 0 до 3  $R^8$ ;

$R^X$  представляет собой  $-C(O)OR^{13}$ ;

каждый из  $R^Y$  независимо представляет собой водород, галоген, циано, гидроксил, амина,  $C_{1-6}$ -алкил, алкиламино, галогеналкил, гидроксилалкил, аминалкил, алкоксилалкил, галогеналкоксилалкил, алкокси или галогеналкокси;

f представляет собой целое число 0, 1 или 2;

R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил или C<sub>3-5</sub>-циклоалкил, где алкил и циклоалкил независимо замещены от 0 до 3 R<sup>9</sup>;

R<sup>2</sup> представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, где фенил и гетероарил замещены от 0 до 3 R<sup>10</sup>.

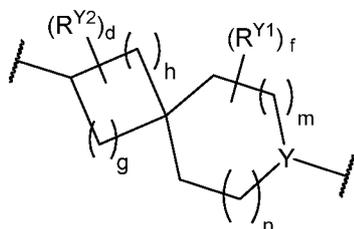
8. Соединение по п. 1, где:

X<sup>1</sup> представляет собой C;

X<sup>2</sup> представляет собой N;

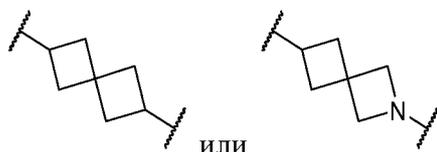
X<sup>3</sup> представляет собой O;

X<sup>4</sup> представляет собой C;



фрагмент

представляет собой



или

L<sup>1</sup> представляет собой ковалентную связь или –CH<sub>2</sub>O–;

Z представляет собой фенил, пиразолил, пиридинил, бензо[d]тиазолил, тиазоло[5,4-b]пиридинил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил или нафтиридинил, каждый из которых замещен от 0 до 2 R<sup>8</sup>;

R<sup>X</sup> представляет собой –CN, –C(O)OH, –CH<sub>2</sub>C(O)OH или –C(O)NH<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup> представляет собой циклопропил;

L<sup>2</sup> представляет собой ковалентную связь;

R<sup>2</sup> представляет собой фенил или пиридинил, каждый из которых замещен 1 или 2 R<sup>10</sup>;

R<sup>3</sup> представляет собой водород;

R<sup>4</sup> представляет собой водород;

R<sup>8</sup> представляет собой, каждый независимо, F, –CH<sub>3</sub>, –CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, –CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, –CF<sub>3</sub>, –CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, –OCH<sub>3</sub>, –OCD<sub>3</sub>, –OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, –OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, циклопропил, метилпиперазинил, –O(циклопропил), –O(циклобутил), –O(фторциклобутил), –O(оксетанил) или –O(тетрагидрофуранил); и

R<sup>10</sup>, каждый независимо, представляет собой CL или –CF<sub>3</sub>.

9. Соединение по п. 1, которое выбрано из любого из примеров, как описано в спецификации, или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или его сольват.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение по любому из п.п. 1-9 или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль или его сольват.

11. Соединение по любому из п.п. 1-9 или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или его сольват для применения в терапии.

12. Соединение по любому из п.п. 1-9 или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или его сольват для применения в терапии в лечении патологического фиброза, рака, воспалительных расстройств, метаболических или холестатических расстройств.

13. Соединение по п. 12, где патологический фиброз представляет собой фиброз печени, фиброз почек, фиброз желчных путей или фиброз поджелудочной железы.

14. Соединение по любому из п.п. 1-9 или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или его сольват для применения в терапии в лечении неалкогольного стеатогепатита (NASH), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), хронической болезни почек, диабетической болезни почек, первичного склерозирующего холангита (PSC) или первичного билиарного цирроза печени (PBC).

15. Соединение по любому из п.п. 1-9 или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или его сольват для применения в терапии в лечении идиопатического легочного фиброза (IPF).