

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202091101 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.08.06(22) Дата подачи заявки  
2018.10.31

(51) Int. Cl. C07D 413/14 (2006.01)  
A61K 31/42 (2006.01)  
A61K 31/428 (2006.01)  
A61K 31/429 (2006.01)  
C07D 413/08 (2006.01)  
C07D 417/14 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 261/08 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)

(54) СПИРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ  
ФАРНЕЗОИДНОГО X-РЕЦЕПТОРА

(31) 62/580,068

(32) 2017.11.01

(33) US

(86) PCT/US2018/058326

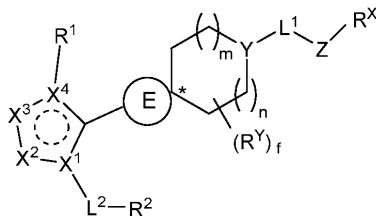
(87) WO 2019/089672 2019.05.09

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

(72) Изобретатель:  
Карпентер Джозеф Е., Хуанг Янтинь,  
Ван Йинь, Ву Гань (US)

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

(57) В настоящем изобретении предложены соединения формулы (I)



(I)

или их стереоизомеры, таутомеры или фармацевтически приемлемые соли или сольваты, где все переменные являются такими, как определено в настоящем документе. Эти соединения модулируют активность фарнезоидного X-рецептора (FXR), например, в качестве агонистов. Данное изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и способам лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с нарушением регуляции FXR, такого как патологический фиброз, отторжение трансплантата, рак, остеопороз и воспалительные расстройства, путем применения этих соединений и фармацевтических композиций.

A1

202091101

202091101

A1

# СПИРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ ФАРНЕЗОИДНОГО X-РЕЦЕПТОРА

## ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/580068, поданной 1 ноября 2017 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку.

## ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение в целом относится к соединениям, полезным в качестве модуляторов фарнезоидного X-рецептора (FXR), к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и к их применению в терапии, особенно при лечении или профилактике заболеваний, расстройств и состояний, для которых показан модулятор FXR. FXR или NR1H4 (подсемейство ядерных рецепторов 1, группа H, член 4) представляет собой ядерный рецептор, который может активировать экспрессию специфических генов-мишеней лиганд-зависимым образом. FXR экспрессируется в печени, на всех участках желудочно-кишечного тракта, в толстой кишке, яичнике, надпочечниках, почках, а также в желчном пузыре и желчных протоках у людей. FXR образует гетеродимер с ретиноидным X-рецептором (RXR) и связывается с элементами специфического 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 единичным нуклеотидом, то есть, последовательностью IR-1. Соответствующими физиологическими лигандами FXR являются желчные кислоты, включая хенодесоксихолевую кислоту и ее конъюгат с таурином (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 белки-транспортёры, участвующие в синтезе, притоке и оттоке желчных кислот из печени и кишечника, что приводит к фактическому снижению общего количества эндогенных желчных кислот в петле отрицательной обратной связи. FXR участвует в паракринной и эндокринной передаче сигналов посредством активации экспрессии цитокина фактора роста фибробластов 15 (грызуны) или 19 (приматы), что также может способствовать регуляции концентраций желчных кислот (Holt et al., *Genes Dev.* 2003; 17: 1581; Inagaki et al., *Cell Metab* 2005; 2: 217). Таким образом, FXR считается 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 тонкого кишечника. Нарушение 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 кишечного FXR играет важную роль в предотвращении избыточного бактериального роста и поддержании целостности кишечного эпителия (Inagaki et al., Proc Natl Acad Sci 2006; 103: 3920–3925). Со временем у FXR-нулевых мышей спонтанно развивается гепатоцеллюлярная карцинома, и это может быть нейтрализовано путем селективной повторной активации FXR в кишечнике (Degirolamo et al., Hepatology 61: 161–170). Фармакологическая активация FXR с помощью низкомолекулярного агониста или трансгенной экспрессии 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 в мышинных моделях холестаза (Liu et al., J. Clin. Invest. 2003; 112:1678–1687; Modica et al., Gastroenterology. 2012; 142: 355–365). Некоторые из этих благоприятных эффектов, наблюдаемых в доклинических моделях холестаза, были перенесены на пациентов-людей, и агонист FXR, обетихолевая 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 среди других путей (Zhan et al., PLoS One 2014; 9: e105930; Ijssennagger et al., J Hepatol 2016; 64: 1158–1166). В соответствии с этими широкими воздействиями 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 (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 распространенной формы жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита (NASH) и связанных с ними 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 (T2DM), резистентность к инсулину, гипертонию и дислипидемию. В 6-недельном клиническом исследовании у пациентов с T2DM и NAFLD, агонист FXA OCA статистически значимо улучшал чувствительность к инсулину и уменьшал массу тела, демонстрируя положительные воздействия на некоторые из этих факторов риска (Mudaliar et al., Gastroenterology 2013; 145: 574-582). NASH является наиболее тяжелой и прогрессирующей формой NAFLD и включает гистологические данные стеатоза печени, воспаления и баллонизирующей дистрофии с различными степенями перипеллюлярного фиброза (Sanyal et al., Hepatology 2015; 61:1392-1405). В 72-недельном клиническом испытании у пациентов с NASH OCA статистически значимо улучшал состояние при стеатозе печени, лобулярном воспалении, баллонировании гепатоцитов и фиброзе, что оценивали с помощью гистологического анализа биоптата печени (Neuschwander-Tetri et al., Lancet 2015; 385: 956-965). Эти данные также свидетельствуют о том, что, исходя из клинических результатов, агонисты FXR могут продемонстрировать пользу, учитывая, что NASH является второй по значимости причиной гепатоцеллюлярной карциномы (HCC) и трансплантации печени в Соединенных Штатах (Wong et al., Hepatology 2014; 59: 2188-2195).

Настоящее изобретение предлагает 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 относится к соединениям Формулы (I), Формулы (II) и Формулы (III), а также их подгодам и типам, включая их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли и сольваты, которые полезны 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 сольватов.

В другом аспекте соединения по изобретению могут быть использованы в терапии, либо отдельно, либо в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами.

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

Соединения по настоящему изобретению могут применяться либо в качестве отдельного агента, либо в комбинации с другими агентами при лечении заболевания, расстройства или состояния, выбранного из неалкогольного стеатогепатита (NASH), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), хронической болезни почек, диабетической болезни почек, первичного склерозирующего холангита (PSC) и первичного билиарного цирроза печени (PBC). Соединения по изобретению могут применяться либо в качестве отдельного агента, либо в комбинации с другими агентами при лечении идиопатического легочного фиброза (IPF).

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

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

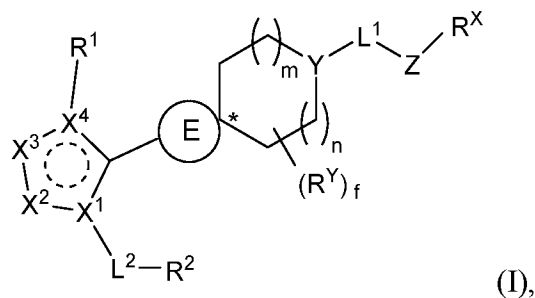
## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Настоящая заявка предлагает соединения, включая все их стереоизомеры, сольваты, пролекарства и фармацевтически приемлемые соли и сольваты, в соответствии с Формулой (I). Настоящая заявка также предлагает фармацевтические композиции, содержащие, по меньшей мере, одно соединение в соответствии с Формулой (I) или его стереоизомер,

таутомер, или фармацевтически приемлемую соль, или сольват и, необязательно, по меньшей мере, один дополнительный терапевтический агент. Кроме того, в настоящей заявке предлагаются способы лечения пациента, страдающего от модулированного FXR заболевания или расстройства, такого как, например, билиарный фиброз, фиброз печени, фиброз почек, неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), первичный склерозирующий холангит (PSC), первичный билиарный 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 сольвата и, необязательно, в комбинации, по меньшей мере, с одним дополнительным терапевтическим агентом.

## I. СОЕДИНЕНИЯ ПО ИЗОБРЕТЕНИЮ

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



(I),

где:

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

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

кольцо E представляет собой 4-6-членный карбоциклил или гетероциклил, где каждый карбоциклил и гетероциклил независимо замещены от 0 до 3  $R^3$ ;

\* обозначает спиро-атом углерода;

Y представляет собой  $CR^7$  или N;

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

f представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

Z представляет собой от 6- до 10-членный арил, от 5- до 10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, от 3- до 10-членный карбоциклил или от 4- до 10-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где указанные арил, гетероарил, карбоциклил и гетероциклил независимо замещены от 0 до 5  $R^8$ ;

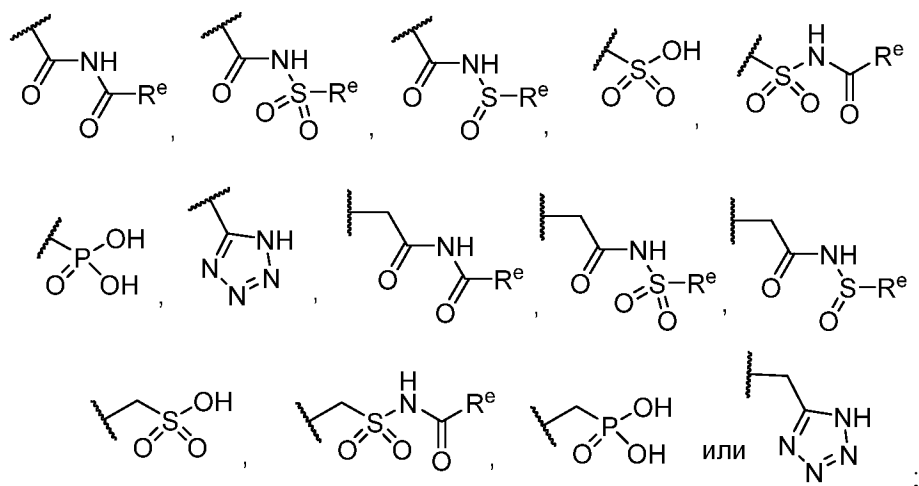
$L^1$  представляет собой ковалентную связь, O, S,  $NR^{16}$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $C_{1-3}$  алкилен,  $C_{1-3}$  гетероалкилен,  $C_{2-4}$  алкенилен,  $C_{2-4}$  алкинилен, арил или от 5- до 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; где указанные алкилен, алкенилен, арил, гетероалкилен и гетероарил каждый независимо замещены от 0 до 3  $R^{11}$ ;

$L^2$  представляет собой ковалентную связь, O, S,  $NR^{17}$ ,  $C_{1-3}$  алкилен или  $C_{1-3}$  гетероалкилен, где указанные алкилен и гетероалкилен независимо замещены от 0 до 3  $R^{15}$ ;

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

$L^3$  представляет собой ковалентную связь,  $C_{1-3}$  алкилен,  $-C(O)NR^{12}-CH_2-$  или  $-OCH_2-$ , где указанный  $C_{1-3}$  алкилен замещен от 0 до 3  $R^4$ ;

$R^Z$  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, галоалкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил или галоалкоксиалкил;

каждый  $R^Y$  независимо представляет собой водород, галоген, циано, гидроксил, amino,  $C_{1-6}$  алкил, алкиламино, галоалкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил, алкокси или галоалкокси; или, в качестве альтернативы, два  $R^Y$ , совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют мостиковый фрагмент; и, при условии, что когда Y представляет собой N, и  $R^Y$  присоединен к атому углерода, смежному с Y, тогда  $R^Y$  не представляет собой галоген, циано, гидроксил, amino, алкокси или галоалкокси;

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

$R^2$  представляет собой от 6- до 10-членный арил, от 5- до 10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, от 3- до 10-членный карбоциклил или от 4- до 10-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов,

независимо выбранных из N, O и S, где указанные арил, гетероарил, карбоцикллил и гетероцикллил независимо замещены от 0 до 5 R<sup>10</sup>;

R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>7</sup> каждый независимо представляют собой водород, галоген, циано, гидроксил, amino, C<sub>1-6</sub> алкил, алкиламино, галоалкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил, алкокси или галоалкокси;

R<sup>4</sup> каждый независимо представляет собой галоген, оксо, циано, гидроксил, amino, алкил, алкокси или алкиламино; или, в качестве альтернативы, два R<sup>4</sup>, взятые совместно с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют карбоциклический или гетероциклический фрагмент;

R<sup>6</sup>, R<sup>16</sup> и R<sup>17</sup> каждый независимо представляют собой водород, C<sub>1-6</sub> алкил, галоалкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил или галоалкоксиалкил;

R<sup>8</sup> и R<sup>10</sup> каждый независимо представляют собой галоген, циано, гидроксил, amino, 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>, -OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</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>, -NR<sup>b</sup>C(NR<sup>b</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> галоалкил, арил, арилалкил, гетероарил, карбоцикллил или гетероцикллил; где указанные алкил, арил, гетероарил, карбоцикллил и гетероцикллил, сами по себе или как часть 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, галоалкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил, 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, в качестве альтернативы, два R<sup>c</sup>, взятые совместно с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикллил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

R<sup>d</sup> каждый независимо выбран из R<sup>a</sup>, алкокси, галоалкокси, алкиламино, циклоалкиламино, гетероциклиламино, галоалкила, гидроксилалкила, аминоалкила, циклоалкокси, гетероциклилокси, галоалкокси, алкоксиалкокси, галоалкиламино, алкоксиалкиламино, галоалкоксиалкиламино, ариламино, аралкиламино, арилокси, аралкилокси, гетероарилокси, гетероарилалкилокси, алкилтио, галогена, циано, гидроксила, amino, 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>,



$-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ ,  $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$ ,  $-\text{NR}^b\text{C}(\text{NR}^b)\text{R}^b$  и  $-\text{NR}^b\text{C}(\text{NR}^b)\text{NR}^c\text{R}^c$ ;

$\text{R}^9$  каждый независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, amino или  $\text{C}_{1-6}$  алкил;

$\text{R}^{11}$  и  $\text{R}^{15}$  каждый независимо представляют собой галоген, оксо, циано, гидроксил, amino,  $\text{C}_{1-6}$  алкил,  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкил,  $\text{C}_{4-6}$  гетероциклил, алкиламино, галоалкил, гидроксилалкил, aminoалкил, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил, алкокси или галоалкокси;

$\text{R}^{12}$  представляет собой водород или  $\text{C}_{1-4}$  алкил;

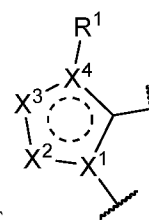
$\text{R}^{13}$  представляет собой водород,  $\text{C}_{1-10}$  алкил, гликозил или карбокси(тригидрокси)тетрагидропиранил; и

$\text{R}^{14a}$  и  $\text{R}^{14b}$  каждый независимо представляют собой водород,  $\text{C}_{1-6}$  алкил,  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкил,  $\text{C}_{4-6}$  гетероциклил, алкиламино, галоалкил, гидроксилалкил, aminoалкил, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил, алкокси или галоалкокси.

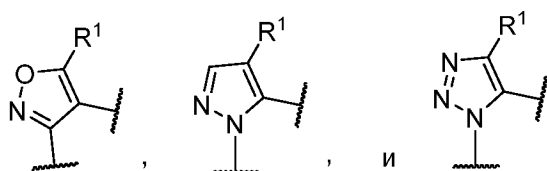
Специалисту в данной области должно быть понятно, что пунктирная окружность обозначает ароматическое кольцо, образованное  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$ ,  $\text{X}^3$ ,  $\text{X}^4$  и атомом углерода; и каждые пунктирные прямые линии независимо друг от друга представляют собой необязательную ковалентную связь.

В одном варианте осуществления Формулы (I)  $\text{X}^2$  представляет собой N или  $\text{NR}^6$ .

В одном варианте осуществления Формулы (I) два  $\text{R}^Y$  вместе образуют  $\text{C}_{1-3}$  алкиленовый мостиковый фрагмент.  $(\text{R}^Y)_f$  обозначает одну или более необязательных групп заместителей на любом из подходящих кольцевых атомов, и каждый из  $\text{R}^Y$  является независимым и может быть таким же или другим.



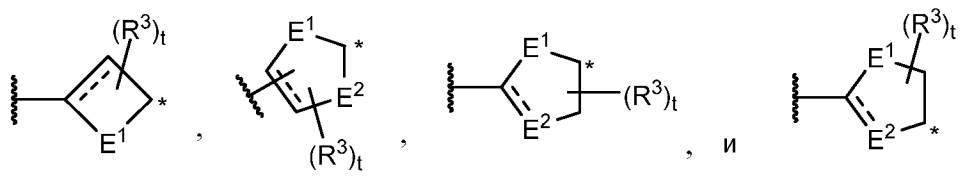
В любом из предшествующих вариантов осуществления Формулы (I) фрагмент представляет собой



В любом из предшествующих вариантов осуществления Формулы (I)  $\text{L}^1$  представляет собой ковалентную связь, O, S, NH,  $\text{C}_{1-3}$  алкилен,  $-(\text{C}_{1-3}$  алкилен) $_a$ -O-( $\text{C}_{1-3}$  алкилен) $_b$ -,  $-(\text{C}_{1-3}$  алкилен) $_a$ -S-( $\text{C}_{1-3}$  алкилен) $_b$ - или  $-(\text{C}_{1-3}$  алкилен) $_a$ -NH-( $\text{C}_{1-3}$  алкилен) $_b$ -, где указанный  $\text{C}_{1-3}$

алкилен замещен от 0 до 3  $R^{11}$ ; а представляет собой целое число 0 или 1; b представляет собой целое число 0 или 1; при условии, что a и b оба не равны 1; и  $L^2$  представляет собой ковалентную связь.

В любом из предшествующих вариантов осуществления Формулы (I) кольцо E представляет собой фрагмент, выбранный из:



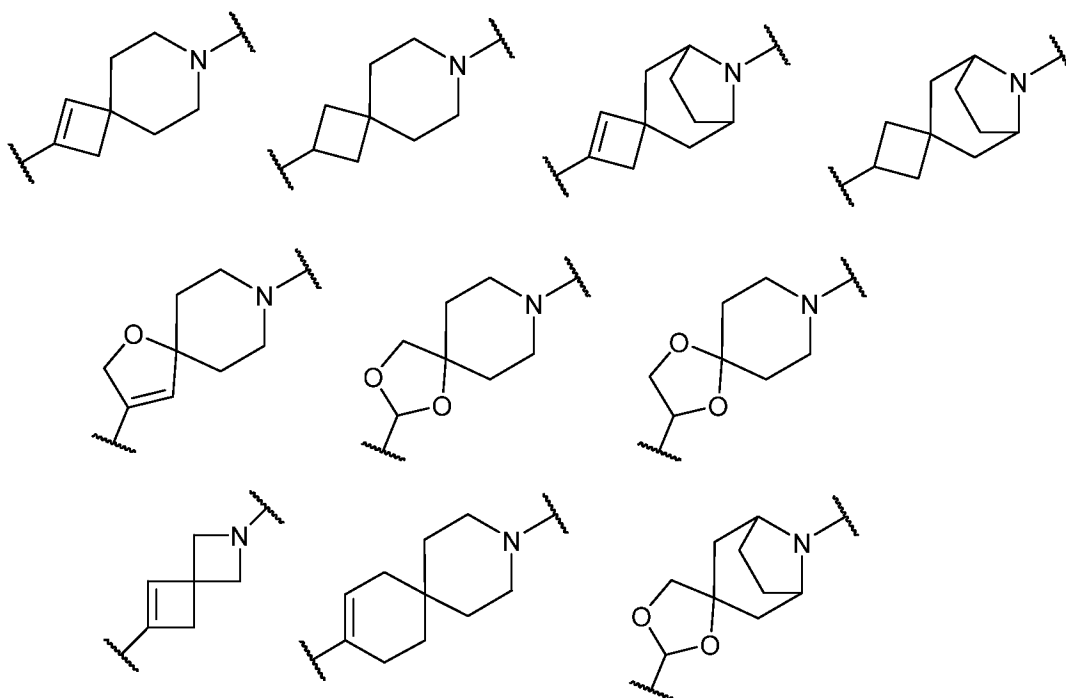
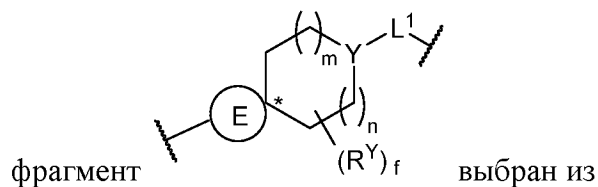
$E^1$  и  $E^2$  независимо представляют собой  $CR^3$ ,  $CHR^3$ , N,  $NR^3$ , O или S;

пунктирная линия представляет собой необязательную ковалентную связь; то есть, пунктирная линия обозначает ковалентную связь, которая либо присутствует, либо отсутствует;

t имеет значения 0, 1 или 2; и

каждый  $R^3$  независимо представляет собой водород, галоген, циано, гидроксил, амина,  $C_{1-6}$  алкил, алкиламино, галоалкил, гидроксилалкил, аминалкил, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил, алкокси или галоалкокси.

В любом из предшествующих вариантов осуществления Формулы (I)

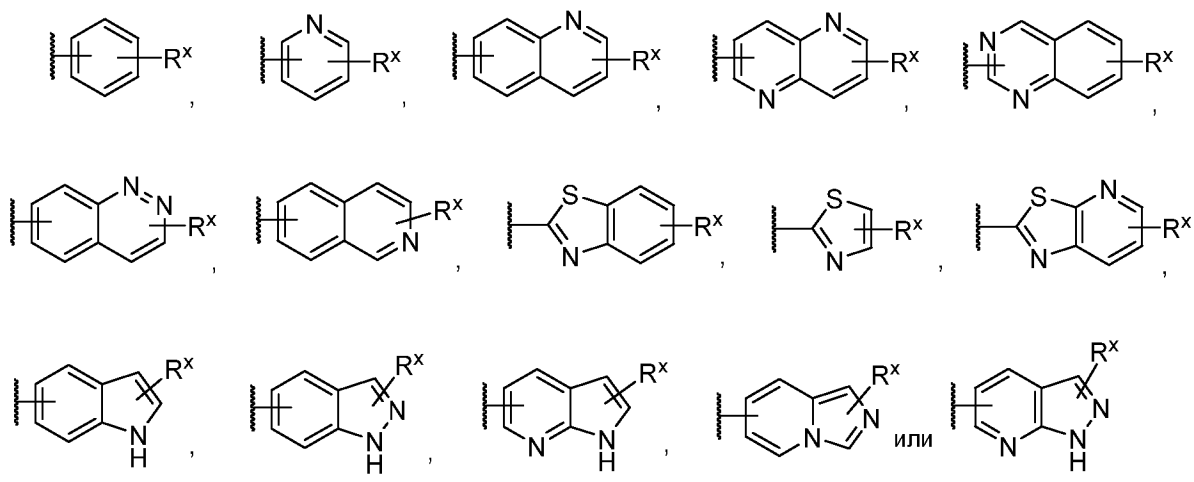


где атом азота присоединен к  $L^1$ .

В любом из предшествующих вариантов осуществления Формулы (I) Z представляет собой фенил или от 5- до 10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где указанные фенил и гетероарил независимо замещены от 0 до 5  $R^8$ , где  $R^8$  является таким, как определено выше.

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

В любом из предшествующих вариантов осуществления Формулы (I)  $-Z-R^x$  представляет собой



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

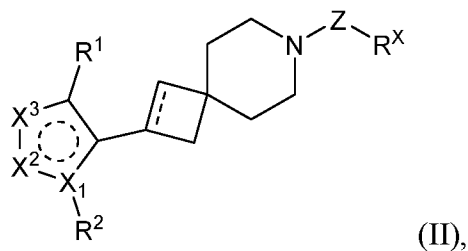
В любом из предшествующих вариантов осуществления Формулы (I) Y представляет собой N.

В любом из предшествующих вариантов осуществления Формулы (I) Y представляет собой  $CH_2$ ; и  $L^1$  представляет собой ковалентную связь, O, S, NH,  $-O-(C_{1-3}$  алкилен)-,  $-S-(C_{1-3}$  алкилен)- или  $-NH-(C_{1-3}$  алкилен)-.

В любом из предшествующих вариантов осуществления Формулы (I)  $R^2$  представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где указанные фенил или гетероарил замещен от 0 до 3  $R^{10}$ .

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

В одном варианте осуществления Формулы (I) соединение представлено Формулой (II):



где:

$X^1$  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, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где указанные фенил и гетероарил независимо замещены от 0 до 3  $R^8$ ;

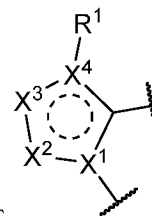
$R^X$  представляет собой  $-C(O)OR^{13}$  или  $-C(O)NH-S(O)_2R^e$ ;

$R^e$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{3-6}$  циклоалкил;

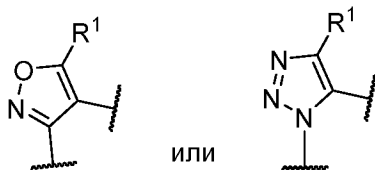
$R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{3-5}$  циклоалкил, где указанный алкил или циклоалкил замещен от 0 до 3  $R^9$ ;

$R^2$  представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где указанный фенил или гетероарил замещен от 0 до 3  $R^{10}$ ; и

$R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  и  $R^{13}$  являются такими, как определено выше.



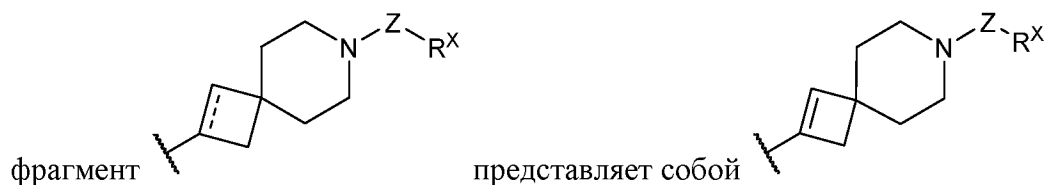
В любом из предшествующих вариантов осуществления Формулы (II) фрагмент



представляет собой

В любом из предшествующих вариантов осуществления Формулы (II)  $R^2$  представляет собой фенил или пиридинил, каждый из которых независимо замещен от 0 до 3  $R^{10}$ .

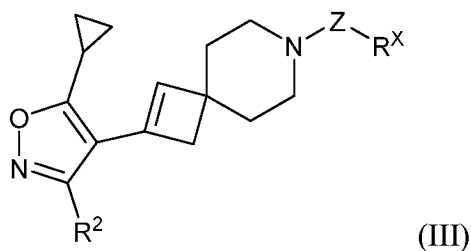
В любом из предшествующих вариантов осуществления Формулы (I)



В любом из предшествующих вариантов осуществления Формулы (I) Z представляет собой от 8- до 10-членный бициклический гетероарил, где указанный гетероарил независимо замещен от 0 до 3 R<sup>8</sup>.

В любом из предшествующих вариантов осуществления Формулы (I) R<sup>X</sup> представляет собой –C(O)OH.

В одном варианте осуществления настоящие соединения представлены Формулой (III):



или их стереоизомерами, таутомерами или его фармацевтически приемлемыми солями или сольватами; где:

Z представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1 или 2 атома азота или от 9- до 10-членный бициклический гетероарил, содержащий 1 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный моноциклический или бициклический гетероарил независимо замещен от 0 до 3 R<sup>8</sup>;

R<sup>2</sup> представляет собой фенил или пиридинил, где указанный фенил и пиридинил каждый независимо замещены от 0 до 2 R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> каждый независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, C<sub>1-4</sub> алкил, C<sub>1-4</sub> галоалкил, C<sub>1-4</sub> алкокси или C<sub>1-4</sub> галоалкокси;

R<sup>10</sup> каждый независимо представляет собой галоген, C<sub>1-4</sub> алкил, C<sub>1-4</sub> галоалкил, C<sub>1-4</sub> алкокси или C<sub>1-4</sub> галоалкокси;

R<sup>X</sup> представляет собой –C(O)OH или –C(O)NH-S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>; и

R<sup>c</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил или C<sub>3-6</sub> циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (III) Z представляет собой гетероарил, выбранный из пиридинила, бензтиазолила, пирролопиридинила, пирролопиримидинила, индолила, хинолинила, имидазопиридинила, пиазолопиримидинила и пирролотриазинила, где указанный гетероарил независимо замещен от 0 до 3 R<sup>8</sup>. В некоторых вариантах осуществления указанный гетероарил независимо замещен 0, 1 или 2 R<sup>8</sup>.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (III) R<sup>2</sup> представляет собой фенил или пиридинил, где указанный фенил и пиридинил каждый независимо замещены 1 или 2 R<sup>10</sup>.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (III) R<sup>8</sup> каждый независимо представляет

собой F,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$  или  $-\text{OCHF}_2$ .

В некоторых вариантах осуществления Формулы (III)  $\text{R}^{10}$  каждый независимо представляет собой Cl,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CF}_3$  или  $-\text{OCF}_3$ .

В некоторых вариантах осуществления Формулы (III)  $\text{R}^{\text{X}}$  представляет собой  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$  или  $-\text{C}(\text{O})\text{NH-S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{e}}$ ; и  $\text{R}^{\text{e}}$  представляет собой метил, этил, изопропил или циклопропил.

В одном варианте осуществления Формулы (I) или Формулы (II)  $\text{X}^1$  представляет собой C.

В одном варианте осуществления Формулы (I) или Формулы (II)  $\text{X}^2$  представляет собой N.

В одном варианте осуществления Формулы (I) или Формулы (II)  $\text{X}^3$  представляет собой O.

В одном варианте осуществления Формулы (I)  $\text{X}^4$  представляет собой C.

В одном варианте осуществления Формулы (I)  $\text{X}^1$  представляет собой C, и  $\text{X}^4$  представляет собой C.

В одном варианте осуществления Формулы (I) или Формулы (II) один из  $\text{X}^2$  и  $\text{X}^3$  представляет собой N, и другой из  $\text{X}^2$  и  $\text{X}^3$  представляет собой O.

В одном варианте осуществления Формулы (I) или Формулы (II)  $\text{X}^2$  представляет собой N, и  $\text{X}^3$  представляет собой O.

В одном варианте осуществления Формулы (I) или Формулы (II)  $\text{X}^2$  представляет собой O, и  $\text{X}^3$  представляет собой N.

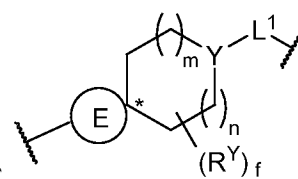
В одном варианте осуществления Формулы (I) или Формулы (II)  $\text{X}^1$  представляет собой C;  $\text{X}^2$  представляет собой N; и  $\text{X}^3$  представляет собой O.

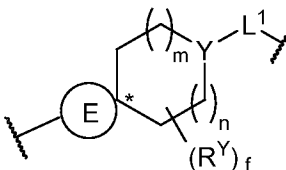
В одном варианте осуществления Формулы (I)  $\text{X}^1$  представляет собой C; один из  $\text{X}^2$  и  $\text{X}^3$  представляет собой N, и другой из  $\text{X}^2$  и  $\text{X}^3$  представляет собой O; и  $\text{X}^4$  представляет собой C.

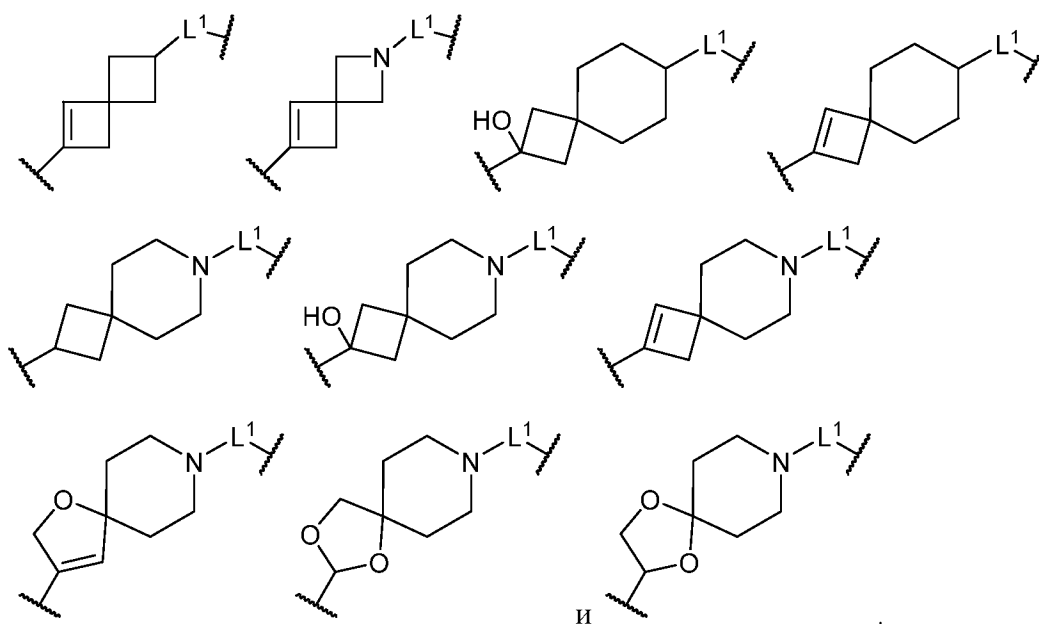
В одном варианте осуществления Формулы (I)  $\text{X}^1$  представляет собой C;  $\text{X}^2$  представляет собой N;  $\text{X}^3$  представляет собой O; и  $\text{X}^4$  представляет собой C.

В одном варианте осуществления Формулы (I)  $\text{X}^1$  представляет собой C;  $\text{X}^2$  представляет собой O;  $\text{X}^3$  представляет собой N; и  $\text{X}^4$  представляет собой C.

В одном варианте осуществления Формулы (I) или Формулы (II)  $\text{X}^1$  представляет собой N;  $\text{X}^2$  представляет собой N; и  $\text{X}^3$  представляет собой N.

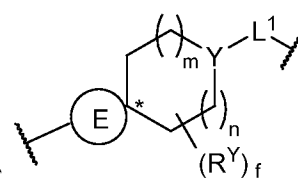


В одном варианте осуществления Формулы (I) фрагмент  выбран из:

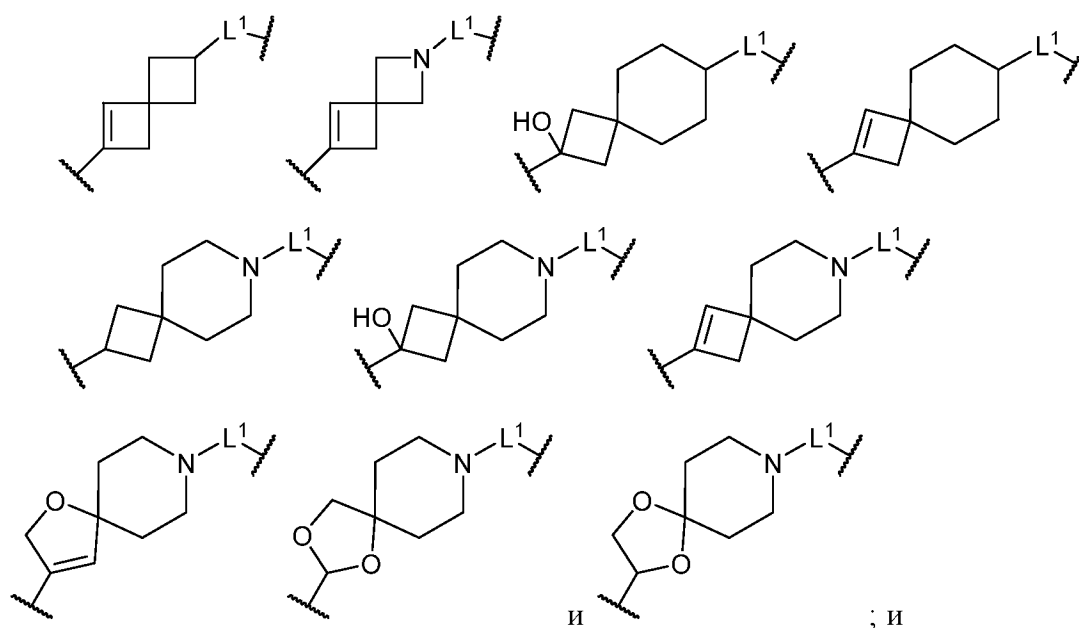


В одном варианте осуществления Формулы (I)  $L^1$  представляет собой ковалентную связь, O,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-OCH_2-$ ,  $-CH_2OCH_2-$  или  $-NR^{16}-$ . В этот вариант осуществления включены соединения, в которых  $L^1$  представляет собой ковалентную связь, O или  $-OCH_2-$ . Также в этот вариант осуществления включены соединения, в которых  $L^1$  представляет собой ковалентную связь.

В одном варианте осуществления Формулы (I) фрагмент

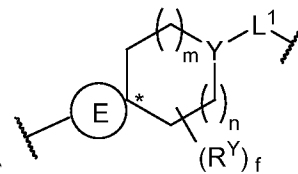


выбран из:

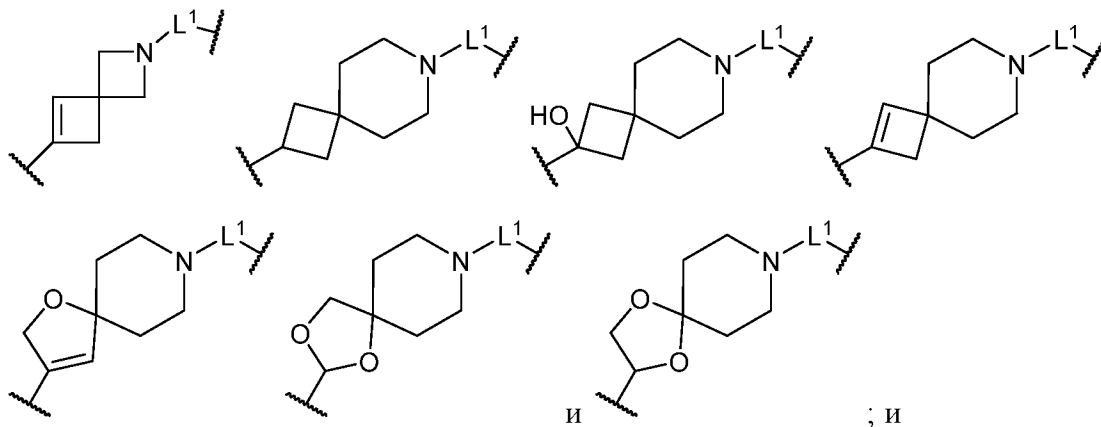


$L^1$  представляет собой ковалентную связь, O,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-OCH_2-$ ,  $-CH_2OCH_2-$  или  $-NR^{16}-$ . В этот вариант осуществления включены соединения, в которых  $L^1$  представляет

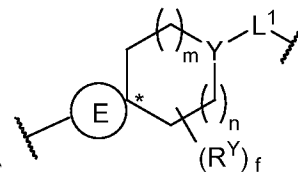
собой ковалентную связь, O или  $-\text{OCH}_2-$ . Также в этот вариант осуществления включены соединения, в которых  $L^1$  представляет собой ковалентную связь.



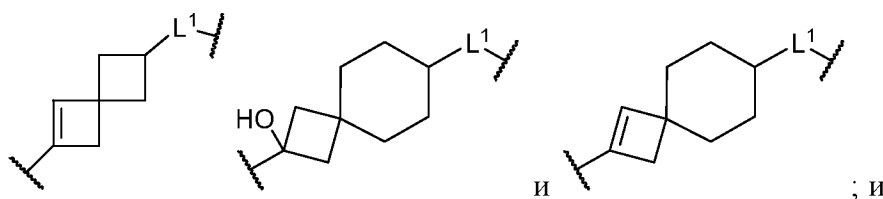
В одном варианте осуществления Формулы (I) фрагмент выбран из:



$L^1$  представляет собой ковалентную связь,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  или  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ . В этот вариант осуществления включены соединения, в которых  $L^1$  представляет собой ковалентную связь.



В одном варианте осуществления Формулы (I) фрагмент выбран из:

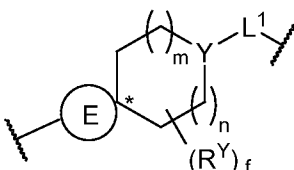


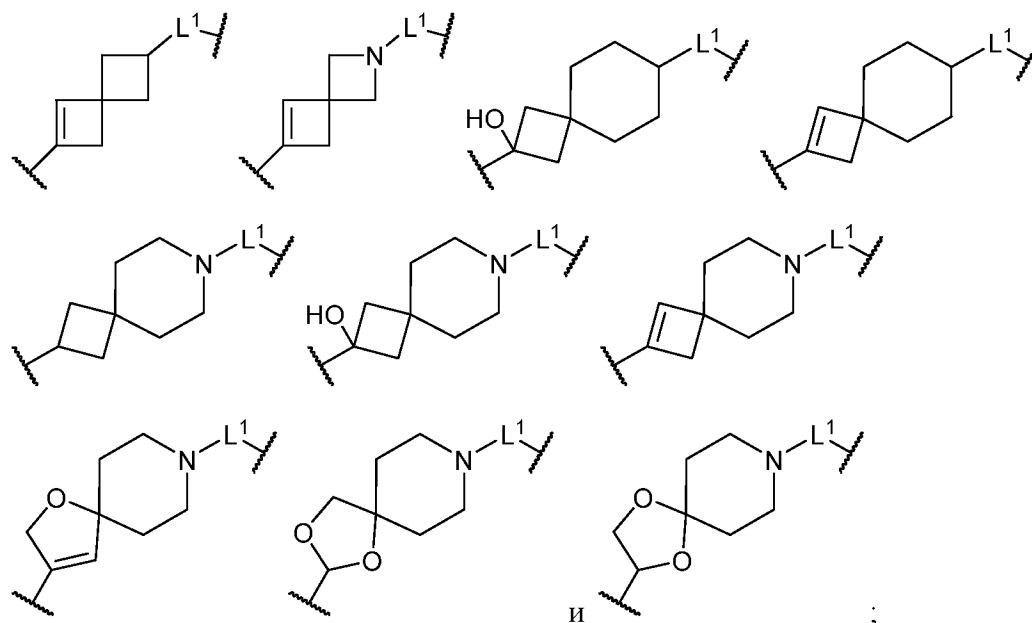
$L^1$  представляет собой ковалентную связь, O,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{OCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$  или  $-\text{NR}^{16}-$ . В этот вариант осуществления включены соединения, в которых  $L^1$  представляет собой ковалентную связь, O или  $-\text{OCH}_2-$ . Также в этот вариант осуществления включены соединения, в которых  $L^1$  представляет собой ковалентную связь.

В одном варианте осуществления Формулы (I), Формулы (II) или Формулы (III) Z представляет собой арил или от 5- до 10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где указанные фенил и гетероарил независимо замещены от 0 до 5  $R^8$ . В этот вариант осуществления включены соединения, в которых Z представляет собой фенил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, бензо[d]имидазол, бензо[d]изоксазол, бензо[d]оксадиазол, бензо[d]тиазол,



имидазоло[1,5-а]пиридинил, индазолил, индолил, пиразоло[4,3-б]пиридинил, пирроло[2,1-ф][1,2,4]триазирил, пирроло[2,3-б]пиридинил, пирроло[2,3-с]пиридинил, пирроло[2,3-д]пиримидинил, пирроло[3,2-с]пиридинил, тиазоло[4,5-б]пиридинил, тиазоло[5,4-б]пиридинил, циннолинил, изохинолинил, хинолинил или хиноксалинил, где каждый замещен от нуля до 1 R<sup>8</sup>.

В одном варианте осуществления Формулы (I) фрагмент  выбран из:



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

Z представляет собой фенил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, бензо[d]имидазолил, бензо[d]изоксазолил, бензо[d]оксадиазолил, бензо[d]тиазолил, имидазоло[1,5-а]пиридинил, индазолил, индолил, пиразоло[4,3-б]пиридинил, пирроло[2,1-ф][1,2,4]триазирил, пирроло[2,3-б]пиридинил, пирроло[2,3-с]пиридинил, пирроло[2,3-д]пиримидинил, пирроло[3,2-с]пиридинил, тиазоло[4,5-б]пиридинил, тиазоло[5,4-б]пиридинил, циннолинил, изохинолинил, хинолинил или хиноксалинил, где каждый замещен от нуля до 1 R<sup>8</sup>.

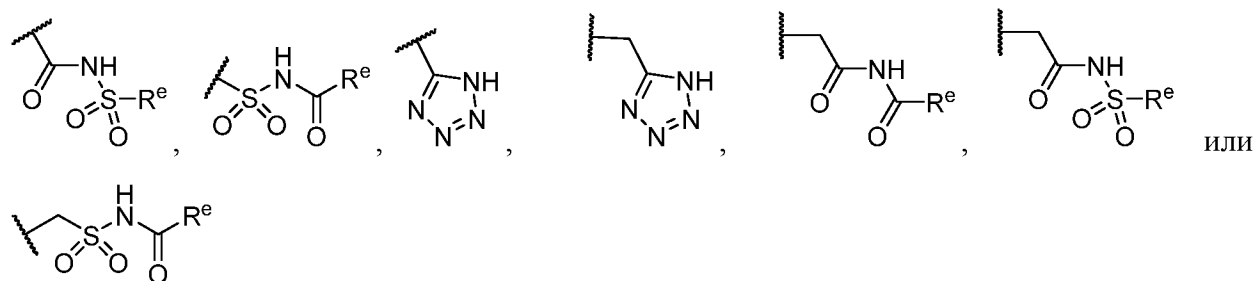
В одном варианте осуществления Формулы (I), Формулы (II) или Формулы (III) L<sup>3</sup> представляет собой ковалентную связь, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -C(O)NHCH<sub>2</sub>- или -OCH<sub>2</sub>-.

В одном варианте осуществления Формулы (I), Формулы (II) или Формулы (III) L<sup>3</sup> представляет собой ковалентную связь.

В одном варианте осуществления Формулы (I), Формулы (II) или Формулы (III) L<sup>3</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -C(O)NHCH<sub>2</sub>- или -OCH<sub>2</sub>-.

В одном варианте осуществления Формулы (I), Формулы (II) или Формулы (III)  $L^3$  представляет собой ковалентную связь или  $-C(O)NHCH_2-$ .

В одном варианте осуществления Формулы (I), Формулы (II) или Формулы (III)  $R^Z$  представляет собой  $-CN$ ,  $-C(O)OR^{13}$ ,  $-C(O)NR^{14a}R^{14b}$ ,



В этот вариант осуществления включены соединения, в которых  $L^3$  представляет собой ковалентную связь.

В одном варианте осуществления Формулы (I), Формулы (II) или Формулы (III)  $R^X$  представляет собой  $-CN$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O(C_{1-3}$  алкил),  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH(C_{1-3}$  алкил),  $-C(O)NH(C_{3-6}$  циклопропил),  $-C(O)NHCH_2C(O)OH$ ,  $-C(O)NHS(O)_2(C_{1-3}$  алкил),  $-C(O)NHS(O)_2(C_{3-6}$  циклопропил),  $-OCH_2C(O)OH$  или  $-C(O)O$ (карбокситригидрокси)тетрагидропиранил). В этот вариант осуществления включены соединения, в которых  $R^X$  представляет собой  $-CN$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OCH_2CH_3$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH(CH_3)$ ,  $-C(O)NHCH_2CH_3$ ,  $-C(O)NHCH(CH_3)_2$ ,  $-C(O)NH$ (циклопропил),  $-C(O)NHCH_2C(O)OH$ ,  $-C(O)NHS(O)_2CH_3$ ,  $-C(O)NHS(O)_2$ (циклопропил),  $-OCH_2C(O)OH$  или  $-C(O)O$ (карбокситригидрокси)тетрагидропиранил).

В одном варианте осуществления Формулы (I), Формулы (II) или Формулы (III)  $L^2$  представляет собой ковалентную связь или  $-CH$ (циклопропил)-.

В одном варианте осуществления Формулы (I), Формулы (II) или Формулы (III)  $L^2$  представляет собой ковалентную связь.

В одном варианте осуществления Формулы (I), Формулы (II) или Формулы (III)  $L^2$  представляет собой  $-CH$ (циклопропил)-, и  $R^2$  представляет собой циклопропил.

В одном варианте осуществления Формулы (I), Формулы (II) или Формулы (III)  $R^2$  представляет собой  $C_{3-6}$  циклоалкил, фенил или пиридинил, где указанные фенил и пиридинил независимо замещены от 1 до 3  $R^{10}$ .

В одном варианте осуществления Формулы (I), Формулы (II) или Формулы (III)  $R^2$  представляет собой циклопропил, циклогексил, фенил или пиридинил, где указанные фенил и пиридинил независимо замещены от 1 до 3  $R^{10}$ .

В одном варианте осуществления Формулы (I), Формулы (II) или Формулы (III)  $R^2$

представляет собой циклогексил, фенил или пиридирил, где указанные фенил и пиридирил независимо замещены от 1 до 3  $R^{10}$ ; и  $L^2$  представляет собой ковалентную связь.

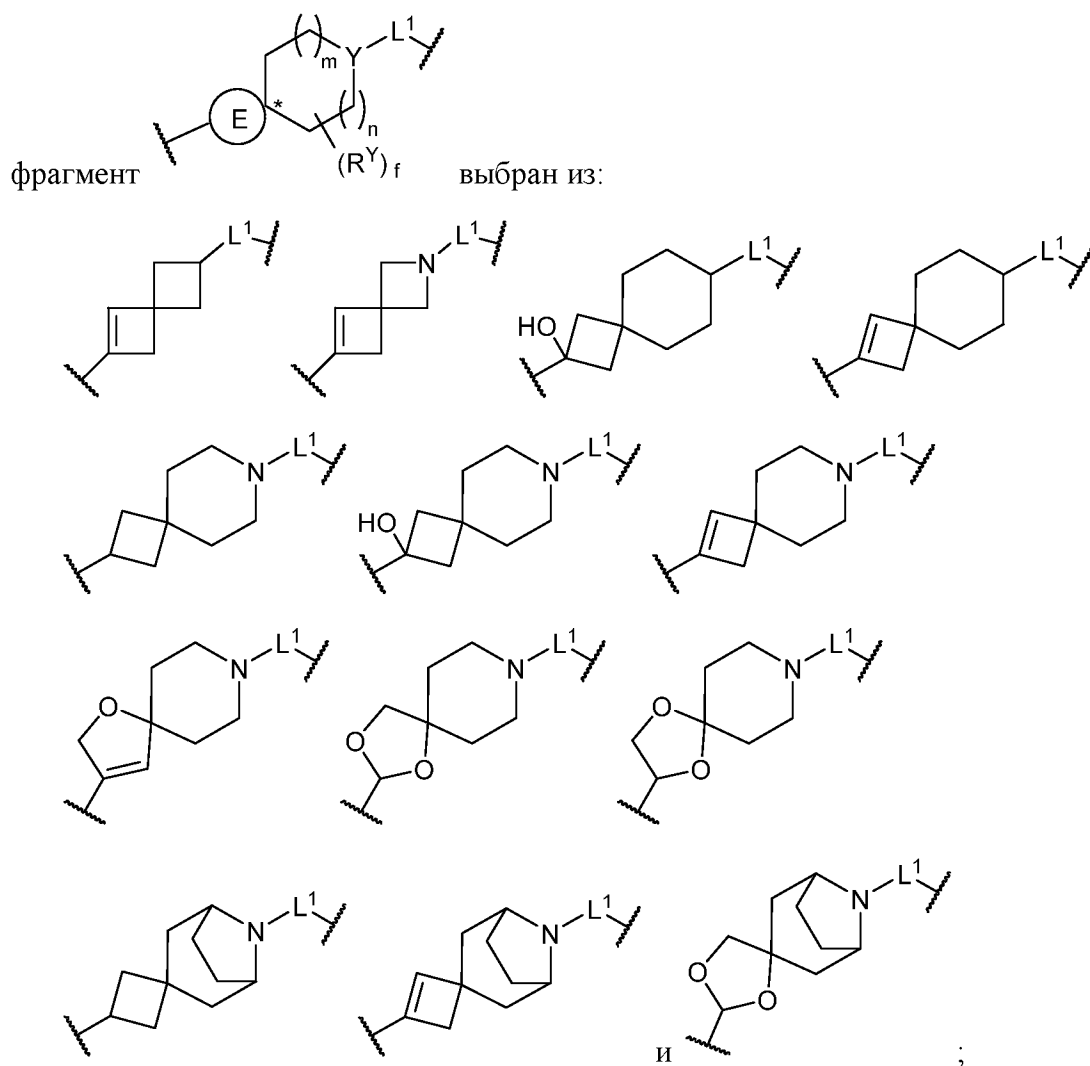
В одном варианте осуществления Формулы (I), Формулы (II) или Формулы (III)  $R^1$  представляет собой  $C_{1-3}$  алкил,  $C_{3-4}$  циклоалкил или  $C_{4-5}$  гетероциклил, где указанные алкил, циклоалкил и гетероциклил каждый замещены от 0 до 3  $R^9$ .

В одном варианте осуществления Формулы (I), Формулы (II) или Формулы (III)  $R^1$  представляет собой  $-CHF_2$ ,  $-CH(CH_3)_2$ , циклопропил или метилциклопропил.

В одном варианте осуществления представлено соединение согласно Формуле (I), где:

$X^1$  представляет собой C,  $X^2$  представляет собой N,  $X^3$  представляет собой O, и  $X^4$  представляет собой C; или  $X^1$  представляет собой N,  $X^2$  представляет собой N,  $X^3$  представляет собой C, и  $X^4$  представляет собой C;

Y представляет собой CH или N;



$L^1$  представляет собой ковалентную связь, O или  $-OCH_2-$ , при условии, что  $L^1$  представляет собой ковалентную связь, когда Y представляет собой N;

Z представляет собой фенил, пиридирил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил,

бензо[d]имидазолил, бензо[d]изоксазолил, бензо[d]оксадиазолил, бензо[d]тиазолил, имидазоло[1,5-a]пиридинил, индазолил, индолил, пиразоло[4,3-b]пиридинил, пирроло[2,1-f][1,2,4]триазинил, пирроло[2,3-b]пиридинил, пирроло[2,3-c]пиридинил, пирроло[2,3-d]пиримидинил, пирроло[3,2-c]пиридинил, тиазоло[4,5-b]пиридинил, тиазоло[5,4-b]пиридинил, циннолинил, изохинолинил, хинолинил или хиноксалинил, где каждый замещен от нуля до 1 R<sup>8</sup>;

R<sup>8</sup> представляет собой F, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH или -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;

R<sup>x</sup> представляет собой -CN, -C(O)OH, -C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(CH<sub>3</sub>), -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH(циклопропил), -C(O)NHCH<sub>2</sub>C(O)OH, -C(O)NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)NHS(O)<sub>2</sub>(циклопропил), -OCH<sub>2</sub>C(O)OH или -C(O)O(карбокситригидрокси)тетрагидропиранил);

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

R<sup>1</sup> представляет собой -CHF<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, циклопропил или метилциклопропил;

R<sup>2</sup> представляет собой циклогексил, фенил или пиридинил, где указанные фенил и пиридинил независимо замещены от 1 до 3 R<sup>10</sup>; и

R<sup>10</sup> каждый независимо представляет собой F, Cl, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> или -OCF<sub>3</sub>.

В одном варианте осуществления настоящие соединения представлены Формулой (III) или их стереоизомером, таутомером или фармацевтически приемлемой солью или сольватом; где:

Z представляет собой от 9- до 10-членный бициклический гетероарил, содержащий 1 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный бициклический гетероарил независимо замещен от 0 до 3 R<sup>8</sup>;

R<sup>2</sup> представляет собой фенил или пиридинил, где указанные фенил и пиридинил каждый независимо замещены от 0 до 2 R<sup>10</sup>;

R<sup>8</sup> каждый независимо представляет собой F, Cl, циано, гидроксил, C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>1-2</sub> галоалкил, C<sub>1-3</sub> алкокси или C<sub>1-2</sub> галоалкокси;

R<sup>10</sup> каждый независимо представляет собой F, Cl, C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>1-2</sub> фторалкил, C<sub>1-4</sub> алкокси или C<sub>1-2</sub> фторалкокси;

R<sup>x</sup> представляет собой -C(O)OH.

В одном варианте осуществления настоящие соединения представлены Формулой (III) или их стереоизомером, таутомером или фармацевтически приемлемой солью или сольватом; где:

Z представляет собой 9-членный бициклический гетероарил, содержащий 1 или 3

гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный бициклический гетероарил независимо замещен от 0 до 3 R<sup>8</sup>;

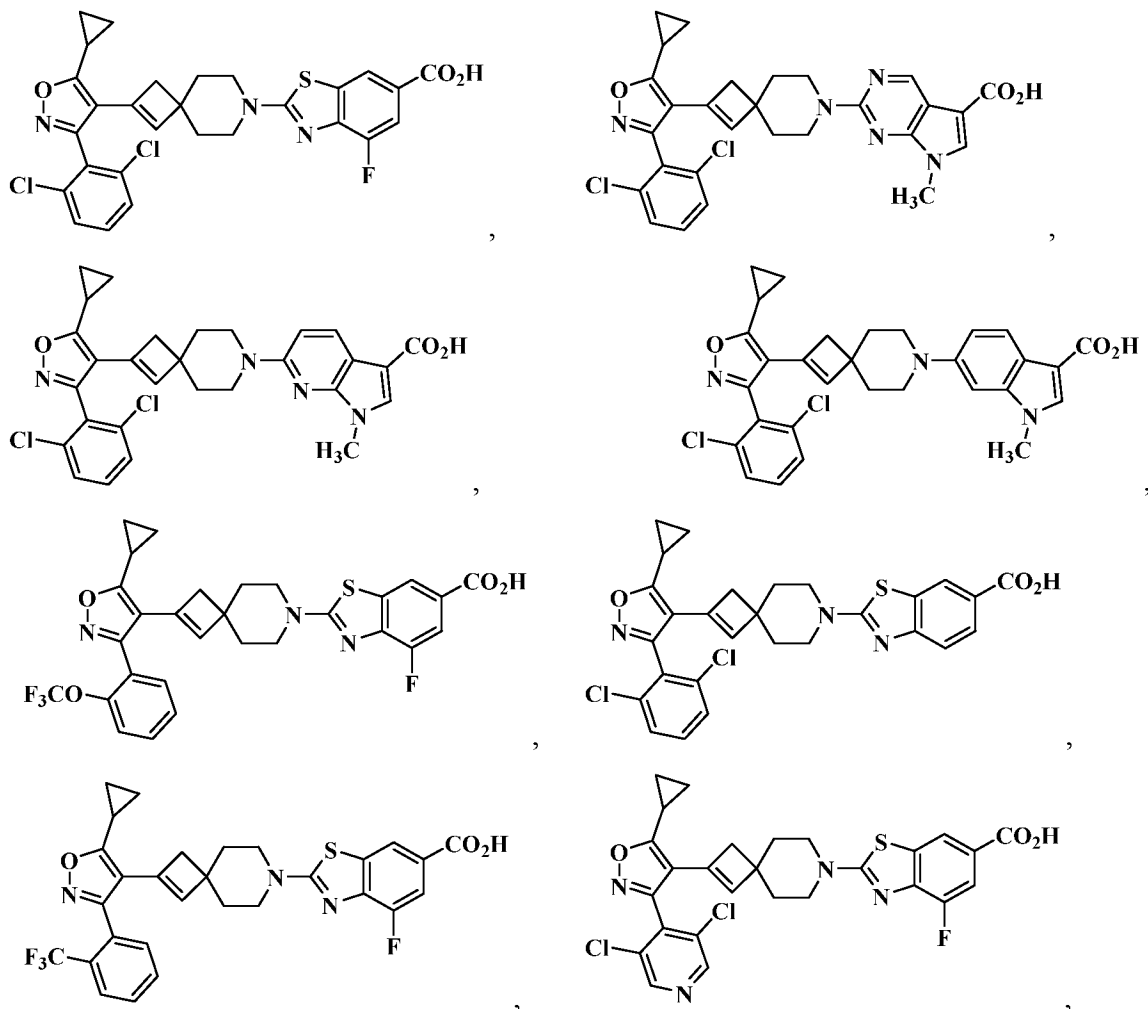
R<sup>2</sup> представляет собой фенил или пиридинил, где указанные фенил и пиридинил каждый независимо замещены от 0 до 2 R<sup>10</sup>;

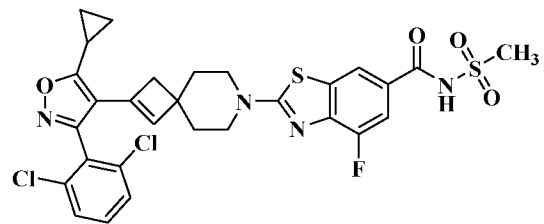
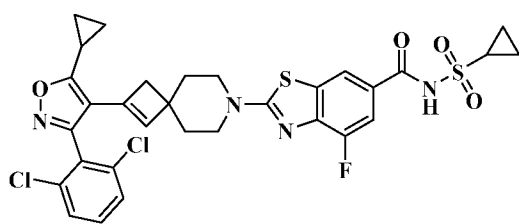
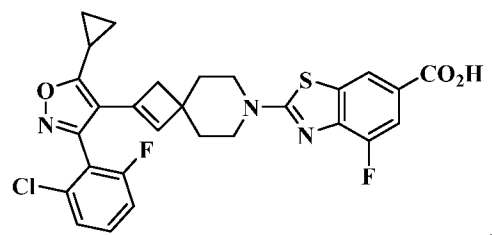
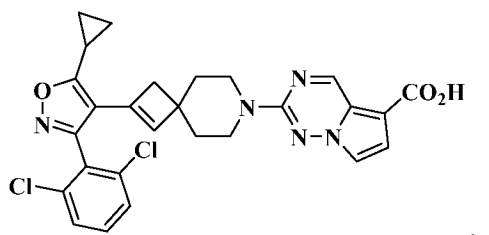
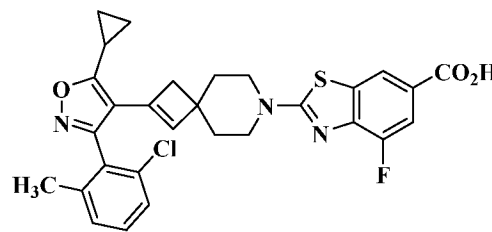
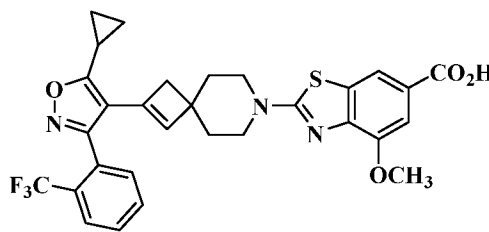
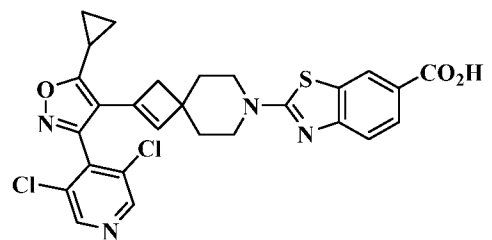
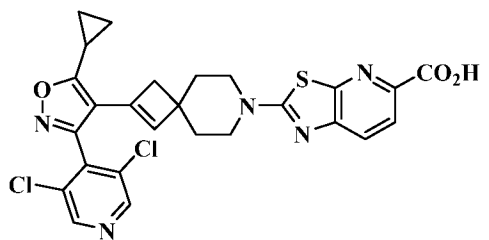
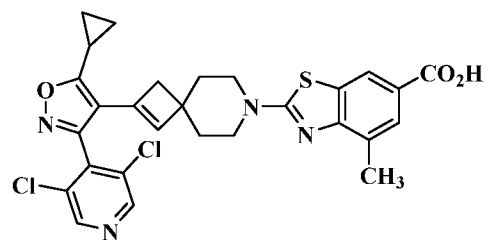
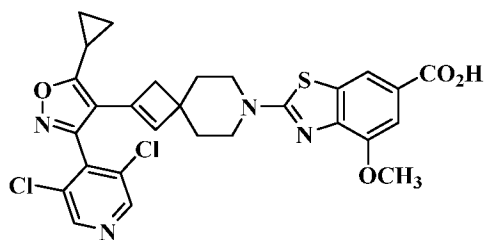
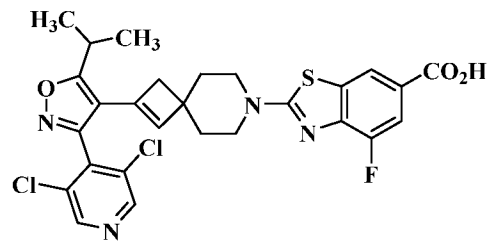
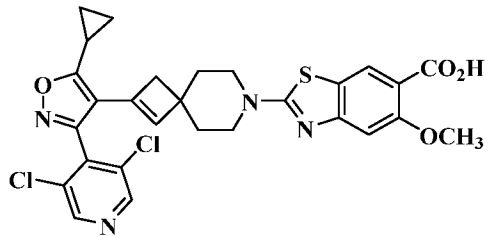
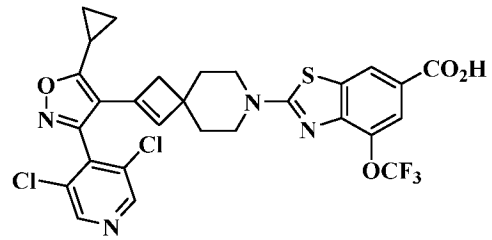
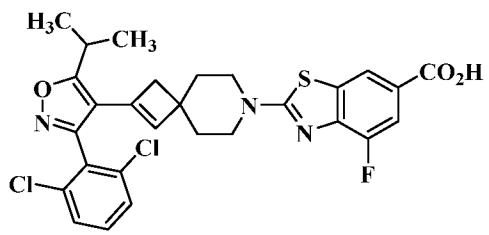
R<sup>8</sup> каждый независимо представляет собой F, Cl, циано, гидроксил, C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>1-2</sub> галоалкил, C<sub>1-3</sub> алкокси или C<sub>1-2</sub> галоалкокси;

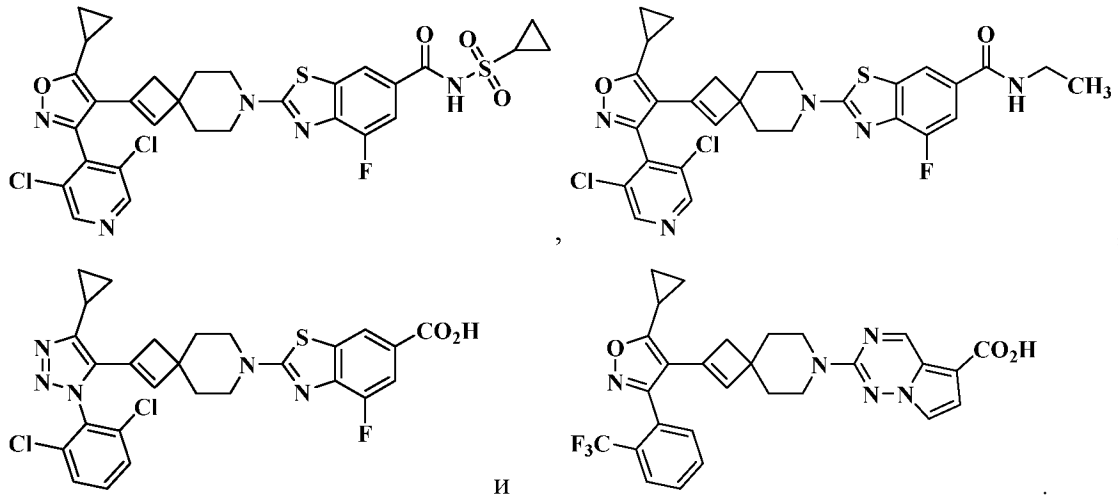
R<sup>10</sup> каждый независимо представляет собой F, Cl, C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>1-2</sub> фторалкил, C<sub>1-4</sub> алкокси или C<sub>1-2</sub> фторалкокси; и

R<sup>X</sup> представляет собой -C(O)OH.

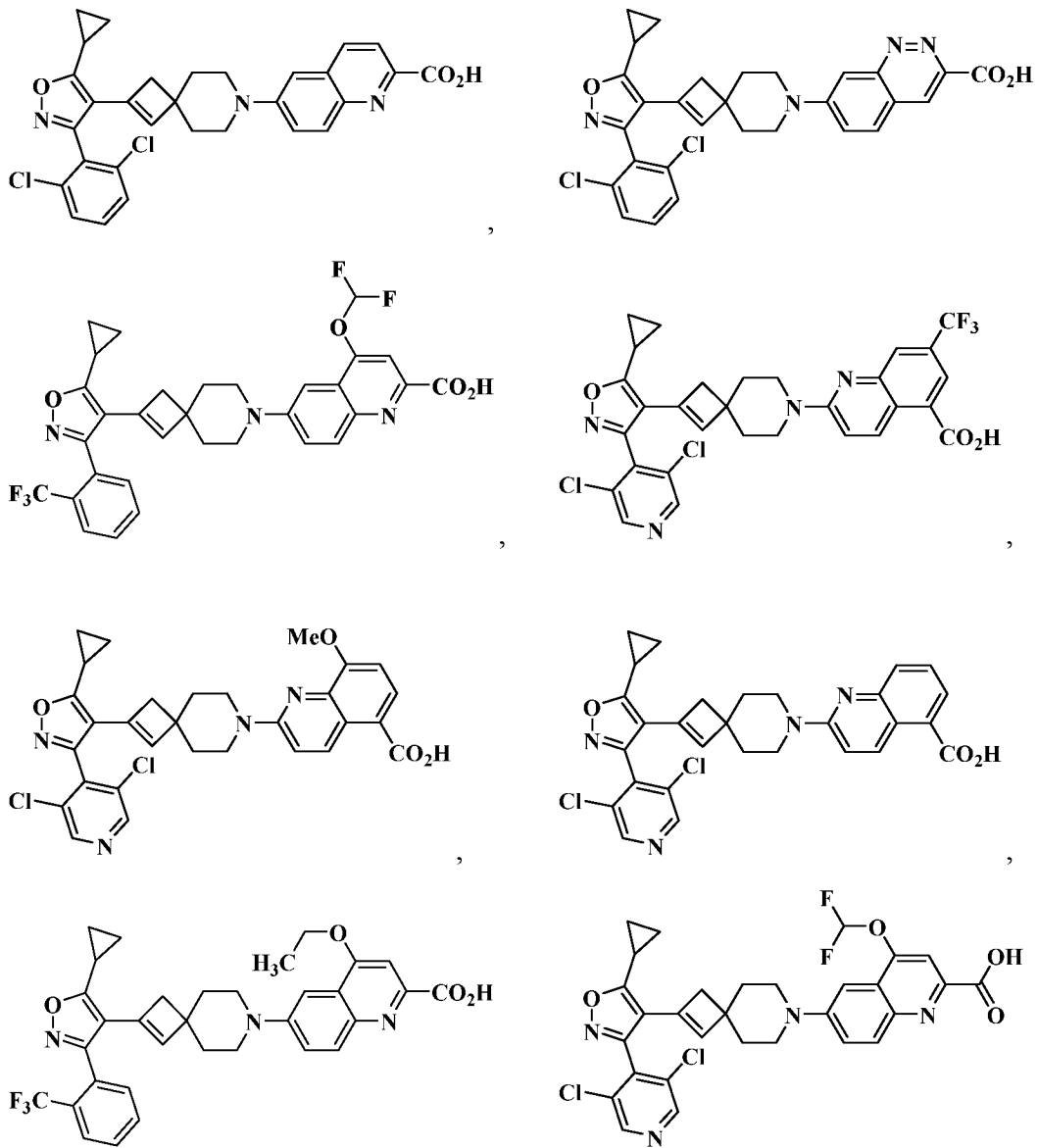
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям, выбранным из:

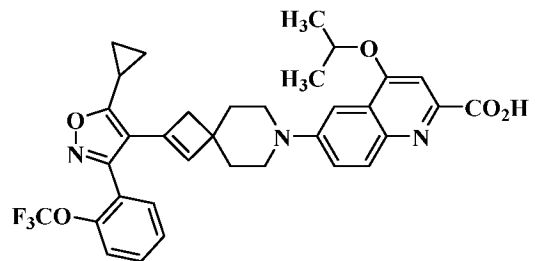
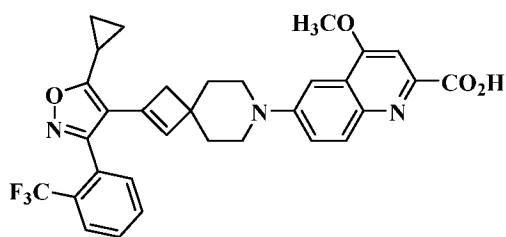
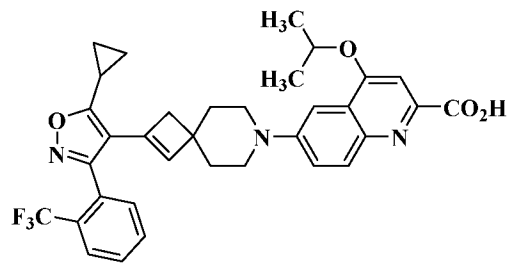
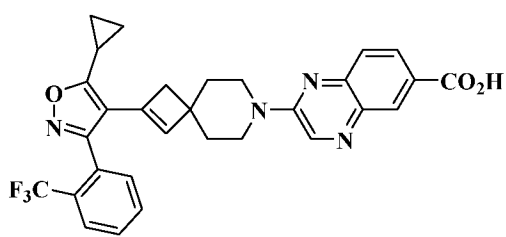
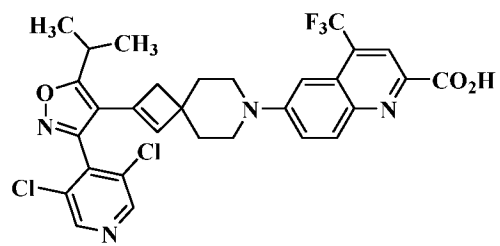
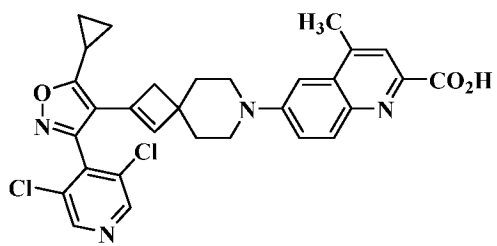
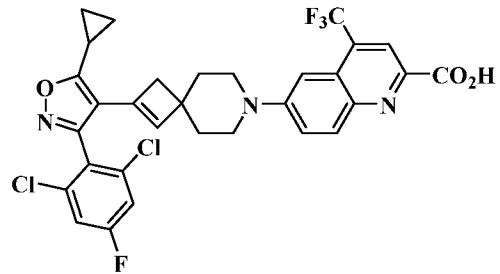
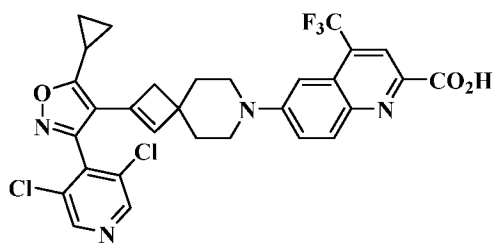
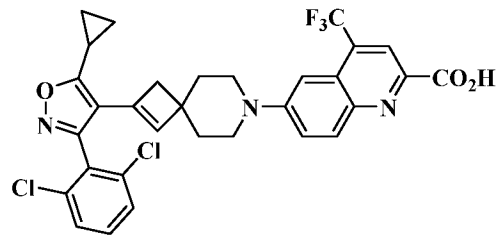
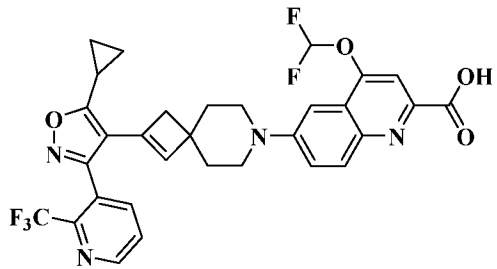
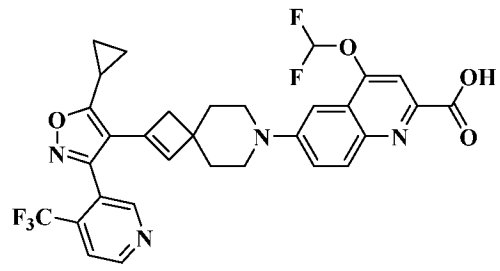
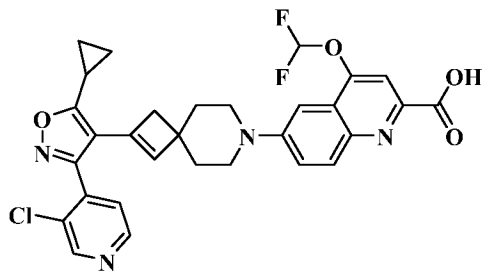




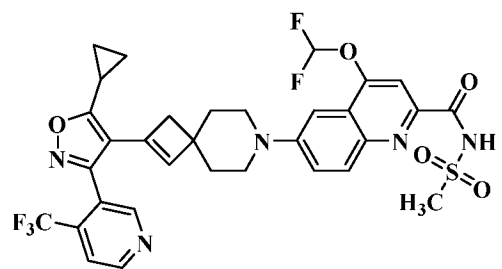
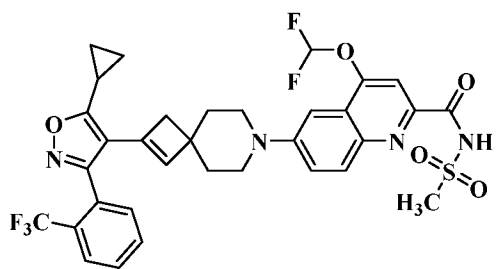
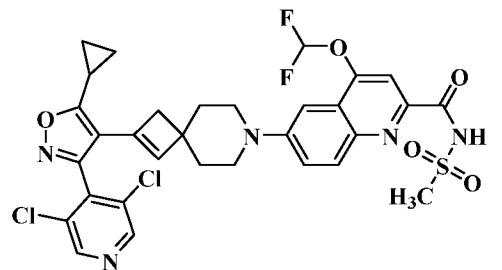
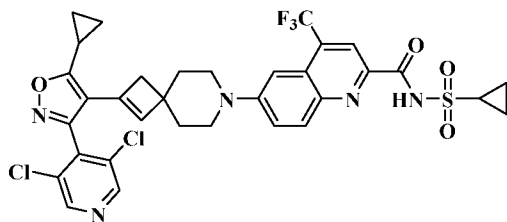
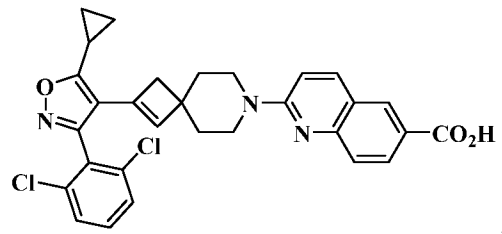
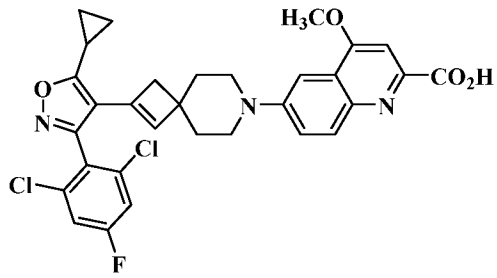
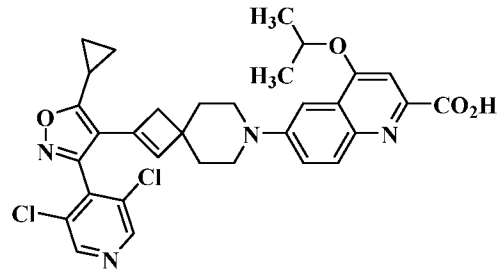
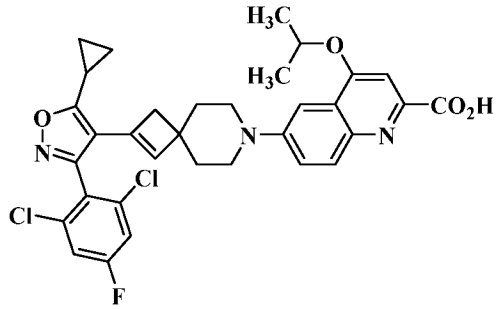
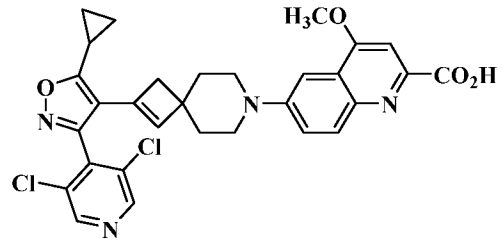
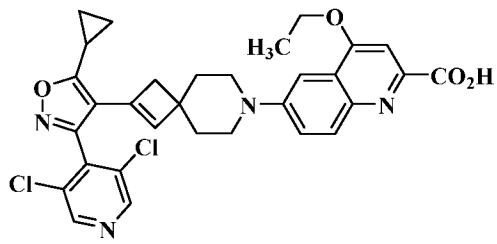


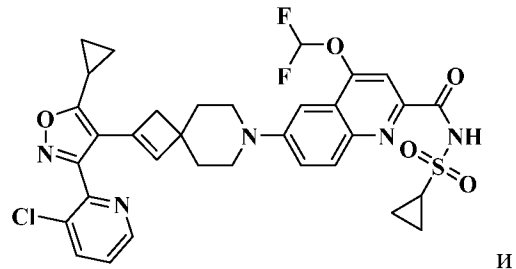
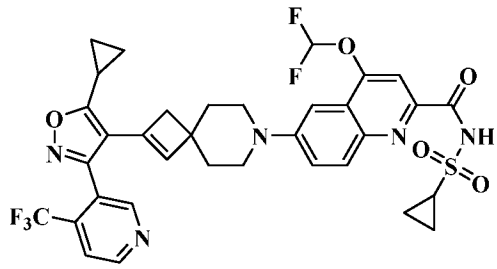
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям, выбранным из:



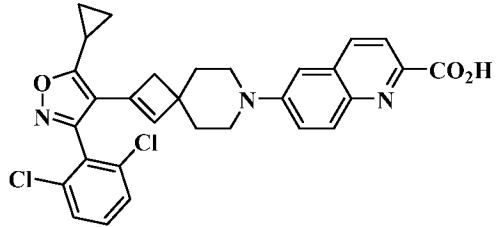




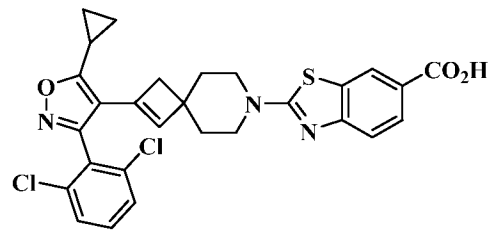
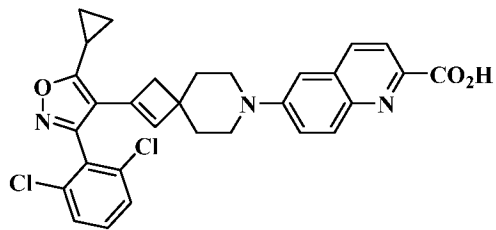
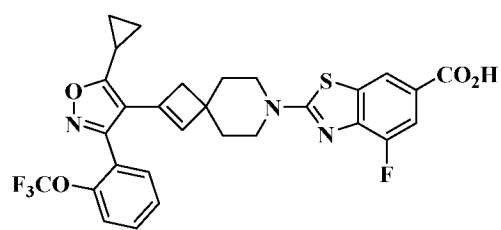
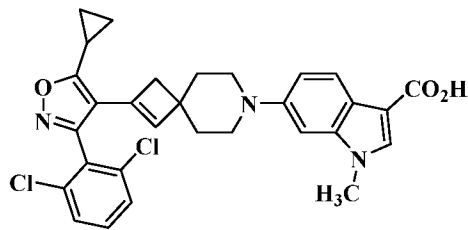
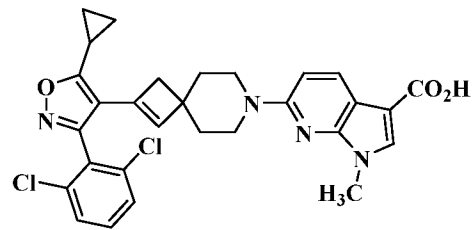
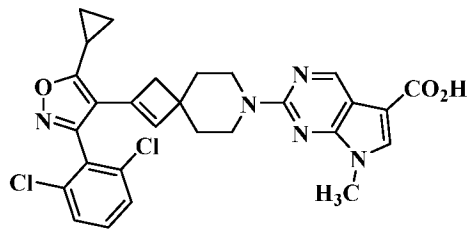
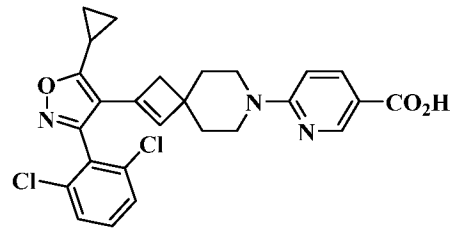
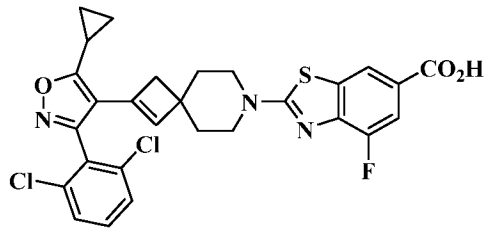


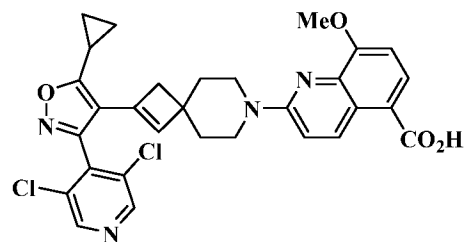
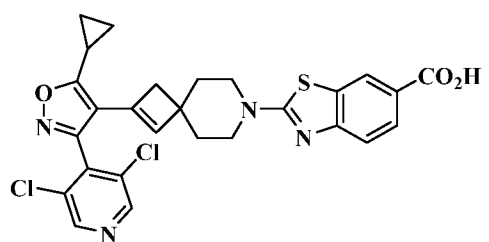
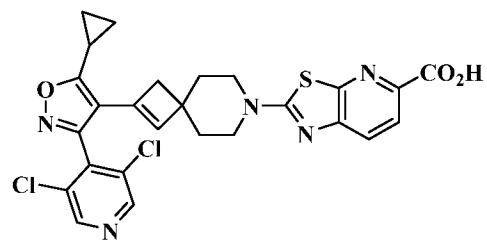
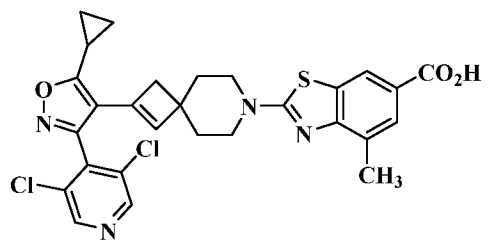
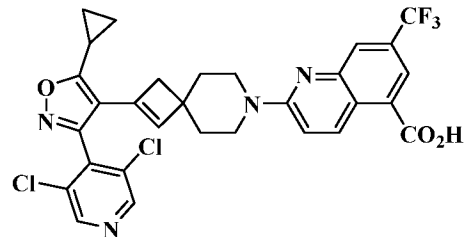
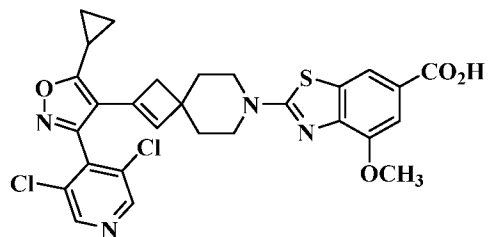
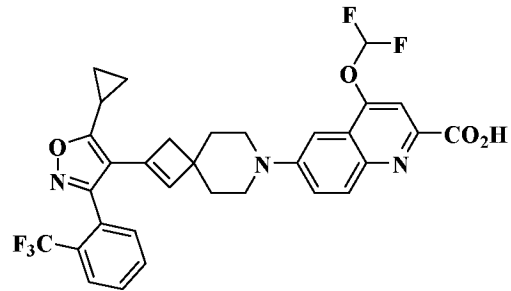
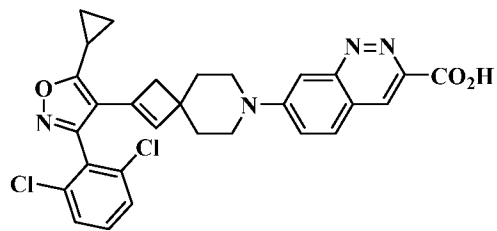
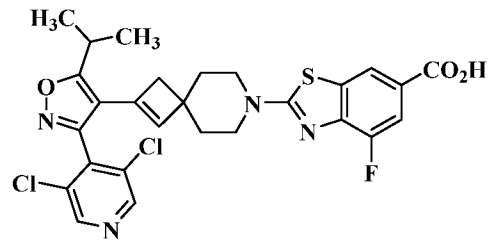
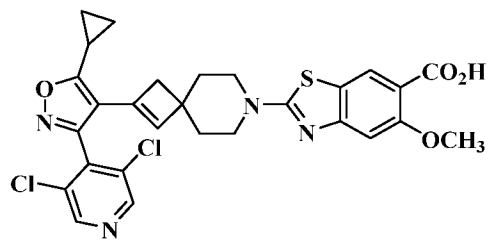
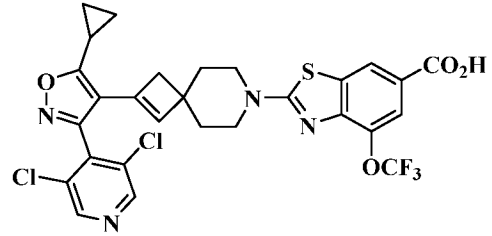
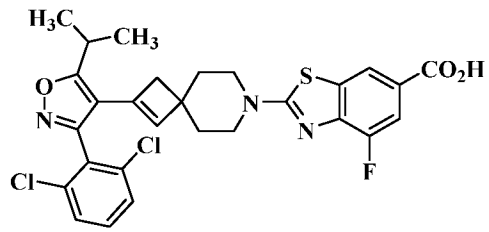
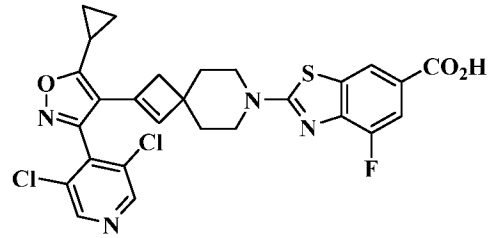
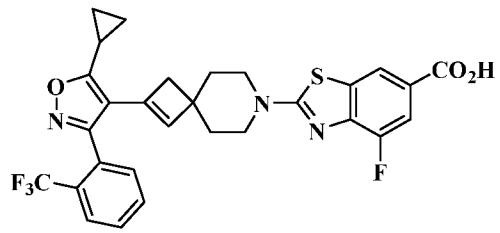


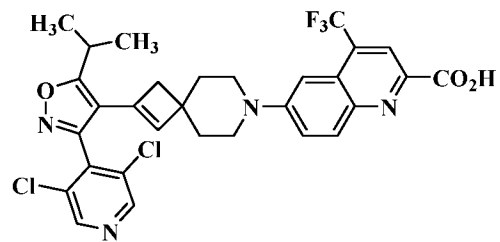
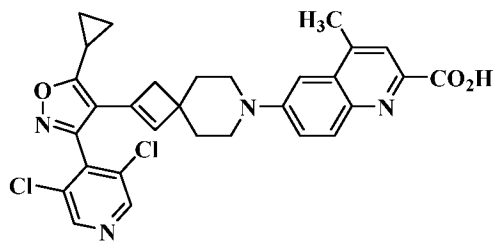
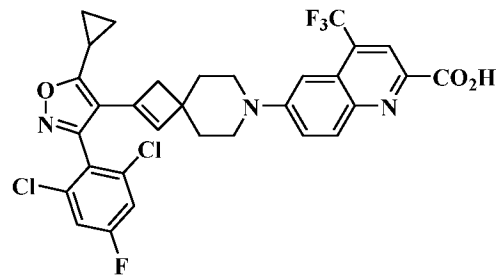
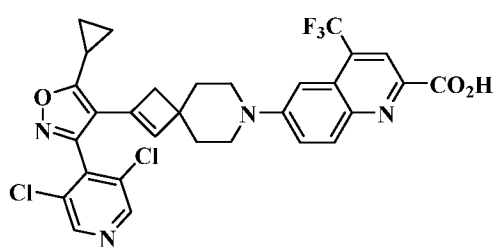
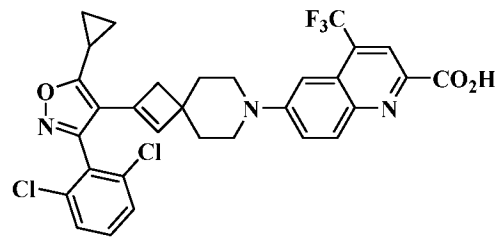
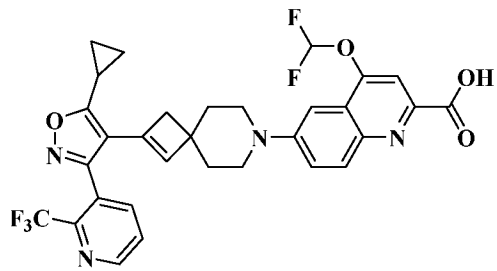
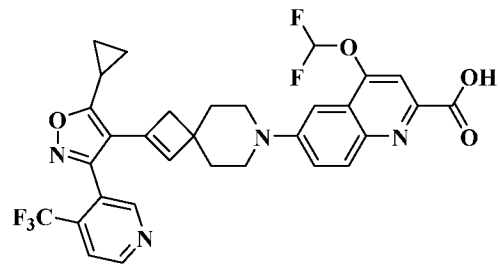
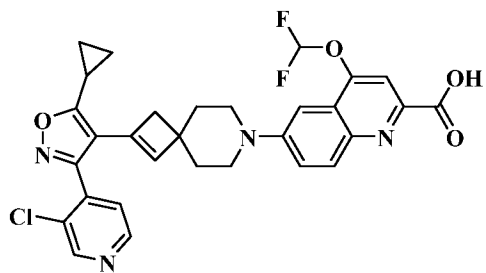
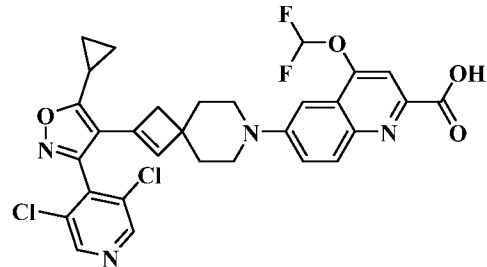
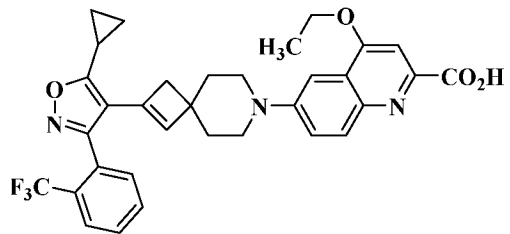
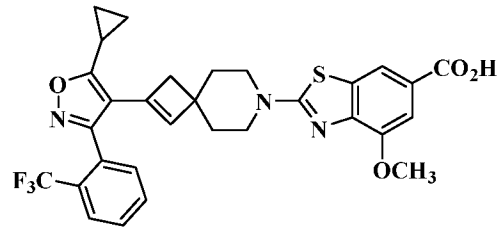
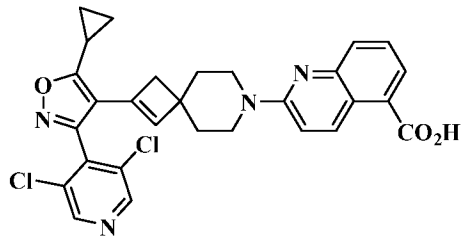
И

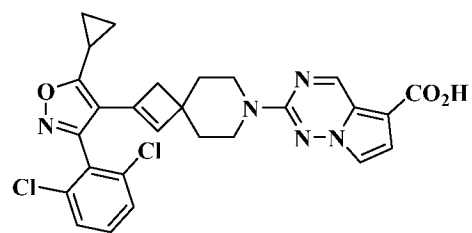
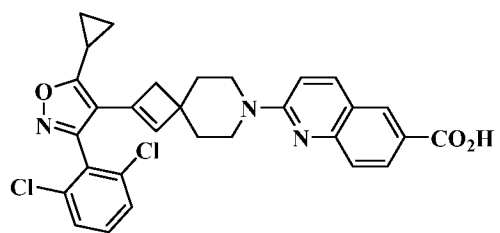
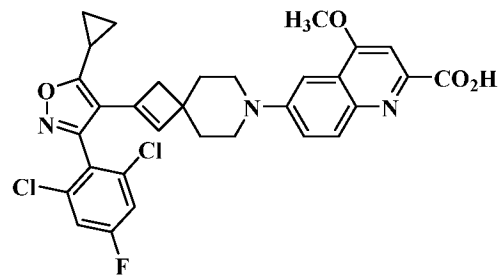
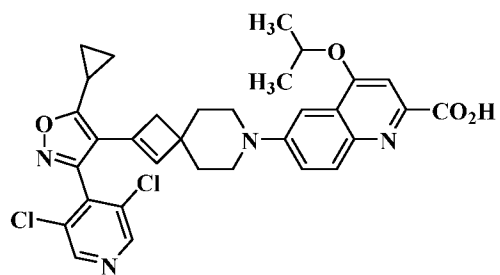
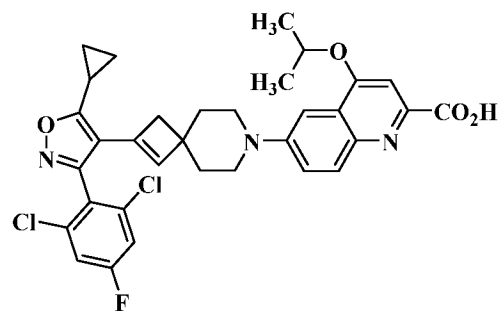
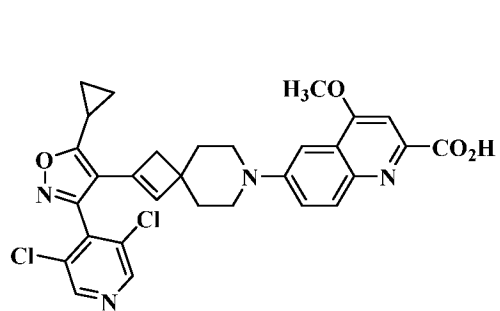
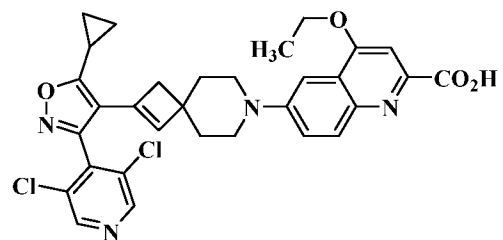
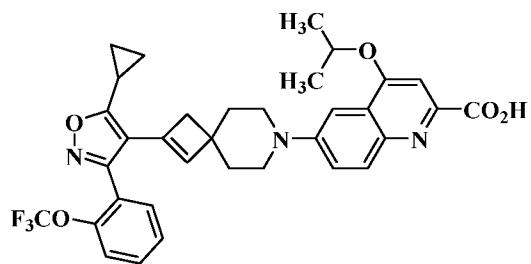
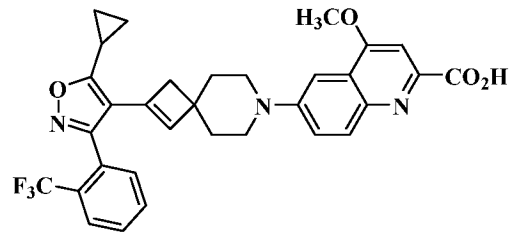
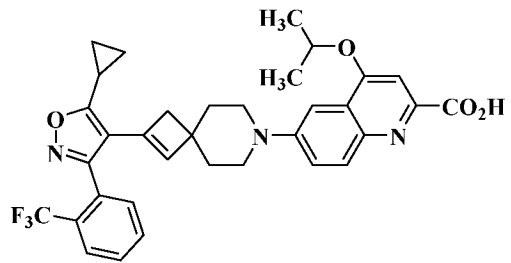
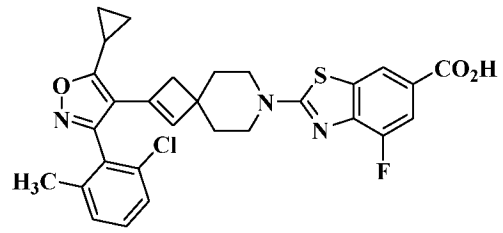
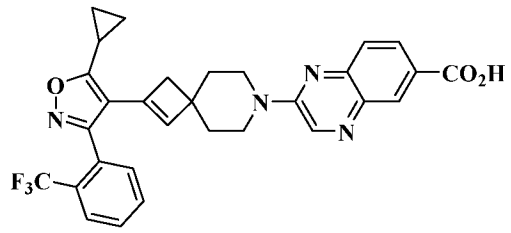


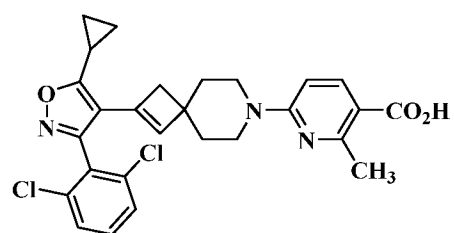
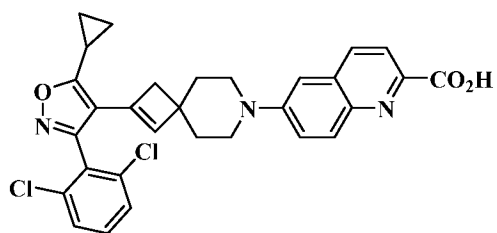
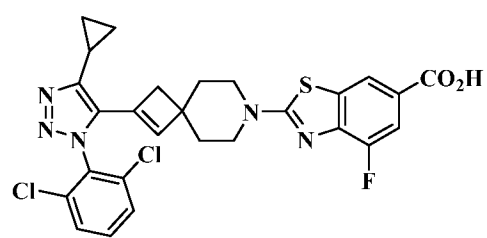
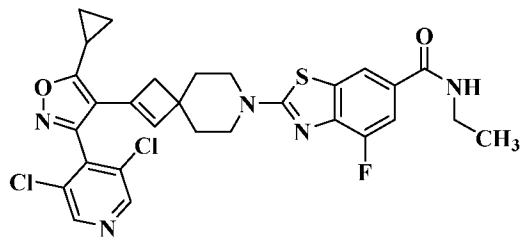
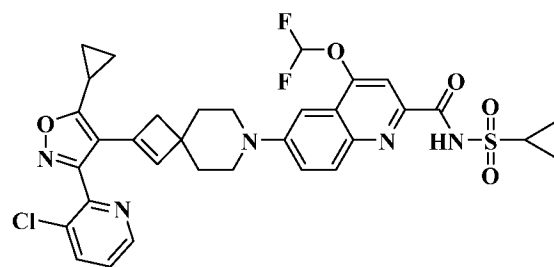
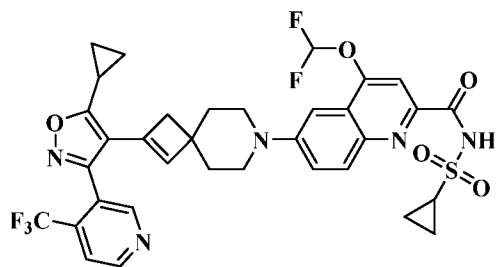
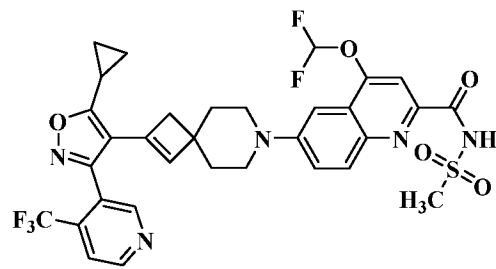
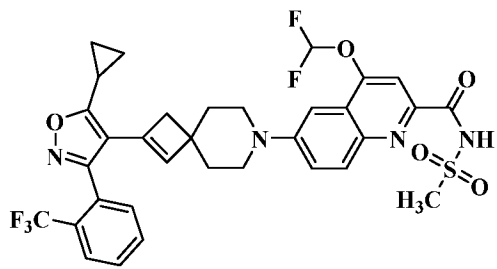
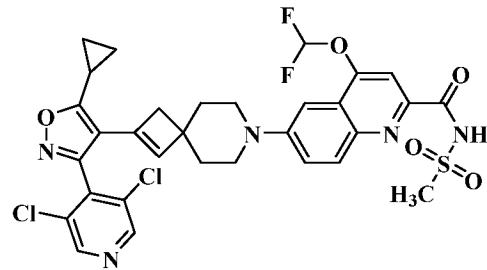
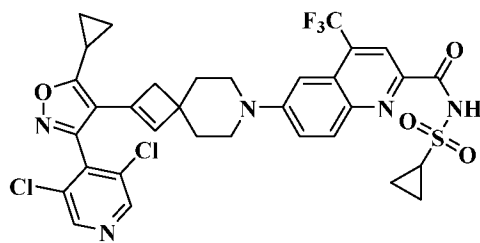
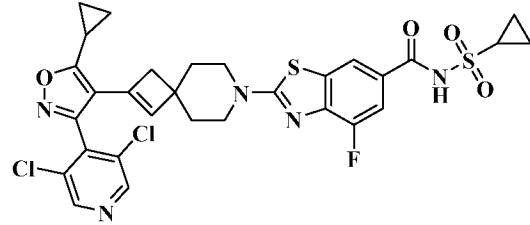
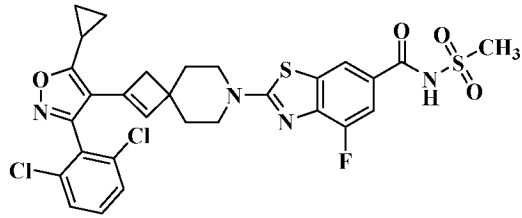
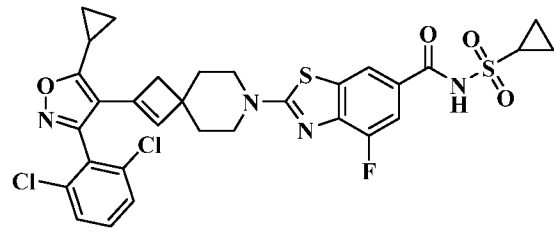
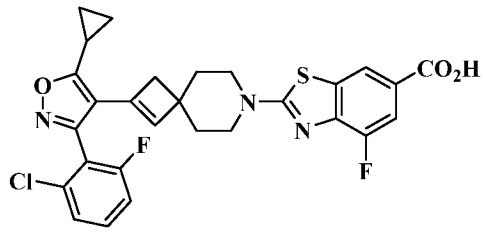
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям, выбранным из:

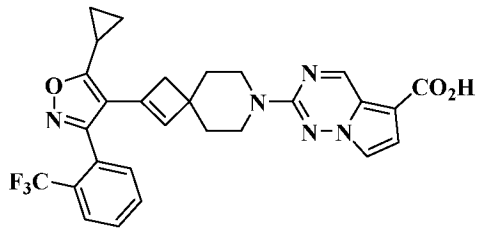




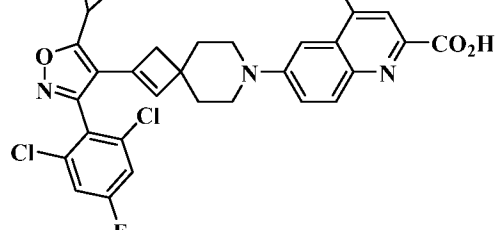
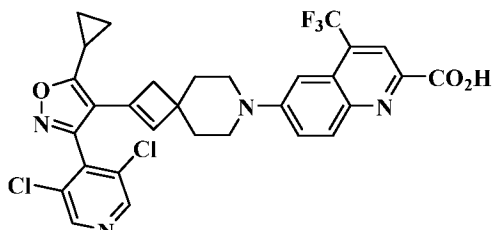
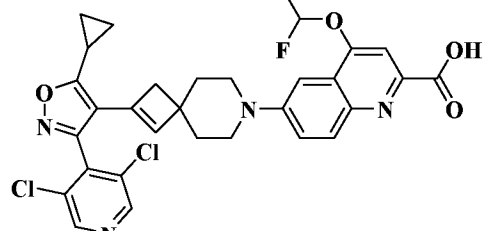
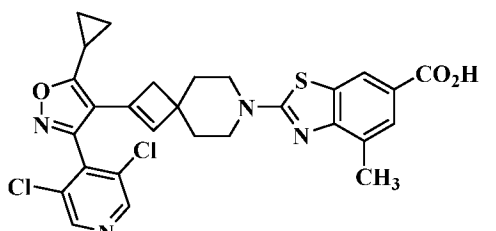
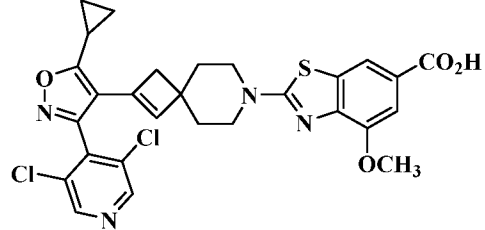
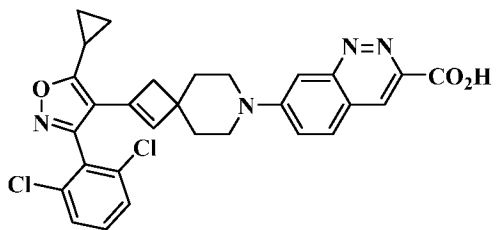
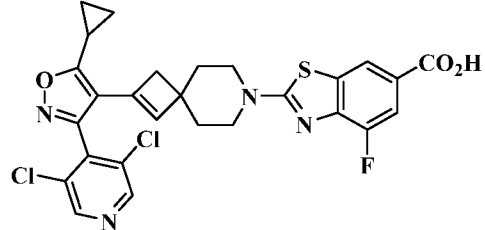
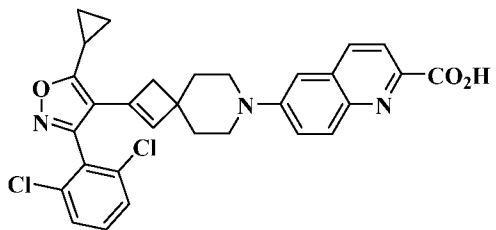
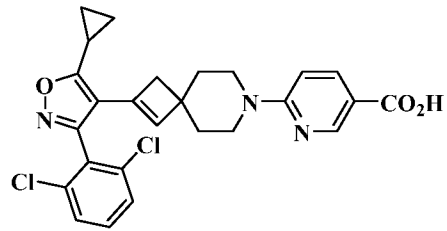
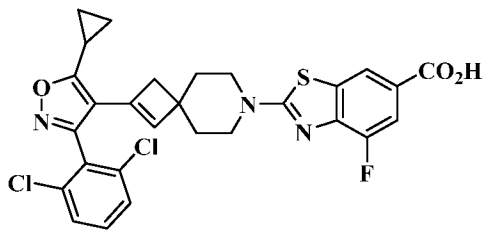


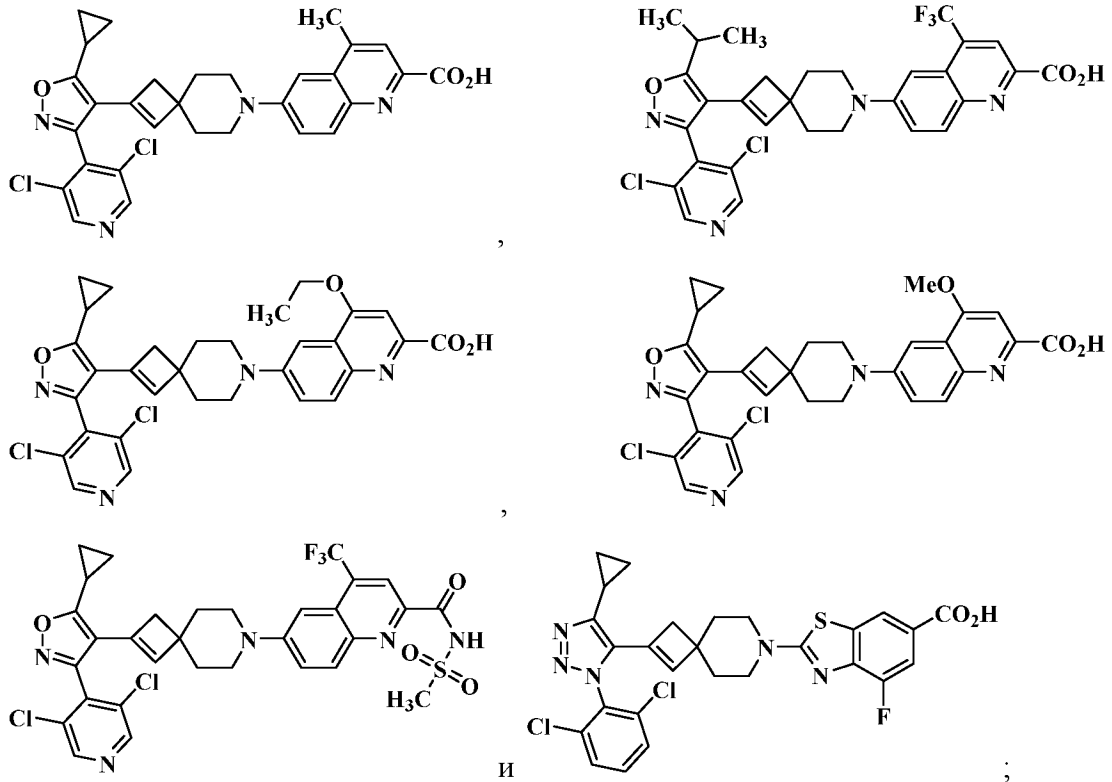






В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из:





или его стереоизомеру, таутомеру, или фармацевтически приемлемой соли, или сольвату.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится, *inter alia*, к соединениям, выбранным из любого Примера согласно описанию, или их стереоизомеру, таутомеру, или фармацевтически приемлемой соли, или сольвату.

В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению имеют значения  $\text{FXR EC}_{50} \leq 5000 \text{ нМ}$ , используя транзientный анализ гена-репортера  $\text{FXR}/\text{Gal4}$ -люциферазы человека; в другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению имеют значения  $\text{FXR EC}_{50} \leq 1000 \text{ нМ}$ ; в другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению имеют значения  $\text{FXR EC}_{50} \leq 500 \text{ нМ}$ ; в другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению имеют значения  $\text{FXR EC}_{50} \leq 200 \text{ нМ}$ ; в другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению имеют значения  $\text{FXR EC}_{50} \leq 100 \text{ нМ}$ ; в другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению имеют значения  $\text{FXR EC}_{50} \leq 50 \text{ нМ}$ .

## II. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА 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, или фармацевтически приемлемую соль, или сольват.



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

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей 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 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, согласно вышеприведенному определению, также содержащей один или более дополнительных терапевтических агентов.

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 этому пациенту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, или фармацевтически приемлемой соли, или 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 этому пациенту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, или фармацевтически приемлемой соли, или 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 комбинации с другим соединением по настоящему изобретению и/или, по меньшей мере, другим типом терапевтического агента.

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

В некоторых вариантах осуществления заболевание, расстройство или состояние, связанное с нарушением регуляции FXR, включает 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 рост солидной опухоли или неоплазию. 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, ободочной кишки, эндометрия, пищевода, половых органов, мочеполовой системы, 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, введение трансплантата, фиброзные нарушения (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, миелому, фиброму, гепатоцеллюлярную карциному, колоректальный рак, рак предстательной железы, лейкоз, саркому Капоши, солидные опухоли).

Фиброзные расстройства, воспалительные расстройства, а также клеточно-пролиферативные расстройства, которые являются подходящими для предотвращения или

лечения соединениями по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, неалкогольное жировое заболевание печени (NAFLD), алкогольный или неалкогольный стеатогепатит (NASH), острый гепатит, хронический гепатит, цирроз печени, первичный билиарный цирроз печени, первичный склерозирующий холангит, лекарственный гепатит, билиарный цирроз печени, портальную гипертензию, регенеративную недостаточность, гипофункцию печени, нарушение печеночного кровотока, нефропатию, синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), аномальную секрецию поджелудочной железы, доброкачественную гиперплазию предстательной железы, невропатическую болезнь мочевого пузыря, диабетическую нефропатию, фокально-сегментарный гломерулосклероз, IgA-нефропатию, нефропатию, вызванную лекарственными средствами или трансплантацией, аутоиммунную нефропатию, волчаночный нефрит, фиброз печени, фиброз почек, хроническое заболевание почек (CDD), диабетическое заболевание почек (DKD), фиброз кожи, келоиды, системный склероз, склеродермию, фиброз, вызванный вирусом, идиопатический легочный фиброз (IPF), интерстициальное заболевание легких, неспецифическую интерстициальную пневмонию (NSIP), обычную интерстициальную пневмонию (UIP), радиационно-индуцированный фиброз, семейный легочный фиброз, фиброз дыхательных путей, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), опухоль спинного мозга, грыжу межпозвоночного диска, стеноз позвоночного канала, сердечную недостаточность, фиброз миокарда, фиброз сосудов, периваскулярный фиброз, эпизоотический стоматит, рак, миелому, фиброму, гепатоцеллюлярную карциному, колоректальный рак, рак простаты, лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, саркому Капоши, солидные опухоли, ишемический инсульт, внутримозговое кровоизлияние, невропатическую боль, периферическую невропатию, возрастную макулярную дегенерацию (AMD), глаукому, фиброз глаза, рубцевание роговицы, диабетическую ретинопатию, пролиферативную витреоретинопатию (PVR), рубцующий пемфигоид, операции фильтрующего типа при глаукоме, болезнь Крона или системную красную волчанку; келоидное образование в результате патологического заживления ран; фиброз, возникающий после трансплантации органов, миелофиброз и миому. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения фиброзного расстройства, воспалительного расстройства или клеточно-пролиферативного расстройства, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного из соединений по настоящему изобретению, отдельно или, необязательно, в комбинации с другим соединением по настоящему изобретению и/или, по меньшей мере, с

одним другим типом терапевтического агента.

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 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 агента, где первый терапевтический агент представляет собой соединение по настоящему изобретению.

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

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

Соединения по настоящему изобретению могут применяться в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом(ами), таким как один или более противофиброзных и/или противовоспалительных терапевтических агентов.

В одном варианте осуществления дополнительный терапевтический агент(ы), используемые в комбинированных фармацевтических композициях, или комбинированных способах, или комбинированных применениях, выбраны из одного или более, предпочтительно, от одного до трех, следующих терапевтических агентов: ингибиторы TGF $\beta$  рецептора (например, галунисертиб), ингибиторы синтеза TGF $\beta$  (например, пирфенидон), ингибиторы киназ рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и фактора роста фибробластов (FGF) (например, нинтеданиб), гуманизированное моноклональное анти- $\alpha$ v $\beta$ 6 интегрин антитело (например,

3G9), человеческий рекомбинантный пентраксин-2, рекомбинантный сывороточный амилоид Р человека, рекомбинантное человеческое антитело против TGF $\beta$ -1, -2 и -3, антагонисты рецептора эндотелина (например, мацитентан), гамма-интерферон, ингибитор с-Jun аминок-терминальной 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), тетразамещенное производное 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), цинтредекин бесудотокс, производное рекомбинантной ДНК человека, моноклональное антитело IgG1 каппа к фактору роста соединительной ткани и полностью человеческое антитело IgG1 каппа, селективное в отношении СС-хемокинового лиганда 2 (например, карлумаб, CCX140), антиоксиданты (например, N-ацетилцистеин), ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (PDE5) (например, силденафил), агенты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, таких как мускариновые антагонисты (например, тиотропия бромид, ипратропия бромид), агонисты  $\beta$ 2-адренергических рецепторов (например, сальбутамол, сальметерол), кортикостероиды (например, триамцинолон, дексаметазон, флутиказон), иммунодепрессанты (например, такролимус, рапамицин, пимекролимус) и терапевтические агенты, полезные для лечения фиброзных состояний, таких как фиброз печени, желчевыводящих путей и почек, неалкогольная жировая болезнь печени (NALFD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), фиброз миокарда, идиопатический легочный фиброз (IPF) и системный склероз. Терапевтические агенты, применяемые для лечения таких фиброзных состояний, включают, но не ограничиваются ими, агонисты FXR (например, ОСА, GS-9674 и LJN452), ингибиторы LOXL2 (например, симтузумаб), антагонисты LPA1 (например, BMS-986020 и SAR 100842), модуляторы PPAR (например, элафибранор, 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 НДИ-010976 или GS-0976), миметики FGF21 (например, LY2405319 и BMS-986036), ингибиторы каспазы (например, эмрикасан), ингибиторы NOX4 (например, GKT137831), ингибитор MGAT2 (например, BMS-963272), ингибиторы  $\alpha$ V интегрина (например, абитузумаб) и конъюгаты желчной кислоты/жирной кислоты (например, арамхол). Агонисты FXR различных вариантов осуществления настоящего изобретения также могут применяться в комбинации с одним или более терапевтическими

агентами, такими как ингибиторы CCR2/5 (например, ценикривирок), ингибиторы галектина-3 (например, TD-139, GR-MD-02), антагонисты лейкотриеновых рецепторов (например, тилелукаст, монтелукаст), ингибиторы SGLT2 (например, дапаглифлозин, ремоглифлозин), агонисты рецептора 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 аутоаксина (например, GLPG1690), ингибиторы пролил-tPHK-синтетазы (например, галофугенон), агонисты FPR2 (например, ZK-994) и агонисты THR (например, MGL:3196). В другом варианте осуществления дополнительный терапевтический агент(ы), применяемый в комбинированных фармацевтических композициях, или комбинированных способах, или комбинированных применениях, выбирают из одного или более, предпочтительно, от одного до трех, иммуноонкологических агентов, таких как алемтузумаб, атезолизумаб, ипилимумаб, ниволумаб, офатумумаб, пембролизумаб и ритуксимаб.

Соединения по настоящему изобретению могут быть введены для любого из применений, описанных в настоящем документе, любыми подходящими способами, например, перорально, такими как таблетки, капсулы (каждая из которых включает составы с замедленным или пролонгированным высвобождением), пилюли, порошки, гранулы, эликсиры, настойки, суспензии, сиропы и эмульсии; сублингвально; буккально; парентерально, например, путем подкожных, внутривенных, внутримышечных или интратеральных инъекций или инфузионных методик (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. Они могут быть введены отдельно, но, как правило, будут введены с фармацевтическим носителем, отобранным на основе выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики.

Термин «фармацевтическая композиция» обозначает 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 агентов животным, в частности, млекопитающим, включая, например, адъювант, вспомогательное вещество или носитель, такие как разбавители, консерванты, наполнители, агенты, регулирующие скорость потока, дезинтегрирующие агенты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, суспендирующие агенты, подслащивающие

агенты, ароматизаторы, отдушки, антибактериальные агенты, противогрибковые агенты, смазывающие агенты и распределяющие агенты, в зависимости от характера способа введения и лекарственной формы. Фармацевтически приемлемые носители составляют в соответствии с рядом факторов, которые находятся в пределах компетенции специалистов в данной области. Они включают, без ограничения: тип и природу формулируемого активного агента; субъект, которому должна быть введена содержащая агент композиция; предполагаемый путь введения композиции; и целевое терапевтическое показание к лечению. Фармацевтически приемлемые носители включают 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 агенту, причем такие дополнительные ингредиенты включаются в рецептуру по ряду причин, например, для стабилизации активного агента, связующих веществ и т. д., хорошо известных специалистам в данной области. 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 здесь термины «лечение» или «терапия» относятся к подходу для получения полезных или желаемых результатов, включая результаты клинических испытаний, путем применения соединения или композиции по настоящему изобретению. Для целей данного изобретения полезные или желаемые результаты клинических испытаний включают, но не ограничиваются этим, одно или более из следующих: уменьшение тяжести и/или частоты одного или более симптомов, возникающих в результате заболевания, расстройства или состояния; уменьшение степени или возникновение регресса заболевания, расстройства или состояния; стабилизация заболевания, расстройства или состояния (например, предотвращение или задержка ухудшения течения заболевания, расстройства или состояния); отсрочка или замедление прогрессирования заболевания, расстройства или состояния; улучшение состояния при заболевании, расстройстве или состоянии; уменьшение дозы одного или более других лекарственных препаратов, необходимых для лечения заболевания, расстройства или состояния; и/или повышение качества жизни.

Режим дозирования для соединений по настоящему изобретению, конечно, будет варьироваться в зависимости от известных факторов, таких как фармакодинамические характеристики конкретного агента и его способ и путь введения; вид, возраст, пол, состояние здоровья, медицинский диагноз и вес реципиента; характер и степень симптомов; вид сопутствующего лечения; периодичность лечения; путь введения, почечная и

печеночная функция пациента и целевой эффект.

В качестве общего руководства, ежедневная пероральная доза каждого активного ингредиента, при применении для указанных результатов, 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. Внутривенно 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 могут быть введены 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 (в совокупности именуемыми здесь как фармацевтические носители), подходящим образом выбранными в отношении предполагаемой формы введения, например, пероральными таблетками, капсулами, эликсирами и сиропами, и в соответствии с традиционной фармацевтической практикой.

Лекарственные формы (фармацевтические композиции), подходящие для введения, могут содержать от около 0.1 миллиграмма до около 2000 миллиграммов активного ингредиента на единицу дозирования. В этих фармацевтических композициях активный ингредиент обычно будет присутствовать в количестве около 0.1-95% 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 асептического помещения, по меньшей мере, одного из соединений по настоящему изобретению (250 мг) во флакон, асептически сублимационно высушенный и герметично закрытый. При использовании 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 могут применяться отдельно, в комбинации с другими соединениями по изобретению или в комбинации с одним или более, предпочтительно, от одного до трех, другим терапевтическим агентом(ами), например, ингибиторами ASK-1, антагонистами



CCR2/5, ингибиторами аутоактина, антагонистами рецептора LPA1 или другим фармацевтически активным веществом.

Вышеупомянутые другие терапевтические агенты, при использовании в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, могут применяться, например, в тех количествах, которые указаны в *Physicians' Desk Reference*, как и в патентах, изложенных выше, или как иначе определено специалистом в данной области техники.

В частности, при предоставлении в виде единичной дозированной формы, существует потенциальная возможность химического взаимодействия между объединенными активными ингредиентами. По этой причине, когда соединение по настоящему изобретению и второй терапевтический агент объединяют в единичной дозированной форме, они составляют таким образом, что, хотя активные ингредиенты объединяются в единичной дозированной форме, физический контакт между активными ингредиентами сводится к минимуму (то есть, уменьшен). Например, один активный ингредиент может иметь энтеросолюбильное покрытие. Путем энтеросолюбильного покрытия одного из активных ингредиентов возможно не только минимизировать контакт между объединенными активными ингредиентами, но также возможно контролировать высвобождение одного из этих компонентов в желудочно-кишечном тракте таким образом, что один из этих компонентов не высвобождается в желудке, а высвобождается в кишечнике. Один из активных ингредиентов также может быть покрыт веществом, которое влияет на замедленное высвобождение по всему желудочно-кишечному тракту, а также служит для минимизации физического контакта между объединенными активными ингредиентами. Кроме того, компонент с замедленным высвобождением может быть дополнительно покрыт энтеросолюбильной оболочкой, так что высвобождение этого компонента происходит только в кишечнике. Еще один подход может включать состав комбинированного продукта, в котором один компонент покрыт полимером пролонгированного и/или энтеросолюбильного высвобождения, и другой компонент также покрыт полимером, таким как гидроксипропилметилцеллюлоза низкой вязкости (НРМС), или другими подходящими веществами, известными в данной области техники, для дополнительного разделения активных компонентов. Полимерное покрытие служит для образования дополнительного барьера для взаимодействия с другим компонентом.

Эти, а также другие способы минимизации контакта между компонентами комбинированных продуктов по настоящему изобретению, независимо от того, вводятся ли они в единичной дозированной форме или вводятся в отдельных формах, но в одно и то же время одинаковым образом, будут очевидны для специалистов в данной области,

располагающих настоящим раскрытием.

Соединения по настоящему изобретению могут быть введены отдельно или в комбинации с одним или более, предпочтительно, от одного до трех, дополнительными терапевтическими агентами. Под «введением в комбинации» или «комбинированной терапией» подразумевается, что соединение по настоящему изобретению и один или более, предпочтительно, от одного до трех, дополнительных терапевтических агентов вводят одновременно млекопитающему, подвергаемому лечению. При введении в комбинации каждый компонент может вводиться одновременно или последовательно в любом порядке в разные моменты времени. Таким образом, каждый компонент может быть введен отдельно, но достаточно близко по времени, чтобы обеспечить желаемый терапевтический эффект.

Соединения по настоящему изобретению также полезны в качестве стандартных или контрольных соединений, например, в качестве стандарта или контроля качества, в тестах или анализах с участием агонистов FXR. Такие соединения могут быть предоставлены в коммерческом наборе, например, для использования в фармацевтических исследованиях, связанных с активностью агониста FXR. Например, соединение по настоящему изобретению может быть использовано в качестве контрольного образца 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 испытываемое соединение являлось производным контрольного соединения. При разработке новых анализов или протоколов соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы для проверки их эффективности.

Настоящее изобретение также охватывает готовое изделие. В контексте настоящего изобретения изделие предназначено для включения, но не ограничиваясь ими, наборов и упаковок. Изделие по настоящему изобретению содержит: (a) первый контейнер; (b) фармацевтическую композицию, расположенную в первом контейнере, где данная композиция содержит: первый терапевтический агент, содержащий соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую солевую форму; и (c) листовку-вкладыш в упаковку, в котором указано, что фармацевтическая композиция может быть использована для лечения дислипидемий и их осложнений. В другом варианте осуществления на листовке-вкладыше в упаковку указано, что фармацевтическую композицию можно использовать в комбинации (как определено ранее) со вторым терапевтическим агентом для лечения фиброза и его последствий. Изделие может дополнительно содержать: (d) второй контейнер, где компоненты (a) и (b) расположены

внутри второго контейнера, и компонент (с) расположен внутри или снаружи второго контейнера. Расположение в первом и втором контейнерах означает, что соответствующий контейнер содержит предмет внутри своих границ.

Первый контейнер представляет собой емкость, используемую для содержания фармацевтической композиции. Этот контейнер может быть для производства, хранения, доставки и/или индивидуальной/оптовой продажи. Первый контейнер предназначен для покрытия бутылки, банки, флакона, колбы, шприца, тубы (например, для приготовления крема) или любого другого контейнера, используемого для изготовления, упаковки, хранения или распространения фармацевтического продукта.

Второй контейнер используется для размещения первого контейнера и, необязательно, листовки-вкладыша. Примеры второго контейнера включают, но не ограничиваются ими, коробки (например, картонные или пластиковые), контейнеры, картонные упаковки, пакеты (например, бумажные или пластиковые пакеты), пауч-пакеты и мешки. Листовка-вкладыш может быть физически прикреплена к внешней стороне первого контейнера с помощью ленты, клея, скоб или другим способом крепления, или она может находиться внутри второго контейнера без каких-либо физических средств крепления к первому контейнеру. В качестве альтернативы, листовка-вкладыш расположена снаружи второго контейнера. При расположении снаружи второго контейнера, является предпочтительным, чтобы листовка-вкладыш была физически прикреплена с помощью ленты, клея, скоб или другим способом крепления. Альтернативно, она может примыкать или касаться внешней стороны второго контейнера без физического прикрепления.

Листовка-вкладыш в упаковку представляет собой этикетку, бирку, маркер и т. д., на которой указана информация, относящаяся к фармацевтической композиции, расположенной внутри первого контейнера. Указанная информация обычно будет определяться агентством по регулированию, контролирующим область, в которой должен продаваться товар (например, Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США). Предпочтительно, на листовке-вкладыше конкретно указаны показания, для которых была одобрена фармацевтическая композиция. Листовка-вкладыш может быть изготовлена из любого материала, на котором человек может прочитать информацию, содержащуюся в ней или на ней. Предпочтительно, листовка-вкладыш представляет собой пригодный для печати материал (например, бумагу, пластик, картон, фольгу, бумагу или пластик с клейкой подложкой и т. д.), на котором была сформирована желаемая информация (например, напечатана или нанесена).

### III. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Во всем описании и прилагаемой формуле изобретения данная химическая формула или название должна охватывать все стерео- и оптические изомеры и их рацематы, если такие изомеры существуют. Если не указано иное, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы входят в объем изобретения. Многие геометрические изомеры С=C двойных связей, С=N двойных связей, кольцевых систем и тому подобного также могут присутствовать в данных соединениях, и все такие стабильные изомеры рассматриваются в настоящем изобретении. *Цис*- и *транс*- (или *E*- и *Z*-) геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм. Настоящие соединения могут быть выделены в оптически активных или рацемических 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 промежуточных соединений, получаемых в них, считаются частью настоящего изобретения. Когда получают энантиомерные или диастереомерные продукты, они могут быть разделены общепринятыми методами, например, хроматографией или фракционной кристаллизацией. В зависимости от условий процесса конечные продукты по настоящему изобретению получают либо в свободной (нейтральной) форме, либо в форме соли. Как свободная форма, так и соли этих конечных продуктов входят в объем изобретения. При желании одна форма соединения может быть преобразована в другую форму. Свободное основание или кислота могут быть преобразованы в соль; соль может быть преобразована в свободное соединение или другую соль; смесь изомерных соединений по настоящему изобретению может быть разделена на отдельные изомеры. Соединения по настоящему изобретению, их свободная форма и соли могут существовать во множественных таутомерных формах, в которых атомы водорода перемещаются в другие части молекул, и химические связи между атомами молекул, следовательно, перегруппировываются. Следует понимать, что все таутомерные формы, поскольку они могут существовать, включены в изобретение. Используемый здесь термин «соединение по изобретению» или «соединения по изобретению» означает одно или более соединений, охватываемых любой из Формул (I), (IIa) и (IIb), или их стереоизомеры, таутомеры или фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

В контексте данного документа термин «алкил» или «алкилен» предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп как с разветвленной, так и с прямой цепью, содержащих определенное число атомов углерода. В то время как термин

«алкил» обозначает одновалентный насыщенный алифатический радикал (такой как этил), «алкилен» обозначает двухвалентный насыщенный алифатический радикал (такой как этилен). Например, «от C<sub>1</sub> до 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. «от C<sub>1</sub> до C<sub>10</sub> алкилен» или «C<sub>1-10</sub> алкилен» 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> алкиленовых групп. Кроме того, например, «от C<sub>1</sub> до C<sub>6</sub> алкил» или «C<sub>1-6</sub> алкил» обозначает алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода; и «от C<sub>1</sub> до C<sub>6</sub> алкилен» или «C<sub>1-6</sub> алкилен» обозначает алкилен, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. Алкильная группа может быть незамещенной или замещенной, по меньшей мере, одним водородом, замещенным другой химической группой. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил (Me), этил (Et), пропил (например, н-пропил и изопропил), бутил (например, н-бутил, изобутил, трет-бутил) и пентил (например, н-пентил, изопентил, неопентил). Когда используется "C<sub>0</sub> алкил" или "C<sub>0</sub> алкилен", он предназначен для обозначения прямой связи. Если не указано иное, термин «низший алкил», используемый здесь один или как часть другой группы, включает углеводороды как с прямой, так и с разветвленной цепью, содержащие от 1 до 8 атомов углерода, и термины «алкил» и «алк», используемые в данном документе отдельно или как часть 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, где один или более атомов углерода замещены гетероатомом, таким как O, N или S. Например, если атом углерода алкильной группы, который присоединен к исходной молекуле, замещен гетероатомом (например, O, N или S), полученные гетероалкильные группы представляют собой, соответственно, алкоксигруппу (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, замещен гетероатомом (например, O, N или S), то полученные в результате гетероалкильные группы представляют собой, соответственно, 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 тиоалкиловый эфир (например, -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>). Если концевой атом углерода алкильной группы заменен гетероатомом (например, O, N или S), то полученные в результате гетероалкильные группы

представляют собой, соответственно, гидроксильную группу (например,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ ), аминоалкильную группу (например,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ) или алкилтиоловую 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, содержащую от 1 до 6 атомов углерода.

Термин «алкенил» или «алкенилен» предназначен для включения углеводородных цепей либо с прямой, либо с разветвленной конфигурацией, имеющих определенное количество атомов углерода и одну или более, предпочтительно, одну-две, углерод-углеродные двойные связи, которые могут встречаться в любой стабильной точке вдоль цепи. В то время как «алкенил» обозначает одновалентный радикал, «алкенилен» обозначает двухвалентный радикал. Например, «от  $\text{C}_2$  до  $\text{C}_6$  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 либо с прямой, либо с разветвленной конфигурацией, имеющих одну или более, предпочтительно, от одной до трех, углерод-углеродных тройных связей, которые могут встречаться в любой стабильной точке вдоль цепи. В то время как термин «алкинил» обозначает одновалентный радикал, «алкинилен» обозначает двухвалентный радикал. Например, «от  $\text{C}_2$  до  $\text{C}_6$  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, пропирил, бутирил, пентинил и гексинил.

Используемый здесь 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 концевым или  $\text{sp}^3$ -атомом углерода, замещен арильным, гетероарильным, карбоциклильным или гетероциклильным радикалом, 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.

Используемый здесь термин «бензил» относится к метильной группе, в которой один из

атомов водорода замещен 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 «от  $\text{C}_1$  до  $\text{C}_6$  алкокси» или « $\text{C}_{1-6}$  алкокси» (или алкилокси) предназначен для включения  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$  и  $\text{C}_6$  алкоксигрупп. Примеры 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 собой 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 часть другой группы, относится к алкилу, связанному с карбонильной группой. Например, алкилкарбонил может быть представлен алкил-C(O)-. Термин «от  $\text{C}_1$  до  $\text{C}_6$  алкилкарбонил» (или алкилкарбонил) предназначен для включения  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$  и  $\text{C}_6$  алкил-C(O)- групп.

Термин «алкилсульфонил» или «сульфонамид», используемый в данном документе отдельно или как часть другой группы, относится к алкилу или аминогруппе, связанной с сульфонильной группой. Например, алкилсульфонил может быть представлен  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ , тогда как сульфонамид может быть представлен  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ .  $\text{R}'$  представляет собой от  $\text{C}_1$  до  $\text{C}_6$  алкил; и  $\text{R}^c$  и  $\text{R}^d$  являются такими, как определено ниже для «амино».

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

Термин «амидо», используемый в настоящем документе отдельно или как часть другой группы, относится к аминогруппе, связанной с карбонильной группой. Например, амидо может быть представлен  $\text{N}(\text{R}^c\text{R}^d)\text{-C}(\text{O})\text{-}$ , и  $\text{R}^c$  и  $\text{R}^d$  являются такими, как определено ниже для «амино».

Термин «амино» определен как  $-\text{NR}^{c1}\text{R}^{c2}$ , где  $\text{R}^{c1}$  и  $\text{R}^{c2}$  независимо представляют собой H или  $\text{C}_{1-6}$  алкил; или, в качестве альтернативы,  $\text{R}^{c1}$  и  $\text{R}^{c2}$ , взятые вместе с атомами, к которым

они присоединены, образуют 3-8-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одной или более группами, выбранными из галогена, циано, гидроксила, амина, оксо, C<sub>1-6</sub> алкила, алкокси и аминоалкила. Когда R<sup>c1</sup> или R<sup>c2</sup> (или оба из них) представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил, аминогруппу также можно обозначить как алкиламино. Примеры алкиламиногруппы включают, без ограничения, -NH<sub>2</sub>, метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино и тому подобное.

Термин «аминоалкил» относится к алкильной группе, в которой один из атомов водорода замещен аминогруппой. Например, аминоалкил может быть представлен N(R<sup>c1</sup>R<sup>c2</sup>)-алкиленом. Термин "от C<sub>1</sub> до C<sub>6</sub>" или "C<sub>1-6</sub> аминоалкил" (или аминоалкил) 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> аминоалкильных групп.

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

Термин «галоалкил» предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп как с разветвленной, так и с прямой цепью, имеющих определенное число атомов углерода, замещенных одним или более галогенами. «От C<sub>1</sub> до C<sub>6</sub> галоалкил» или «C<sub>1-6</sub> галоалкил» (или галоалкил) 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> галоалкильных групп. Примеры галоалкила включают, но не ограничиваются ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил, пентахлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, гептафторпропил и гептахлорпропил. Примеры галоалкила также включают «фторалкил», который предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп как с разветвленной, так и с прямой цепью, имеющих определенное число атомов углерода, замещенных 1 или более атомами фтора. Используемый здесь термин «полигалоалкил» относится к «алкильной» группе, как определено выше, которая включает от 2 до 9, предпочтительно, от 2 до 5, галогеновых заместителей, таких как F или Cl, предпочтительно, F, таких как полифторалкил, например, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> или CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>.

"Галоалкокси" или "галоалкилокси" представляет собой галоалкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенных через кислородный мостик. Например, "от C<sub>1</sub> до C<sub>6</sub> галоалкокси" или "C<sub>1-6</sub> галоалкокси" 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> галоалкоксигруппы. Примеры галоалкокси включают, но не ограничиваются ими, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси и пентафторэтокси. Другие примеры галоалкокси также включают «фторалкокси», который представляет собой фторалкильную группу, как определено выше, с указанным числом



атомов углерода, присоединенных через кислородный мостик. Подобным образом, «галоалкилтио» или «тиогалоалкокси» представляет собой галоалкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенных через серный мостик; например, трифторметил-S- и пентафторэтил-S-. Используемый здесь термин «полигалоалкилокси» 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,  $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$  или  $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ .

Термин «гидроксиалкил» предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп как с разветвленной, так и с прямой цепью, имеющих определенное число атомов углерода, замещенных одним или более гидроксильными (ОН). Термин "от C<sub>1</sub> до C<sub>6</sub> гидроксиалкил" (или гидроксиалкил) 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> гидроксиалкильных групп.

Термин «циклоалкил» относится к циклизированным алкильным группам, включая моно-, би- или полициклические кольцевые системы. Термин "от C<sub>3</sub> до C<sub>7</sub> циклоалкил" или "C<sub>3-7</sub> циклоалкил" предназначен для включения C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub> и C<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».

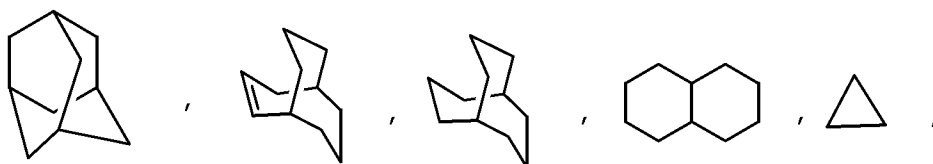
Термин «циклогетероалкил» относится к циклизированным гетероалкильным группам, включая моно-, би- или полициклические кольцевые системы. Термин "от C<sub>3</sub> до C<sub>7</sub> циклогетероалкил" или "C<sub>3-7</sub> циклогетероалкил" предназначен для включения C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub> и C<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 пиазинилметил, включены в определение «циклогетероалкил».

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

Используемый здесь термин «карбоцикл», «карбоциклил» или «карбоциклический» предназначен для обозначения любого стабильного 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членного

моноциклического или 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12- или 13-членного полициклического (включая бициклическое или трициклическое) углеводородного кольца, любое из которых может быть насыщенным или частично ненасыщенным. То есть, термин «карбоцикл», «карбоциклил» или «карбоциклический» включает, без ограничения, циклоалкил и циклоалкенил. Примеры таких карбоциклов включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогептенил, циклогептил, адамантил, циклооктил, циклооктенил, циклооктаденил, [3.3.0]бициклооктан, [4.3.0]бициклононан, [4.4.0]бициклодекан (декалин), [2.2.2]бициклооктан, флуоренил, инданил, адамантил и тетрагидронафтил (тетралин). Как показано выше, мостиковые кольца также включены в определение карбоцикла (например, [2.2.2]бициклооктан). Предпочтительными карбоциклами, если не указано иное, являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, инданил и тетрагидронафтил. Мостиковое кольцо возникает, когда один или более, предпочтительно, от одного до трех, атомов углерода связывают два несмежных атома углерода. Предпочтительными мостиками являются один или два атома углерода. Отмечено, что мостик всегда превращает моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Когда кольцо является мостиковым, заместители, указанные для кольца, также могут присутствовать на мостике.

Кроме того, термин «карбоциклил», включая «циклоалкил» и «циклоалкенил», используемый здесь отдельно или как часть другой группы, включает насыщенные или частично ненасыщенные (содержащие 1 или 2 двойные связи) циклические углеводородные группы, содержащие от 1 до 3 колец, включая моноциклический алкил, бициклический алкил и трициклический алкил, содержащий 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 кольцо, и который может быть конденсирован с 1 или 2 ароматическими кольцами, как описано для арила, которые включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклодецил и циклододецил, циклогексенил,



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

Используемый здесь термин «бициклический карбоцикл» или «бициклическая карбоциклическая группа» предназначен для обозначения стабильной 9- или 10-членной карбоциклической кольцевой системы, которая содержит два конденсированных кольца и состоит из атомов углерода. Из двух конденсированных колец одно кольцо представляет собой бензольное кольцо, конденсированное со вторым кольцом; и второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное углеродное кольцо, которое является насыщенным или частично ненасыщенным. Бициклическая карбоциклическая группа может быть присоединена к своей боковой группе у любого атома углерода, что приводит к стабильной структуре. Бициклическая карбоциклическая группа, описанная здесь, может быть замещена на любом атоме углерода, если полученное соединение является стабильным. Примерами бициклической карбоциклической группы являются, но не ограничиваются ими, 1,2-дигидронафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил и инданол.

В контексте данного документа термин «арил», используемый здесь один или как часть 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» могут быть незамещенными или замещенными от 1 до 5 группами, предпочтительно, от 1 до 3 группами, выбранными из -OH, -OCH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)H, -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 здесь термин «гетероцикл», «гетероциклил» или «гетероциклическая группа» предназначен для обозначения стабильного 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членного моноциклического или 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- или 14-членного полициклического (включая бициклическое и трициклическое) гетероциклического кольца, 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 включая любую полициклическую группу, в которой любое из указанных выше гетероциклических колец конденсировано 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 окислены (то есть,  $N \rightarrow O$  и  $S(O)_p$ , где  $p$  равно 0, 1 или 2). Атом азота может быть замещенным или незамещенным (то есть,  $N$  или  $NR$ , где  $R$  представляет собой  $H$  или другой заместитель, если он определен). Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к его боковой группе при любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит к стабильной структуре. Гетероциклические кольца, описанные здесь, могут быть замещены на атоме углерода или на атоме азота, если полученное соединение является стабильным. Азот в гетероцикле необязательно может быть кватернизован. Является предпочтительным, когда общее количество атомов  $S$  и  $O$  в гетероцикле превышает 1, тогда эти гетероатомы не являются смежными друг с другом. Предпочтительно, чтобы общее количество атомов  $S$  и  $O$  в гетероцикле составляло не более 1. Примеры гетероциклилов включают, без ограничения, азетидинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, пиперонил, пиранил, морфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, дигидрофуоро[2,3-*b*]тетрагидрофуран.

Используемый здесь термин «бициклический гетероцикл» или «бициклическая гетероциклическая группа» предназначен для обозначения стабильной 9- или 10-членной гетероциклической кольцевой системы, 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 из которых конденсировано с второе кольцо. 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 является карбоциклом).

Бициклическая гетероциклическая группа может быть присоединена к своей боковой группе на любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит к стабильной структуре. Бициклическая гетероциклическая группа, описанная в настоящем документе, может быть замещена атомом углерода или атомом азота, если полученное соединение является стабильным. Является предпочтительным, когда общее количество атомов  $S$  и  $O$  в гетероцикле превышает 1, тогда эти гетероатомы не являются смежными друг с другом.

Предпочтительно, чтобы общее количество атомов S и O в гетероцикле составляло не более 1. Примерами бициклической гетероциклической группы являются, 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-тетрагидрохиназолинил.

Мостиковые кольца также включены в определение гетероцикла. Кольцо с мостиками возникает, когда один или более, предпочтительно, от одного до трех атомов (то есть, C, O, N или S) связывают два несмежных атома углерода или азота. Примеры мостиковых колец включают, но не ограничиваются ими, один атом углерода, два атома углерода, один атом азота, два атома азота и группу углерод-азот. Отмечено, что мостик всегда превращает моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Когда кольцо является мостиковым, заместители, указанные для кольца, также могут присутствовать на мостике.

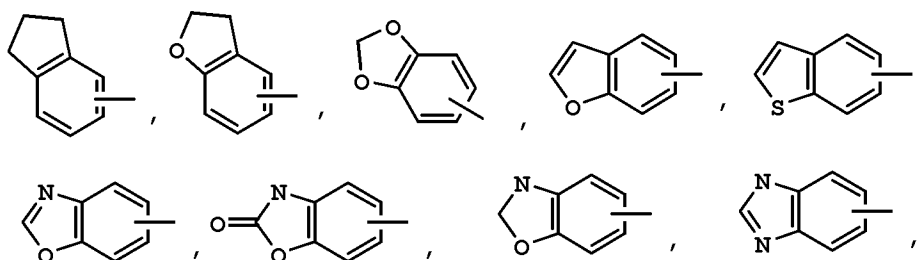
Используемый здесь термин «гетероарил» предназначен для обозначения стабильных моноциклических и полициклических (включая бициклические и трициклические) ароматических углеводородов, которые включают, по меньшей мере, один гетероатомный кольцевой член, такой как сера, кислород или азот. Гетероарильные группы включают, без ограничения, пиридилил, пиримидинил, пиразинил, 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 он определен). Гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены (то есть, N→O и S(O)<sub>p</sub>, где p равно 0, 1 или 2).

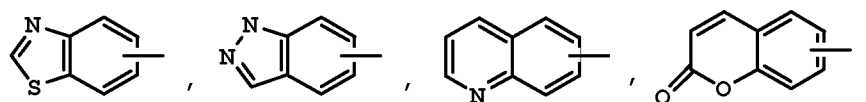
Примеры гетероарила включают, но не ограничиваются ими, акридинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2H,6H-1,5,2-дитиазинил, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, имидазолпиридинил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изатиноил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изотиазолпиридинил, изоксазолил, изоксазолпиридинил,

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, пиазинил, пиазолидинил, пиазолинил, пиазолопиридинил, пиазолил, пиридазинил, пиридооксазолил, пиридоимидазолил, пиридотиазолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2-пирролидонил, 2Н-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4Н-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетразолил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, 6Н-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиазолопиридинил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил.

Примеры 5-10-членного гетероарила включают, но не ограничиваются ими, пиридинил, фуранил, тиенил, пиазолил, имидазолил, имидазолидинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тиадиазинил, тиадиазолил, тиазолил, триазинил, триазолил, бензимидазолил, 1Н-индазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензтетразолил, бензотриазолил, бензизоксазолил, бензоксазолил, оксиндолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензизотиазолил, изатиноил, изохинолинил, октагидроизохинолинил, изоксазолониридинил, хиназолинил, хинолинил, изотиазолопиридинил, тиазолопиридинил, оксазолониридинил, имидазолопиридинил и пиазолопиридинил. Примеры 5-6-членных гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, пиридинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиазолил, пиазинил, имидазолил, имидазолидинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, 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), например,





и может быть необязательно замещен через доступные атомы углерода 1, 2 или 3 группами, выбранными из водорода, галогена, галоалкила, алкила, галоалкила, алкокси, галоалкокси, алкенила, трифторметила, трифторметокси, алкинила, циклоалкилалкила, циклогетероалкила, циклогетероалкилалкила, арила, гетероарила, арилалкила, арилокси, арилоксиалкила, арилалкокси, алкоксикарбонила, арилкарбонила, арилалкенила, аминокарбониларила, арилтио, арилсульфинила, арилазо, гетероарилалкила, гетероарилалкенила, гетероарилгетероарила, гетероарилокси, гидрокси, нитро, циано, тиола, алкилтио, арилтио, гетероарилтио, арилтиоалкила, алкоксиарилтио, алкилкарбонила, арилкарбонила, алкиламинокарбонила, ариламинокарбонила, алкоксикарбонила, аминокарбонила, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкилкарбониламино, арилкарбониламино, арилсульфинила, арилсульфинилалкила, арилсульфониламино и арилсульфонаминокарбонила и/или любого из алкильных заместителей, изложенных в данном документе.

Когда любой из терминов алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил используется в качестве части другой группы, число атомов углерода и кольцевых членов является таким же, как число тех, которые определены в самих терминах. Например, алкокси, галоалкокси, алкиламино, галоалкил, гидроксилалкил, аминалкил, галоалкокси, алкоксиалкокси, галоалкиламино, алкоксиалкиламино, галоалкоксиалкиламино, алкилтио и тому подобное каждый независимо содержит число атомов углерода, которые являются такими же, как определено для термина «алкил», такие как 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, гетероциклокси, циклоалкиламино, гетероциклоламино, алкиламино, ариламино, арилокси, алкилокси, гетероарилокси, гетероарилалкилокси и тому подобное, каждый независимо содержит кольцевые члены, которые являются такими, как определено для терминов «циклоалкил», «гетероцикл», «арил» и «гетероарил», таких как 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 условным обозначением, применяемым в данной области техники, связь, указывающая на жирную линию, такая 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 условным обозначением, применяемым в данной области, волнистая или

изогнутая связь в структурной формуле, такой как  $X' \overset{Z'}{\curvearrowright} Y'$ , используется для обозначения стереогенного центра атома углерода, к которому присоединены  $X'$ ,  $Y'$  и  $Z'$ , и предназначена для отображения обоих энантиомеров в одной фигуре. То есть, структурная формула с такой волнистой связью обозначает каждый из энантиомеров в отдельности,

такой как  $X' \overset{Z'}{\curvearrowright} Y'$  или  $X' \overset{Z'}{\curvearrowleft} Y'$ , а также их рацемическую смесь. Когда волнистая или изогнутая связь присоединена к двойной связи (такой как  $C=C$  или  $C=N$ ), она включает *цис*- или *транс*- (или *E*- и *Z*-) геометрические изомеры или их смесь.

Здесь подразумевается, что если карбоциклический или гетероциклический фрагмент может быть связан или иным образом присоединен к обозначенному фрагменту через различные атомы кольца без обозначения конкретной точки присоединения, то подразумеваются все возможные точки, будь то через атом углерода или, например, трехвалентный атом азота. Например, термин «пиридинил» или «пиридил» обозначает 2-, 3- или 4-пиридинил, термин «тиенил» обозначает 2- или 3-тиенил, и так далее.

Когда показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, тогда такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Когда заместитель указан без указания атома, в котором такой заместитель связан с остальной частью соединения данной формулы, тогда такой заместитель может быть связан через любой атом в таком заместителе. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

Специалист в данной области 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 полезное соединение, которое может быть составлено в приемлемо стабильную фармацевтическую композицию. Соединения по настоящему изобретению, которые обладают такой стабильностью, рассматриваются как попадающие в объем настоящего изобретения.

Термин «противоион» используется для обозначения отрицательно заряженных частиц, таких как хлорид, бромид, гидроксид, ацетат и сульфат. Термин «ион металла» относится к ионам щелочных металлов, таких как натрий, калий или литий, и ионам щелочноземельных металлов, таких как магний и кальций, а также цинк и алюминий.

Как указано в настоящем документе, термин «замещенный» означает, что, по меньшей мере, один атом водорода (присоединенный к атому углерода или гетероатому) замещен неводородной группой, при условии, что нормальные валентности сохраняются и что



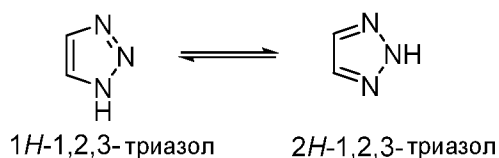
замещение приводит к стабильному соединению. Когда заместителем является оксо (то есть, =O), тогда два атома водорода на атоме замещены. Оксо-заместители не присутствуют в ароматических фрагментах. Когда говорят, что кольцевая система (например, карбоциклическая или гетероциклическая) замещена карбонильной группой или двойной связью, подразумевается, что карбонильная группа или двойная связь должны быть частью (то есть, внутри) кольца. Кольцевые двойные связи, как используется здесь, 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, обозначает алкил, циклоалкил, гетероалкил, циклогетероалкил, алкилен, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, карбоциклил и гетероциклил, соответственно, в котором один или более атомов водорода, которые присоединены либо к углероду, либо к гетероатому, каждый независимо замещен одним или более неводородным заместителем(ями).

В тех случаях, когда в соединениях по настоящему изобретению присутствуют атомы азота (например, амины), они могут быть преобразованы в N-оксиды путем обработки окислителем (например, mCPBA и/или пероксидами водорода) с получением других соединений по настоящему изобретению. Таким образом, считается, что показанные и заявленные атомы азота охватывают как показанный атом азота, так и его N-оксидное (N→O) производное.

Когда какая-либо переменная встречается более одного раза в любом компоненте или формуле соединения, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Так, например, если показано, что группа замещена 0, 1, 2 или 3 R группами, тогда указанная группа будет незамещенной, когда она замещена 0 R группой или будет замещена до трех R группами, и в каждом случае R выбирается независимо от определения R.

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

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



Таким образом, это раскрытие предназначено для охвата всех возможных таутомеров, даже когда на структуре изображен только один из них.

Фраза «фармацевтически приемлемый» используется здесь для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках здравого медицинского суждения пригодны для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа и/или других проблем или осложнений, соразмерных 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 здесь 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 основной или кислотный фрагмент, общепринятыми химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены путем взаимодействия форм этих соединений в виде свободной кислоты или основания со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде, или в органическом растворителе, или в их смеси; обычно предпочтительными являются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечни подходящих солей можно найти в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), раскрытие которого включено в настоящее описание посредством ссылки.

Если соединения по настоящему изобретению имеют, например, по меньшей мере, один основной центр, они могут образовывать соли присоединения кислоты. 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 1-4 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, молочная, яблочная, винная или лимонная кислота, такими как аминокислоты (например, аспарагиновая или глутаминовая кислота или лизин или аргинин), или бензойная кислота, или с органическими сульфокислотами, 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-толуолсульфовая кислота. Соответствующие соли присоединения кислоты также могут быть образованы, обладая, если желательно, 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.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут иметь пролекарственные формы. Любое соединение, которое будет преобразовано *in vivo* для создания биоактивного агента, является пролекарством в пределах объема и сущности изобретения. Используемый здесь 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 вводят перорально, поскольку во многих случаях гидролиз происходит главным образом под влиянием пищеварительных ферментов. Парентеральное введение может использоваться, когда сложный эфир сам по себе является активным, 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 от C<sub>1</sub> до C<sub>6</sub> алкил, от C<sub>1</sub> до C<sub>6</sub> алкилбензил, 4-метоксибензил, инданил, фталил, метоксиметил, C<sub>1-6</sub>-алканоилокси-C<sub>1-6</sub>-алкил (например, ацетоксиметил, пивалоилоксиметил или пропионилоксиметил), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксикарбонилокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил (например, метоксикарбонилоксиметил или этоксикарбонилоксиметил, глицилоксиметил, фенилглицилоксиметил, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)-метил) и другие хорошо известные физиологически гидролизуемые сложные эфиры, используемые, например, в области пенициллина и цефалоспорина. Такие сложные эфиры могут быть получены общепринятыми способами, известными в данной области. «Пролекарственные сложные эфиры» могут быть получены путем взаимодействия фрагмента карбоновой кислоты соединений по настоящему изобретению либо с алкиловым, либо с ариловым спиртом, галогенидом или сульфонатом с использованием методик, известных специалистам в данной области. Кроме того, различные формы пролекарств хорошо известны в данной области. Для примеров таких производных пролекарств, см.:

Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985), и 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); и

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

Приготовление 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).

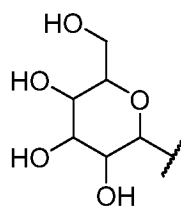
Предполагается, что настоящее изобретение включает все изотопы атомов, присутствующих в настоящих соединениях. Изотопы включают те атомы, которые имеют

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  $^{14}\text{C}$ . Изотопно-меченные соединения по изобретению, как правило, могут быть получены общепринятыми способами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными описанным здесь, с применением подходящего изотопно-меченного реагента вместо немеченного реагента, используемого в других случаях. Такие соединения имеют множество потенциальных применений, например, в качестве стандартов и реагентов при определении способности потенциального фармацевтического соединения связываться с целевыми белками или рецепторами, или для изображения соединений по настоящему изобретению, связанных с биологическими рецепторами *in vivo* или *in vitro*.

Термины «стабильное соединение» и «стабильная структура» предназначены для обозначения соединения, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдерживать выделение из реакционной смеси до необходимой степени чистоты и преобразование его в эффективный терапевтический агент. Предпочтительно, чтобы соединения по настоящему изобретению не содержали N-галоген, группу  $\text{S}(\text{O})_2\text{H}$  или  $\text{S}(\text{O})\text{H}$ .

Термин «сольват» обозначает физическую ассоциацию соединения по настоящему изобретению с одной или более молекулами растворителя, органического или неорганического. Эта физическая ассоциация включает водородную связь. Молекулы растворителя в сольвате могут присутствовать в регулярном расположении и/или неупорядоченном расположении. Сольват может содержать либо стехиометрическое, либо нестехиометрическое количество молекул растворителя. Термин «сольват» охватывает как жидкую фазу, так и выделяемые сольваты. Типичные сольваты включают, но не ограничиваются ими, гидраты, этанолаты, метанолаты и изопропанолаты. Способы сольватации обычно известны в данной области.

Термин «гликозил» обозначает одновалентный свободный радикал или фрагмент заместителя, полученный путем удаления гемиацетальной гидроксильной группы из циклической формы моносахарида и, в целом, низшего олигосахарида. В одном варианте осуществления гликозильная группа имеет следующую структуру:



## ОБОЗНАЧЕНИЯ

Сокращения, используемые в данном документе, определены следующим образом: «1 х» для однократно, «2 х» для дважды, «3 х» для трижды, «°C» для градусов Цельсия, «экв.» для эквивалента или эквивалентов, «г» для грамма или граммов, «мг» для миллиграмма или миллиграммов, «л» для литра или литров, «мл» для миллилитра или миллилитров, «мкл» для микролитра или микролитров, «н.» для нормальности, «М» 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, «atm» для атмосферы, «psi» для фунтов на квадратный дюйм, «конц.» для концентрации, «RCM» для реакции обмена метатезиса с замыканием цикла, «sat» или «sat'd» для насыщенности, «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 электрораспылительной ионизацией, «HR» для высокого разрешения, «HRMS» для масс-спектрометрии высокого разрешения, «ЖХ-МС» для жидкостной хроматомасс-спектрометрии, «ВЭЖХ» для жидкостной хроматографии высокого давления, «RP HPLC» для ВЭЖХ с обращенной фазой, «TLC» или «tlc» 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 уширенного, «Hz» для герц, и «α», «β», «R», «S», «E» и «Z» являются стереохимическими обозначениями, понятными специалисту в данной области.

Кроме того, следующие обозначения используются в Схемах, Примерах и в других местах данного 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 дикарбонат
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)фосфония гексафторфосфат
Реагент Берджесса	1-метокси-N-триэтиламмонисульфонил-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>	дейтерохлороформ
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
DEA	диэтиламин
DMP или периодинан Десса-Мартина	1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензойодоксол-3-(1H)-он
DIC или DIPCDI	диизопропилкарбодимид
DI EA, DIPEA или основание Хунига	диизопропилэтиламин
DMAP	4-диметиламинопиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
DMF	диметилформаид

DMSO	диметилсульфоксид
cDNA	комплементарная 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)родия (I) трифторметансульфонат
Et <sub>3</sub> N или TEA	триэтиламин
EtOAc	этилацетат
Et <sub>2</sub> O	диэтиловый эфир
EtOH	этанол
GMF	фильтр из стеклянного микроволокна
Grubbs II	(1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-2- имидазолидинилиден)дихлор (фенилметилен)(трициклогексилфосфин)рутений
HCl	соляная кислота
HATU	О-(7-азабензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилуроний гексафторфосфат
HEPES	4-(2-гидроксиэтил)пипераксин-1-этансульфоновая кислота
Hex	гексаны
HOBT или НОВТ	1-гидроксибензотриазол
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	пероксид водорода
IBX	2-иодоксибензойная кислота
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	серная кислота
Реагент Джонса	CrO <sub>3</sub> в водной H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , 2 М
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	карбонат калия
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	фосфат калия двухосновный
KOAc	ацетат калия
K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	фосфат калия
LAH	алюмогидрид лития
LG	уходящая группа



LiOH	гидроксид лития
MeOH	метанол
MgSO <sub>4</sub>	сульфат магния
MsCl	метансульфонилхлорид
MsOH или MSA	метилсульфоная 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(дибензилиденацетон)дипалладий (0)
Pd(OAc) <sub>2</sub>	ацетат палладия (II)
Pd/C	палладиевый катализатор на углеродном носителе
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 p-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> -бутиламмония йодид
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TMSCHN <sub>2</sub>	триметилсилилдиазометан
T3P	ангидрид пропанфосфоновой кислоты
TRIS	трис(гидроксиметил)аминометан
pTsOH	p-толуолсульфоновая кислота
TsCl	p-толуолсульфонил хлорид

#### IV. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ

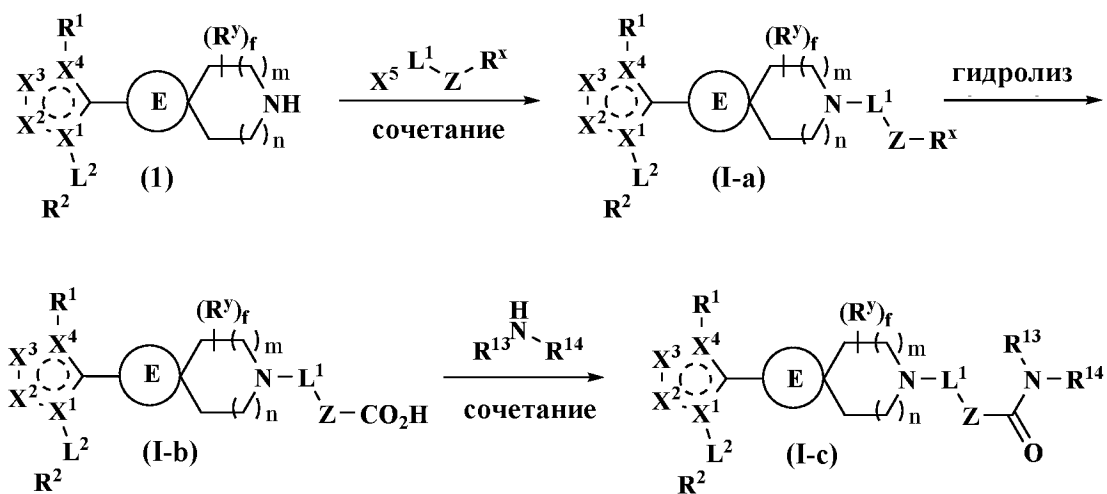
Соединения по настоящему изобретению могут быть получены с помощью ряда способов, хорошо известных специалисту в области органического синтеза, с использованием способов, описанных ниже, вместе с методиками синтеза, известными в области синтетической органической химии, или их вариантами, которые принимаются во внимание специалистами в данной области. Предпочтительные способы включают, но не ограничиваются ими, способы, которые описаны ниже. Все упомянутые здесь ссылки включены в данный документ посредством ссылки во всей их полноте. Реакции проводятся в растворителе или смеси растворителей, подходящих для используемых реагентов и материалов, и подходящих для соответствующих превращений. Специалистам в области органического синтеза будет понятно, что функциональность, присутствующая в молекуле, должна соответствовать предполагаемым превращениям. Иногда для этого потребуются решение изменить порядок стадий синтеза или выбрать одну конкретную схему процесса относительно другой, чтобы получить целевое соединение по изобретению. Ограничения для заместителей, которые совместимы с условиями реакции, будут очевидны для специалиста в данной области, и тогда необходимо использовать альтернативные способы. Также следует признать, что другим важным соображением при планировании любого пути синтеза в этой области является разумный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в этом изобретении. Особенно полезный перечень 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 этом разделе. Реакции проводят в растворителях, подходящих для реагентов и используемых материалов, и пригодных для осуществляемых превращений. Кроме того, при описании способов синтеза, представленных 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 этой реакции, что должно быть легко узнаваемо специалистом в данной области. Специалист в области органического синтеза понимает, что функциональность, присутствующая в различных частях указанной молекулы, должна быть совместима с предполагаемыми 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 должны быть использованы альтернативные способы. Особенно полезный перечень 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).

## ОБЩИЕ СХЕМЫ

Соединения по настоящему изобретению, представленные Формулой (I), Формулой (II), Формулой (III) или любыми их подгруппами или видами, могут быть получены в соответствии с общими способами, показанными на СХЕМАХ 1-13 ниже.

СХЕМА 1

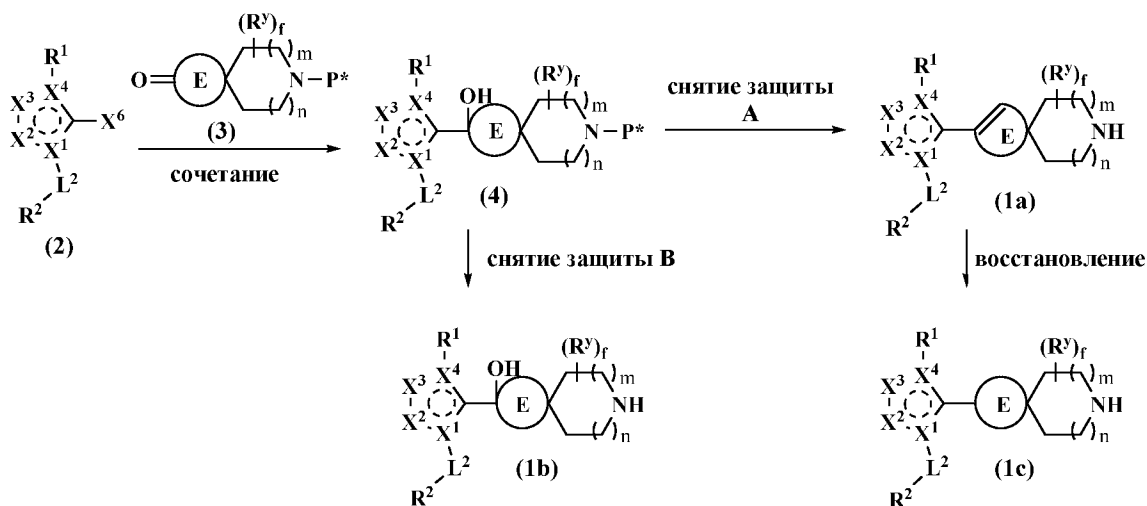


На Схеме 1 описан способ получения соединений Формулы I-a, I-b и I-c подгруппы Формулы I. Промежуточное соединение I может быть преобразовано в продукты I-a путем

связывания с  $X^5-L^1-Z-R^x$  ( $X^5$  представляет собой галоген, трифлат или другую подходящую уходящую группу, которые являются коммерчески доступными или легко получаемы способами, известными специалисту в данной области) в условиях, которые хорошо известны специалисту в данной области. В примерах, где  $L^1$  представляет собой ковалентную связь, продукты I-a могут быть получены с помощью различных реакций образования связи C-N между промежуточным соединением 1 и подходящим арилгалогенидом, трифлатом или его эквивалентом. Некоторые примеры включают, но не ограничиваются ими, катализируемую Pd реакцию Бухвальда-Хартвига, Cu-опосредованное сочетание Ульмана, Ni-опосредованное аминирование или нуклеофильное ароматическое замещение ( $S_NAr$ ). Альтернативно, катализируемое Cu связывание Чана-Эванса-Лама может применяться с партнером по связыванию бороновой кислотой или сложным эфиром. В каждом случае может потребоваться оптимизация таких переменных, как катализатор, лиганд, растворитель, основание, добавки и температура. В других примерах  $L^1$  представляет собой линкер, такой как, но не ограничиваясь этим, CO или  $SO_2$ . В таких примерах продукты I-a могут быть получены путем сочетания промежуточного соединения 1 с подходящей карбоновой кислотой 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 или без добавок, таких как НОВТ или DMAP, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, этилацетат, DMF или THF. В некоторых примерах хлориды карбоновых кислот или сульфонилхлориды могут взаимодействовать с промежуточным соединением 1 для получения I-a путем перемешивания в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, в присутствии основания, такого как триэтиламин или основание Хунига. В каждом случае конкретные используемые условия, включая температуру, могут потребовать оптимизации, которая будет очевидна для специалиста в данной области. Если I-a содержит сложный эфир или нитрил, оно может быть гидролизовано до соответствующей карбоновой кислоты I-b в условиях, таких как, без ограничения, обработка I-a 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 опосредованный кислотой гидролиз конкретных сложных эфиров, таких как *трет*-бутиловый эфир. Примеры I-c могут быть получены путем сочетания I-b с  $R^{13}-NH-R^{14}$  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 или без них, такими как НОВТ или DMAP, в подходящем

растворителе, таком как дихлорметан, этилацетат, DMF или THF. В каждом случае конкретные условия, используемые для получения I-с, включая температуру и концентрацию, могут потребовать оптимизации.

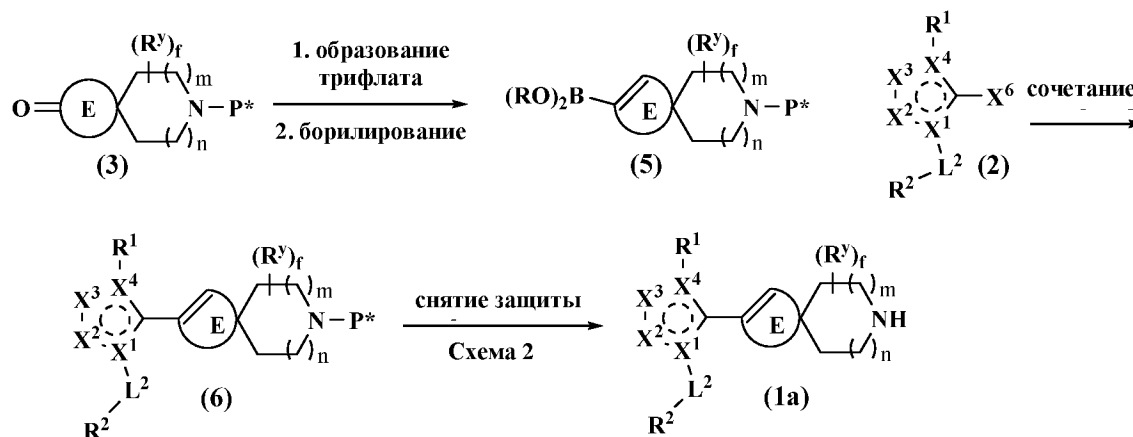
СХЕМА 2



На Схеме 2 описан способ получения промежуточных соединений 1a, 1b и 1с подгруппы промежуточного соединения 1. Связывание промежуточных соединений 2, где X<sup>6</sup> представляет собой Cl, Br или I, и кетонов 3 может быть осуществлено в различных условиях, таких как образование арила Гриньяра, ариллития, арилцинка или других типов арилметаллов 2 с последующим добавлением к кетону 3 с получением продуктов третичного спирта 4. Кетоны 3 являются коммерчески доступными или могут быть получены способами, которые хорошо известны специалисту в данной области. Если во время удаления аминозащитной группы используются подходящие кислотные условия (то есть, HCl, TFA), например, когда P\* = Boc, алкены 1a могут быть получены в качестве первичного изолята (удаление защиты A). В других случаях, когда P\* = Boc, гидроксил может быть сохранен для получения промежуточных соединений 1b, если используются разбавленные или слабокислые условия, такие как TFA в DCM (удаление защиты B). Кроме того, если P\* = Cbz, гидрирование, опосредованное палладиевым катализатором на углеродном носителе, может быть применено для удаления защитной группы без отщепления гидроксила с получением 1b (снятие защиты B). Промежуточные соединения 1a алкена могут быть восстановлены в таких условиях, как, но не ограничиваясь этим, избыток триэтилсилана, нагретого в TFA в качестве растворителя, с получением промежуточных соединений 1с. Если для совместимости функциональных групп требуются альтернативные защитные группы, то их можно удалить способами, известными специалисту в данной области. Дополнительные способы удаления защитных групп можно

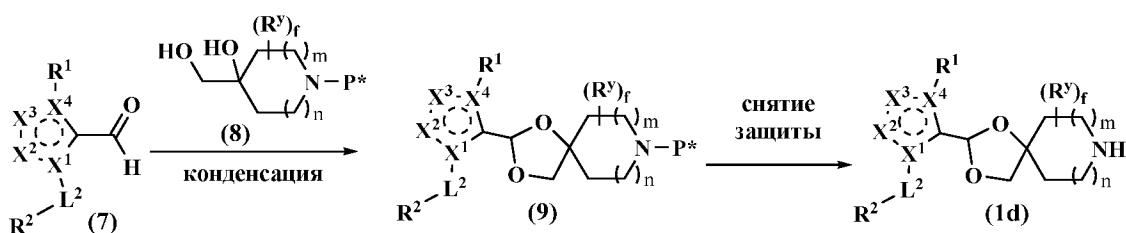
найти в Greene, T. and Wuts, P.G.M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 2006 и в ссылках в нем.

СХЕМА 3



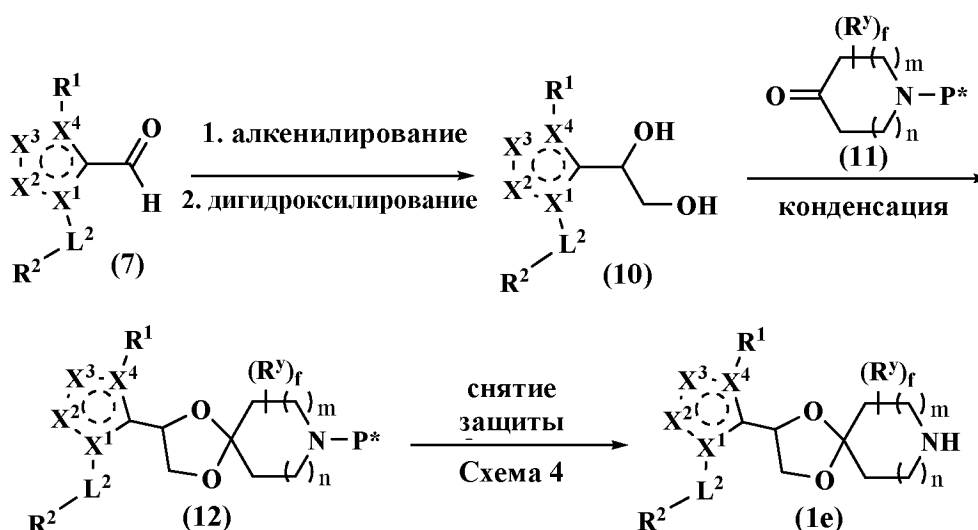
На Схеме 3 описан альтернативный способ синтеза промежуточного соединения 1a. Кетоны 3 могут быть преобразованы в соответствующую бороновую кислоту или сложный эфир в две стадии, состоящие из образования енолтрифлата и последующего борилирования по Мияура. Образование трифлата может быть осуществлено обработкой 3 основанием, таким как LiHMDS, при низкой температуре в THF с последующим добавлением реагента Комина или другого подходящего источника донора трифлата. Типичные условия для борилирования по Мияура включают, но не ограничиваются ими, нагревание промежуточного трифлата с бис(пинаколато)дибораном ( $B_2Pin_2$ ), ацетатом калия и палладиевым катализатором, таким как  $PdCl_2(dppf)_2$ , в подходящем растворителе, таком как THF или диоксан. Гетероарилгалогенидное промежуточное соединение 2 может подвергаться сочетанию Сузуки с бороновой кислотой или эфиром бороновой кислоты 5 с образованием алкена 6. Типичные условия сочетания Сузуки включают, но не ограничиваются этим, нагревание промежуточных соединений 2 и 5 вместе с палладиевым катализатором, лигандом и основанием при подходящей температуре в дезоксигенированном растворителе или смеси растворителей. Конкретные условия включают, но не ограничиваются ими,  $Pd(OAc)_2$ , DPEPhos,  $K_3PO_4$  в диоксане/воде при  $90^\circ C$ . В каждом случае конкретные условия, применяемые для получения 6, включая стехиометрию, источник палладия, лиганд, основание, растворитель, температуру и концентрацию, могут потребовать независимой оптимизации. Удаление защитной группы  $P^*$  может быть выполнено, как описано на Схеме 2, с получением промежуточного соединения 1a.

СХЕМА 4



На Схеме 4 описан способ получения промежуточного соединения 1d подгруппы промежуточного соединения 1. Промежуточное соединение 7 может подвергаться конденсации с диолом 8 (коммерчески доступным или легко полученным способами, известными специалисту в данной области) в условиях слабокислой дегидратации с получением ацетала 9. Условия для преобразования 7 в 9 включают, но не ограничиваются ими, кипячение с обратным холодильником 7 и 8 в растворителе, таком как толуол, в присутствии молекулярных сит 4Å и каталитического *p*-TSA. Удаление защитной группы P\* в случаях, когда P\* = Boc, разбавленные или слабокислые условия, такие как TFA в DCM, могут быть использованы для удерживания ацетала. Если для совместимости функциональных групп требуются альтернативные защитные группы, то их можно удалить способами, известными специалисту в данной области. 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 в ссылках в нем.

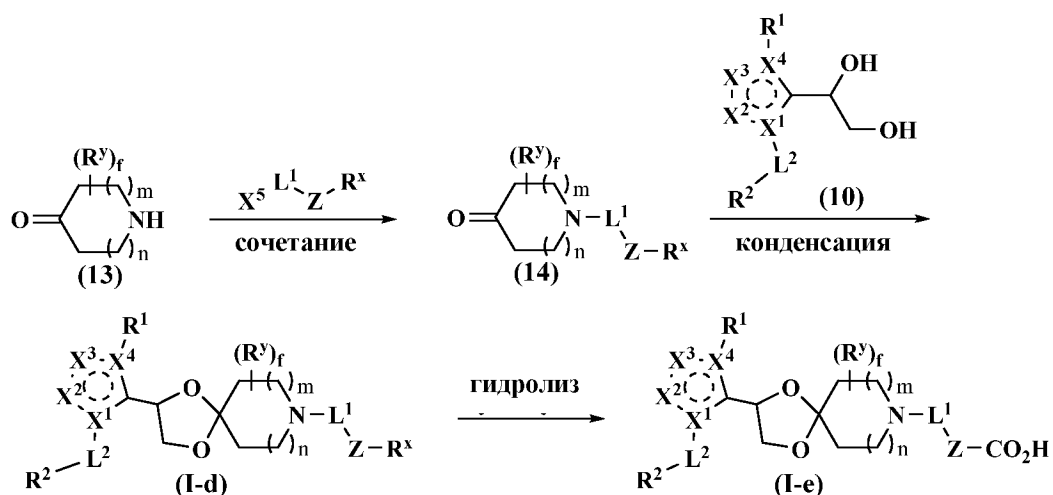
СХЕМА 5



На Схеме 5 описан способ получения промежуточного соединения 1e подгруппы промежуточного соединения 1. Промежуточный альдегид 7 может быть преобразован в диол 10 в две стадии, включающие алкилирование и дигидроксилирование. Стадия алкилирования может быть осуществлена с помощью реагента, такого как

метилтрифенилфосфоний бромид, и подходящего основания, такого как, но не ограничиваясь этим, KO<sup>t</sup>Bu или NaHMDS, в растворителе, таком как THF. Воздействием на полученный алкен условий, таких как, но не ограничиваясь ими, OsO<sub>4</sub> и NMO в подходящем растворителе, получают диол 10. Конденсацией 10 с кетоном 11 (коммерчески доступный или легко получаемый способами, известными специалисту в данной области), в таких условиях, как каталитический *p*-TSA в кипящем с обратным холодильником толуоле с осушителем, таким как молекулярные сита 4Å, получают кеталь 12. Удаление защитной группы P\* с получением промежуточного соединения 1e может быть выполнено, как описано на Схеме 4.

СХЕМА 6

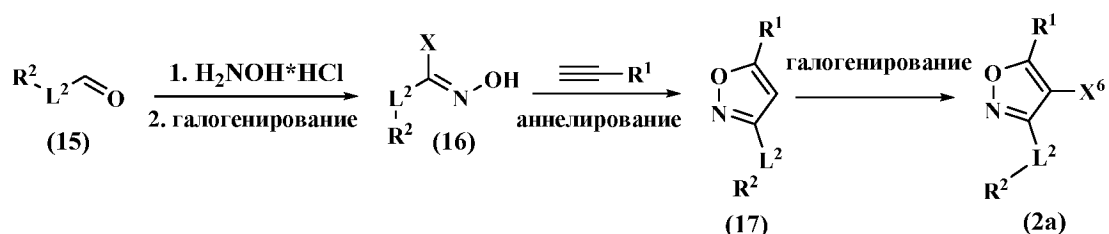


В качестве альтернативы, на Схеме 6 описан способ получения соединений I-d и I-e подгруппы Формулы I. Промежуточное соединение 14 может быть получено посредством различных реакций сочетания между аминокетоном 13 (коммерчески доступным или легко полученным способами, известными специалисту в данной области) и подходящим арилгалогенидом, трифлатом или эквивалентным X<sup>5</sup>-L<sup>1</sup>-Z-R<sup>x</sup>, где X<sup>5</sup> представляет собой галогенид или трифлат. Некоторые примеры таких реакций сочетания включают, но не ограничиваются ими, катализируемую Pd реакцию Бухвальда-Хартвига, Cu-опосредованное сочетание Ульмана, Ni-опосредованное аминирование или нуклеофильное ароматическое замещение (S<sub>N</sub>Ar) с получением промежуточного соединения 14. Последующей конденсацией между кетоном 14 и диолом 10 (Схема 5) в условиях, которые включают смешивание реагентов в присутствии кислотного катализатора, такого как *p*-TSA, в растворителе, таком как DCE, можно получить продукты I-d. Если продукты I-d содержат сложный эфир или нитрил, они могут быть гидролизованы до соответствующей карбоновой кислоты I-e в условиях, таких как, но не ограничиваясь ими, обработка I-d



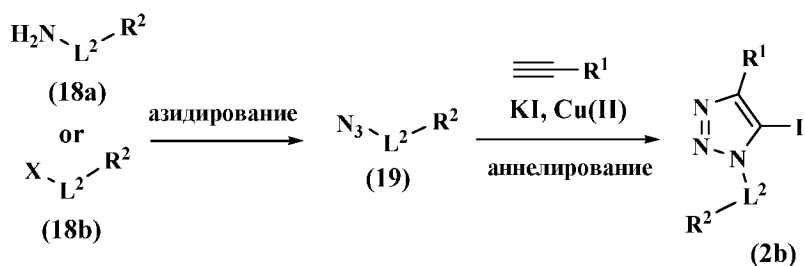
NaOH или LiOH в растворителях, состоящих из MeOH, THF и воды, при температуре, подходящей для проведения гидролиза. В некоторых случаях для получения I-е может потребоваться кислотнo-опосредованный гидролиз конкретных сложных эфиров, таких как *трет*-бутиловый эфир.

## СХЕМА 7

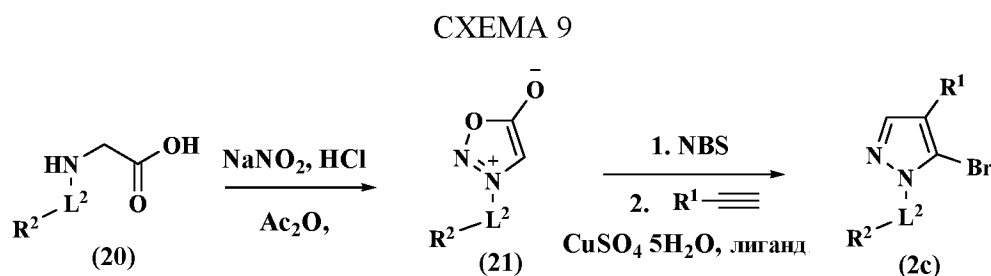


На Схеме 7 описан способ получения промежуточного соединения 2а подгруппы промежуточного соединения 2. Альдегиды 15 (коммерчески доступные или легко получаемые способами, известными специалисту в данной области) могут быть конденсированы с гидрохлоридом гидросиламина в различных условиях, включая, но не ограничиваясь ими, 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 в результате оксимины могут быть преобразованы в соответствующие гидросимоилгалогениды 16 путем галогенирования реагентами, такими как, но не ограничиваясь ими, NCS или NBS в подходящем растворителе, таком как DMF. Гидросимоилгалогениды 16 подвергают аннелированию с концевыми алкинами (коммерчески доступными или легко полученными специалистом в данной области) в таких условиях, как, но не ограничиваясь ими, триэтиламин в дихлорметане при комнатной температуре, с получением 3,5-замещенных изоксазолов 17. Позиция 4 изоксазола может быть галогенирована реагентами, такими как, но не ограничиваясь ими, NBS или NCS в подходящем растворителе, таком как DMF, с получением 3,4,5-замещенных промежуточных соединений изоксазола 2а.

## СХЕМА 8

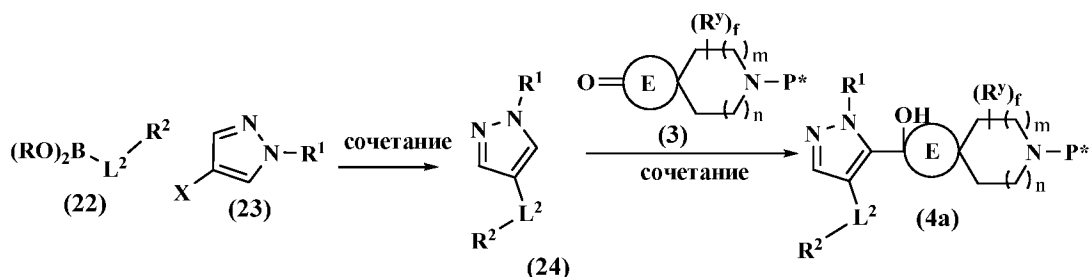


На Схеме 8 описан способ получения промежуточного соединения 2b подгруппы промежуточного соединения 2. Синтез может начинаться с азидирования амина 18a (коммерчески доступного или легко получаемого способами, известными специалисту в данной области) в условиях, таких как, но не ограничиваясь ими, обработка нитритом натрия в кислой среде (H<sub>2</sub>O/TFA) с последующим добавлением азидата натрия в подходящем растворителе при подходящей температуре с получением азидата 19. В качестве альтернативы, азид 19 может быть получен путем реакции галогенида 18b (коммерчески доступного или легко получаемого способами, известными специалисту в данной области) с солью азидата, такой как азидат натрия, в смеси DMSO/вода при подходящей температуре. Полученный в результате азид 19 может быть аннелирован с помощью коммерчески доступного концевой алкина с получением промежуточного йодотриазола 2b в таких условиях, как, но не ограничиваясь ими, перхлорат меди (II), йодид калия и DBU в THF при комнатной температуре.



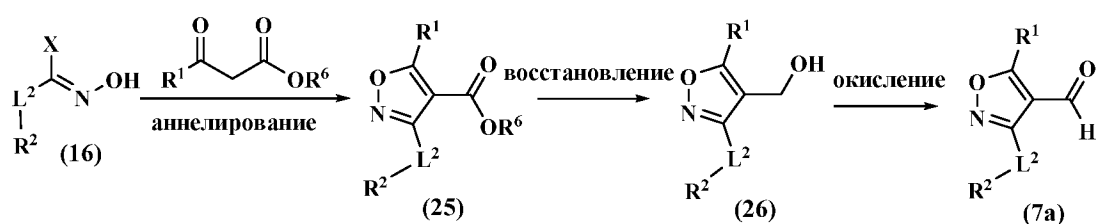
На Схеме 9 описан способ получения промежуточного соединения 2c подгруппы промежуточного соединения 2. Коммерчески доступные или легко получаемые N-замещенные глицины 20 дают сидноны 21 при обработке нитритом натрия, HCl и уксусным ангидридом в условиях, которые можно найти в Fang, Y.; Wu, C.; Larock, R. C.; Shi, F. *J. Org. Chem.* 2011, 76, 8840. Сидноны 21 могут быть преобразованы в промежуточные соединения пиразола 2c путем двухстадийного процесса, включающего бромирование с помощью NBS с последующим циклоприсоединением, катализируемым медью, алкина, как описано в Decuypere, E.; Specklin, S.; Gabillet, S.; Audisio, D.; Liu, H.; Plougastel, L.; Kolodych S.; Taran, F. *Org. Lett.* 2015, 17, 362.

## СХЕМА 10



На Схеме 10 описан способ получения промежуточного соединения 4а подгруппы промежуточного соединения 4. Подходящим образом замещенная бороновая кислота или сложный эфир 22 (коммерчески доступные или легко получаемые способами, известными специалисту в данной области) и пиразол 23, содержащий соответственно реакционноспособный галоген или эквивалент X (коммерчески доступный или легко получаемый способами, известными специалисту в данной области) могут быть присоединены путем катализируемой Pd реакции Сузуки с получением промежуточного соединения 24. Типичные условия для сочетания Сузуки включают, но не ограничиваются ими, нагревание реагентов 22 и 23 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/воде при 120°C. В каждом случае конкретные условия, применяемые для получения 24, включая стехиометрию, источник палладия, лиганд, основание, растворитель, температуру и концентрацию, могут потребовать независимой оптимизации. Партнеры при связывании 22 и 23 либо коммерчески доступны, либо могут быть легко получены способами, известными специалисту в данной области. Промежуточное соединение 24 может быть депротонировано в положении 5 пиразола с помощью достаточно сильного основания, такого как, но не ограничиваясь ими, *n*-BuLi или LDA в подходящем растворителе, таком как THF или Et<sub>2</sub>O. Полученный в результате анион от депротонирования 24 может быть захвачен *in situ* кетоном 3 с получением промежуточного соединения 2а.

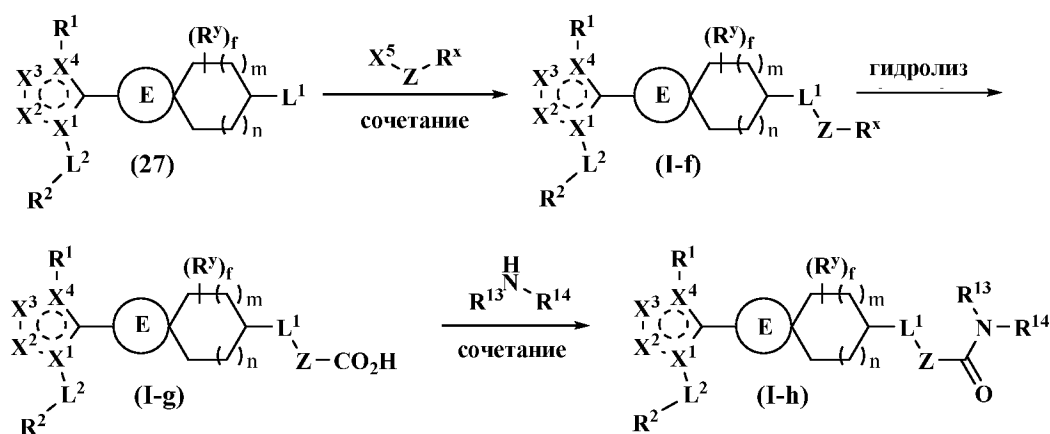
СХЕМА 11



На Схеме 11 описан способ получения промежуточного соединения 7а подгруппы промежуточного соединения 7. Гидроксимоилгалогениды 16 (получение описано на Схеме

б) могут быть подвергнуты взаимодействию с  $\beta$ -кетозэфирами (коммерчески доступными или легко полученными способами, известными специалисту в данной области) в присутствии триэтиламина или другого подходящего основания в растворителе, таком как, но не ограничиваясь им, DCM, с получением 3,4,5-замещенных сложных эфиров изоксазола 25. Восстановление сложного эфира может быть выполнено с помощью ряда реагентов, включая, но не ограничиваясь ими,  $\text{LiAlH}_4$ , DIBAL-H или  $\text{LiBH}_4$  в соответствующем растворителе. Полученный в результате гидроксил изоксазола 26 может быть преобразован в промежуточные соединения альдегида 7а в окислительных условиях, включая, но не ограничиваясь этим, окисление PSS, окисление Десса-Мартина, окисление по Сверну, окисление Лея, в подходящем растворителе, таком как, но не ограничиваясь этим, DCM или DCE.

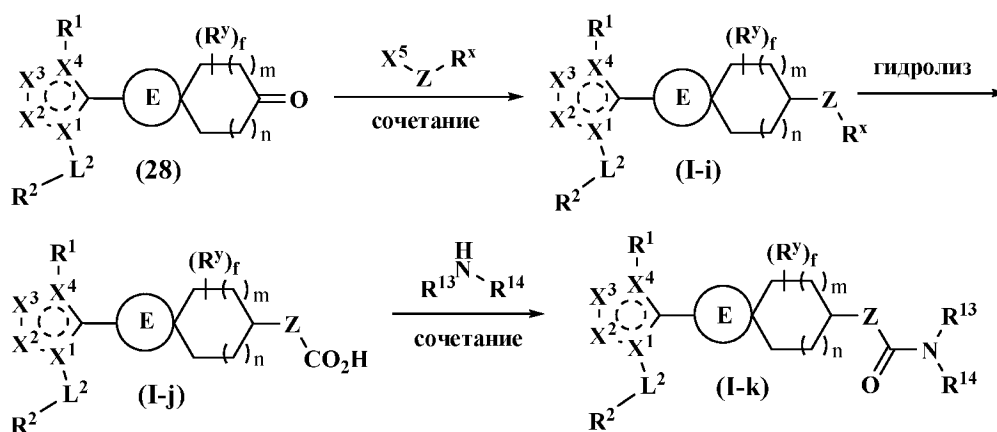
СХЕМА 12



На Схеме 12 описан способ получения соединений I-f, I-g, I-h подгруппы Формулы I. В некоторых примерах  $\text{L}^1$  представляет собой атом линкера, такой как, но не ограничиваясь ими, O или N, и продукты I-f могут быть получены путем сочетания промежуточного соединения 27 с  $\text{X}^5\text{-Z-R}^x$  ( $\text{X}^5$  представляет собой галогенид или трифлат) в условиях, которые включают, но не ограничиваются ими, нуклеофильное ароматическое замещение ( $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ ), арилирование, опосредованное переходным металлом (то есть, Pd, Cu, Ni), сочетание Мицунобу, восстановительное аминирование или алкилирование. Если I-f содержит сложный эфир или нитрил, он может быть гидролизован до соответствующей карбоновой кислоты I-g в условиях, таких как, но не ограничиваясь ими, обработка NaOH или LiOH в растворителях, состоящих из MeOH, THF и воды, при температуре, подходящей для проведения гидролиза. В некоторых случаях для получения I-g может потребоваться кислотный гидролиз конкретных сложных эфиров, таких как *трет*-бутиловый эфир. Примеры I-h могут быть получены путем сочетания I-g с  $\text{R}^{13}\text{-NH-R}^{14}$  с использованием

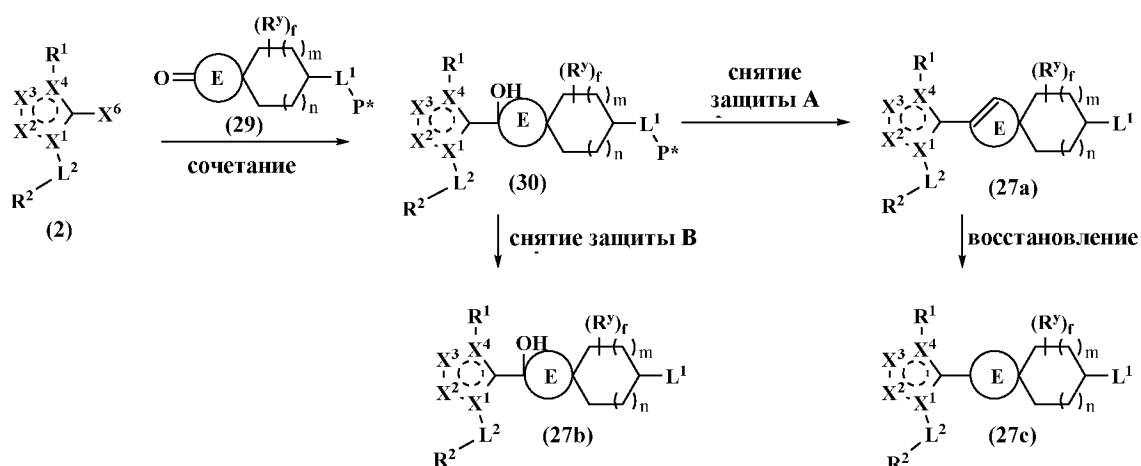
реагентов сочетания, таких как, но не ограничиваясь ими, ТЗР, EDC, DCC или CDI, в присутствии подходящего основания, например, триэтиламина, основания Хунига или пиридина, с добавками или без них, такими как НОВТ или DMAP, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, этилацетат, DMF или THF. В каждом случае конкретные условия, используемые для получения I-f, I-g и I-h, включая температуру и концентрацию, могут потребовать оптимизации.

СХЕМА 13



На Схеме 13 описан способ получения соединений I-i, I-j, I-k подгруппы Формулы I. Продукты I-i могут быть получены путем сочетания промежуточного соединения 28 с  $X^5-Z-R^x$  ( $X^5$  представляет собой галогенид или трифлат) в условиях, которые включают образование арила Гриньяра, ариллития, арилцинка или других арилметаллов  $X^5-Z-R^x$ , с последующим добавлением к 28. Если I-i содержит сложный эфир или нитрил, он может быть гидролизован до соответствующей карбоновой кислоты I-j в таких условиях, но не ограничиваясь ими, как обработка NaOH или LiOH, в растворителях, состоящих из MeOH, THF и воды, при температуре, подходящей для проведения гидролиза. В некоторых случаях для получения I-j может потребоваться кислотно-опосредованный гидролиз конкретных сложных эфиров, таких как *трет*-бутиловый эфир. Примеры I-k могут быть получены путем сочетания I-j с  $R^{13}-NH-R^{15}$  с использованием реагентов сочетания, таких как, но не ограничиваясь ими, ТЗР, EDC, DCC или CDI, в присутствии подходящего основания, например, триэтиламина, основания Хунига или пиридина, с добавками или без них, такими как НОВТ или DMAP, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, этилацетат, DMF или THF. В каждом случае конкретные условия, применяемые для получения I-i, I-j и I-k, включая температуру и концентрацию, могут потребовать оптимизации.

СХЕМА 14



На Схеме 14 описан способ получения промежуточных соединений 27а, 27б и 27с подгруппы промежуточного соединения 27. Сочетание гетероарилгалогенидного промежуточного соединения 2 и кетона 29 (коммерчески доступного или легко получаемого способами, известными специалисту в данной области), может быть достигнуто с помощью различных условий, таких как образование арила Гриньяра, ариллития, арилцинка или других типов арилметаллов 2 с последующим добавлением к кетону 29 с получением продуктов третичного спирта 30. Если соответствующие кислые условия (то есть, HCl, TFA) применяются во время удаления аминозащитной группы, например, когда P\* = Boc, алкены 27а могут быть получены в виде основного изолята (снятие защиты А). В других случаях, когда P\* = Boc, гидроксил может быть сохранен с получением промежуточных соединений 27б, если применяются разбавленные или слабокислые условия, такие как TFA в DCM. Кроме того, если P\* = Cbz, может быть применена гидрогенизация, опосредованная палладиевым катализатором на углеродном носителе, для удаления защитной группы без удаления гидроксила с получением 27б. Промежуточные соединения алкена 27а могут быть восстановлены в таких условиях, как, но не ограничиваясь ими, избыток триэтилсилана, нагретого в TFA в качестве растворителя, с получением промежуточных соединений 27с. Если для совместимости функциональных групп требуются альтернативные защитные группы, то их можно удалить способами, известными специалисту в данной области. 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 в ссылках в нем.

#### ПРИМЕРЫ

Следующие Примеры предлагаются в качестве иллюстративных, в качестве частичного объема и конкретных вариантов осуществления данного изобретения, и не предназначены для ограничения объема изобретения. Сокращения и химические символы имеют свои

типичные и общепринятые значения, если не указано иное. Если не указано иное, соединения, описанные в настоящем документе, были получены, выделены и охарактеризованы с использованием схем и других способов, раскрытых в данном документе, или могут быть получены с использованием аналогичных. Исходя из конкретных условий, реакции проводили в атмосфере сухого азота (или аргона). Для безводных реакций использовались растворители DRISOLV® от EM. Для других реакций использовались растворители степени чистоты «для аналитических целей» или «для ВЭЖХ». Если не указано иное, все коммерчески полученные реагенты использовались в том виде, в котором они были получены.

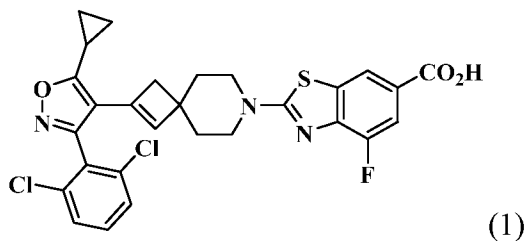
ВЭЖХ/МС и препаративные/аналитические методы ВЭЖХ, использованные для характеристики или очистки Примеров

Спектры ЯМР (ядерного магнитного резонанса) обычно получали на приборах Bruker или JEOL при 400 МГц и 500 МГц в указанных растворителях. Все химические сдвиги приведены в миллионных долях (ppm) по отношению к сигналу в тетраметилсилане с резонансом растворителя в качестве внутреннего стандарта. Спектральные данные <sup>1</sup>H ЯМР обычно представлены следующим образом: химический сдвиг, мультиплетность (s = синглет, br s = уширенный синглет, d = дублет, dd = двойной дублет, t = триплет, q = квартет, sep = септет, m = мультиплет, app = кажущийся), константы связи (Гц) и интегрирование. Термин ВЭЖХ относится к высокоэффективному жидкостному хроматографическому прибору Shimadzu с одной из последующих методик.

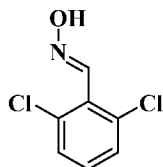
## Общий Способ А

### ПРИМЕР 1

2-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота

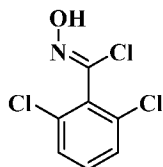


Стадия 1. 2,6-Дихлорбензальдегид оксим



Гидроксиламин гидрохлорид (6.6 г, 95 ммоль) добавляли к раствору 2,6-дихлорбензальдегида (11.1 г, 63.4 ммоль) в пиридине (31.7 мл) при комнатной температуре, получая слабую изотерму. Через 10 минут избыток пиридина удаляли под вакуумом, и остаток разделяли между Et<sub>2</sub>O и водой. Органический слой последовательно промывали насыщенным водным NH<sub>4</sub>Cl, рассолом, и объединенные водные слои обратно экстрагировали несколькими маленькими порциями Et<sub>2</sub>O. Объединенные органические экстракты высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 2,6-дихлорбензальдегида оксима (12.4 г, 65.3 ммоль, 100% выход) в виде белого твердого вещества. Продукт переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.39 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 1H).

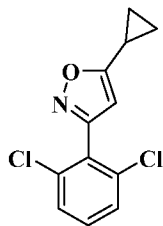
Стадия 2. 2,6-Дихлор-N-гидроксибензимидаил хлорид



2,6-Дихлорбензальдегид оксим (12.0 г, 63.1 ммоль) растворяли в DMF (45.9 мл) и нагревали до 40°C. NCS (10.1 г, 76.0 ммоль), растворенный в DMF (38.3 мл), затем добавляли к теплomu раствору в течение примерно 3 минут. После перемешивания на протяжении ночи at 40°C реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед и экстрагировали Et<sub>2</sub>O. Органический слой собирали и промывали рассолом. Объединенные водные слои обратно экстрагировали Et<sub>2</sub>O. Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (0-50% EtOAc/гексаны, колонка Isco 120 г) с получением 2,6-дихлор-N-гидроксибензимидаил хлорида (13.3 г, 59.3 ммоль, 94% выход) в виде воскообразного белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (s, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 1H).

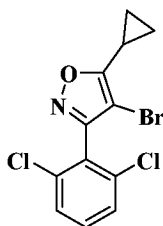
Стадия 3. 5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол





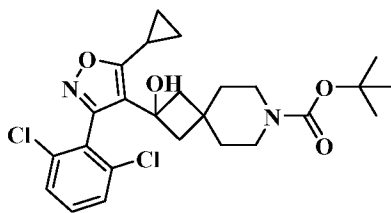
Циклопропилацетилен (2.8 мл, 33.4 ммоль) с последующим Et<sub>3</sub>N (3.7 мл, 26.7 ммоль) добавляли к раствору 2,6-дихлор-N-гидроксibenзимидоил хлорида (5.0 г, 22.3 ммоль) в DCM (111 мл) комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи и концентрировали на SiO<sub>2</sub> для очистки. Полученную в результате смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (0-45% EtOAc/гексаны, колонка Isco 120 г) с получением 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазола (4.8 г, 18.9 ммоль, 85% выход) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43-7.39 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 2.13 (tt, J=8.2, 5.3 Гц, 1H), 1.16-1.07 (m, 4H).

Стадия 4. 4-Бром-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол



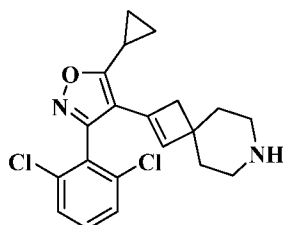
N-Бромсукцинимид (0.81 г, 4.6 ммоль) добавляли к раствору 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазола (0.93 г, 3.7 ммоль) в DMF (14.6 мл) комнатной температуры. Реакционную смесь нагревали до 50°C. После нагревания на протяжении ночи добавляли дополнительное количество N-бромсукцинимида (0.81 г, 4.6 ммоль) и продолжали нагревание. После нагревания в течение дополнительных 24 часов реакцию охлаждали до комнатной температуры и выливали в приблизительно 100 мл ледяной воды. Полученное в результате твердое вещество собирали путем фильтрования с отсасыванием и высушивали под высоким вакуумом с получением 4-бром-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазола (1.14 г, 3.42 ммоль, 94% выход) в виде белого порошка. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49-7.36 (m, 3H), 2.19 (tt, J=8.4, 5.1 Гц, 1H), 1.36-1.29 (m, 2H), 1.24-1.16 (m, 2H).

Стадия 5. *трет*-Бутил 2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-2-гидрокси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



n-Бутиллитий (8.1 мл, 20.3 ммоль) медленно добавляли к  $-78^{\circ}\text{C}$  раствору 4-бром-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазола (5.4 г, 16.2 ммоль) в THF (64.9 мл) с получением светло-коричневого раствора. Через 10 минут добавляли *tert*-бутил 2-оксо-7-азаспиرو[3.5]нонан-7-карбоксилат (3.9 г, 16.2 ммоль) в виде раствора в 3 мл THF. Температуру поддерживали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 3 часов. Холодную реакционную смесь гасили медленным добавлением 5 мл метанола и затем концентрировали на  $\text{SiO}_2$  для очистки с помощью флэш-хроматографии на  $\text{SiO}_2$  (0-80% EtOAc/гексаны, колонка Isco 120 г) с получением *tert*-бутил 2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-2-гидрокси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (5.4 г, 10.9 ммоль, 67% выход) в виде белого порошка.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47-7.35 (m, 3H), 3.32-3.25 (m, 2H), 3.23-3.16 (m, 2H), 2.30 (s, 1H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.70 (br d,  $J=1.4$  Гц, 2H), 1.46 (br t,  $J=3.0$  Гц, 2H), 1.43 (s, 8H), 1.41-1.35 (m, 2H), 1.32-1.24 (m, 3H), 1.18-1.12 (m, 2H).

Стадия 6. 5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-2-ил)изоксазол



Трифторуксусную кислоту (8.6 мл, 111.0 ммоль) добавляли в колбу, содержащую *tert*-бутил 2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-2-гидрокси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (5.5 г, 11.2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа, и избыток TFA удаляли под вакуумом. Остаток разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и затем рассолом. Объединенные водные слои подвергали обратной экстракции EtOAc, и объединенные органические экстракты высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом досуха с получением 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-2-ил)изоксазола (4.2 г, 11.2 ммоль, 100% выход) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.43-8.24 (m, 1H), 7.71-7.57 (m, 3H), 5.89 (s, 1H), 3.33 (br s, 2H), 3.06 (br s, 2H), 3.00-2.88 (m, 2H), 2.35 (s, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.72-1.63 (m, 3H), 1.27-1.11 (m, 4H).

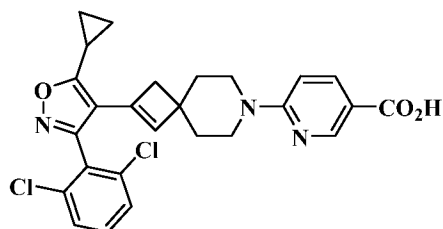
Пример 1. 2-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-

ен-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота

Карбонат цезия (0.1 г, 0.33 ммоль) и этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилат (60.8 мг, 0.20 ммоль) добавляли к раствору 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-2-ил)изоксазола (50 мг, 0.13 ммоль) в DMA (0.38 мл) комнатной температуры, и реакционную смесь нагревали до 90°C. После нагревания в течение 2 часов реакционную смесь разбавляли THF (1.0 мл), водой (0.2 мл) и MeOH (0.1 мл). К смеси добавляли гидроксид лития моногидрат (0.02 г, 0.40 ммоль), и реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали при 90°C на протяжении ночи. Реакцию затем останавливали добавлением 0.5 мл 1.0 н. HCl. Полученную в результате смесь загружали на слой целита в картридж для сухого ввода Isco C-18 для очистки с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (10-100% В в А, А = 10:90:0.1 MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA, В = 90:10:0.1 MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA, 18 мин линейный градиент, Isco 50 г C-18 колонка Gold). Целевые фракции объединяли и концентрировали с получением 2-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновой кислоты (69 мг, 0.1 ммоль, 88% выход) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. MS (ESI) *m/z*: 570.6 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12 (d, *J*=1.5 Гц, 1H), 7.74 (dd, *J*=11.1, 1.4 Гц, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.78 (dt, *J*=13.1, 5.1 Гц, 2H), 3.63-3.51 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.18 (tt, *J*=8.4, 5.0 Гц, 1H), 1.80-1.74 (m, 4H), 1.38-1.28 (m, 2H), 1.21-1.11 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 7 нМ; мышь *in vivo* (3 мг/кг, @ 6h): Cyp7a1 = -99%, Fgf15 = +18x; (30 мг/кг, @ 6h): Cyp7a1 = -99%, Fgf15 = +31x.

## ПРИМЕР 2

2-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота

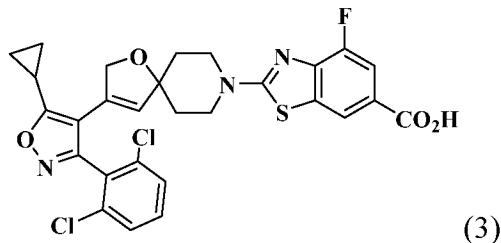


(2)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 1, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на метил 6-фторникотинат. MS (ESI) *m/z*: 496.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.57 (d, *J*=1.8 Гц, 1H), 7.87 (dd, *J*=9.0, 2.3 Гц, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 1H), 6.81 (d, *J*=9.2 Гц, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.86-3.75 (m, 2H), 3.42-3.30 (m, 1H), 2.38-2.25 (m, 3H), 1.58-1.46 (m, 4H), 1.27-1.16 (m, 2H), 1.15-1.07 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 31 нМ.

## ПРИМЕР 3

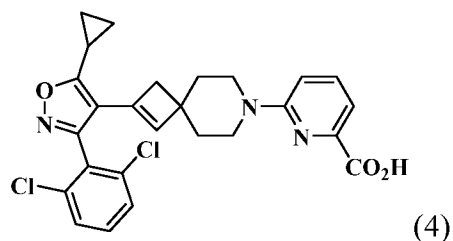
2-(3-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]дек-3-ен-8-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 1, путем замены *трет*-бутил 2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата на *трет*-бутил 3-оксо-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 586.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.14 (s, 1H), 7.70-7.51 (m, 4H), 5.67 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.74 (br s, 1H), 3.50 (br t,  $J=10.8$  Гц, 2H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 2H), 1.59 (br d,  $J=13.4$  Гц, 2H), 1.25-1.16 (m, 2H), 1.13-1.06 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 240 нМ.

## ПРИМЕР 4

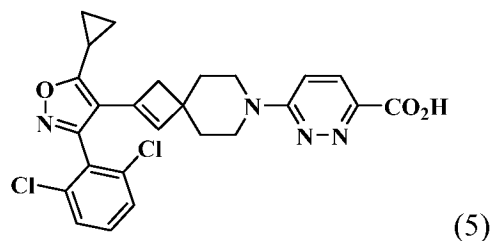
6-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)пиколиновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 1, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на метил 6-фторпиколинат. MS (ESI)  $m/z$ : 495.8 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.70-7.57 (m, 4H), 7.24 (d,  $J=7.0$  Гц, 1H), 7.02 (d,  $J=8.9$  Гц, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.85-3.69 (m, 2H), 3.41-3.23 (m, 1H), 2.38-2.27 (m, 3H), 1.54 (br s, 4H), 1.28-1.17 (m, 3H), 1.17-1.09 (m, 3H); FXR EC<sub>50</sub> = 712 нМ.

## ПРИМЕР 5

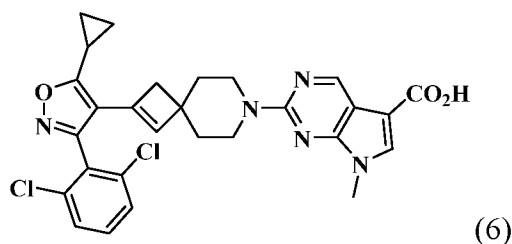
6-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)пиридазин-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 1, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на метил 6-хлорпиримидин-3-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 497.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.76 (br d,  $J=9.5$  Гц, 1H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 1H), 7.21 (br d,  $J=9.8$  Гц, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.88 (br d,  $J=13.1$  Гц, 1H), 3.44 (br d,  $J=4.6$  Гц, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.91 (s, 1H), 1.57 (br s, 4H), 1.29-1.16 (m, 2H), 1.13 (br d,  $J=2.1$  Гц, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 313 нМ.

#### ПРИМЕР 6

2-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-7-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоновая кислота

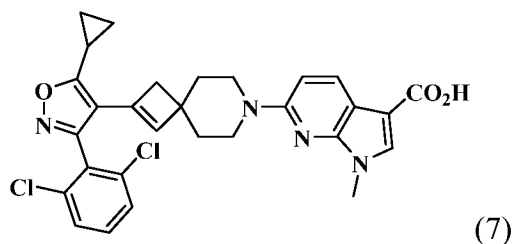


Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 1, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на метил 2-хлор-7-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 550.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.78 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.99 (br d,  $J=13.4$  Гц, 1H), 3.81-3.67 (m, 2H), 3.53-3.39 (m, 1H), 2.40-2.22 (m, 3H), 1.89 (s, 1H), 1.52 (br s, 4H), 1.29-1.16 (m, 2H), 1.11 (br d,  $J=2.4$  Гц, 2H), дополнительные пики под DMSO и пики H<sub>2</sub>O; FXR EC<sub>50</sub> = 47 нМ.

#### ОБЩИЙ СПОСОБ В

##### ПРИМЕР 7

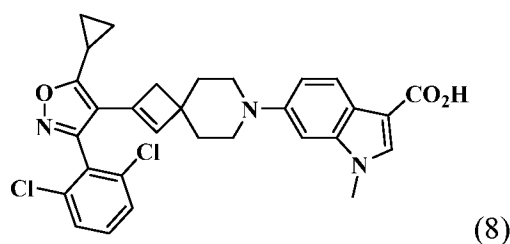
6-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоновая кислота



Кашицу 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-2-ил)изоксазола (0.13 г, 0.34 ммоль, синтез описан в Общем Способе А), метил 6-хлор-1-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбоксилата (77 мг, 0.34 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.22 г, 0.69 ммоль) в диоксане (3.4 мл) дегазировали барботированием азота через смесь в течение 5 минут. Затем добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II) (RuPhos-Pd-G2) (13.3 мг, 0.02 ммоль), и реакционную смесь герметично закрывали и нагревали до 90°C. После нагревания на протяжении ночи добавляли дополнительный RuPhos-Pd-G2 (13.3 мг, 0.02 ммоль), азот барботировали через смесь, и смесь снова герметично закрывали и нагревали до 100°C. Через 1 час реакционную смесь концентрировали досуха, и остаток растворяли в смеси THF (1.0 мл), воды (0.4 мл) и MeOH (0.1 мл). К смеси добавляли гидроксид лития моногидрат (27.9 мг, 0.67 ммоль), и реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 90°C. После нагревания в течение 2 часов реакцию гасили 1 н. HCl и затем концентрировали под вакуумом до минимального объема. Остаток переносили в MeOH, фильтровали, и сырой материал очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 × 200 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: 45-100% В на протяжении 24 минут, затем 10-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением 6-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-1-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбоновой кислоты. MS (ESI) *m/z*: 549.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.00 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.67 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.65 (d, J=0.7 Гц, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 6.79 (d, J=8.8 Гц, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.81-3.71 (m, 3H), 3.31 (td, J=8.5, 3.5 Гц, 2H), 2.38-2.27 (m, 5H), 1.66-1.51 (m, 5H), 1.25-1.17 (m, 2H), 1.16-1.07 (m, 3H); FXR EC<sub>50</sub> = 24 нМ.

#### ПРИМЕР 8

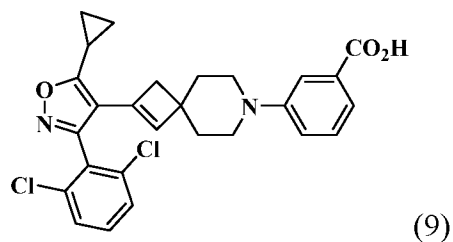
6-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-1-метил-1Н-индол-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 7, путем замены метил 6-хлор-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксилата на метил 6-бром-1-метил-1H-индол-3-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 548.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7.86-7.75 (m, 2H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.63-7.55 (m, 1H), 6.97-6.86 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.96 (br t,  $J=9.2$  Гц, 2H), 2.40-2.28 (m, 3H), 1.77-1.68 (m, 2H), 1.68-1.57 (m, 2H), 1.28-1.16 (m, 3H), 1.14 (br d,  $J=2.7$  Гц, 2H); FXR  $EC_{50}$  = 45 нМ.

#### ПРИМЕР 9

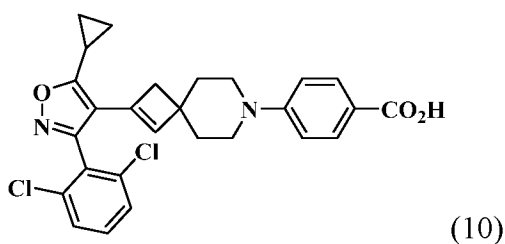
3-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил) бензойная кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 7, путем замены метил 6-хлор-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксилата на этил 3-бромбензоат. MS (ESI)  $m/z$ : 495.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7.66 (d,  $J=7.6$  Гц, 2H), 7.63-7.54 (m, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.38-7.26 (m, 2H), 7.19 (br d,  $J=7.0$  Гц, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.30 (br d,  $J=12.5$  Гц, 1H), 3.06-2.96 (m, 2H), 2.37-2.25 (m, 3H), 1.72-1.51 (m, 4H), 1.26-1.16 (m, 2H), 1.14 (br d,  $J=2.7$  Гц, 2H); FXR  $EC_{50}$  = 4200 нМ.

#### ПРИМЕР 10

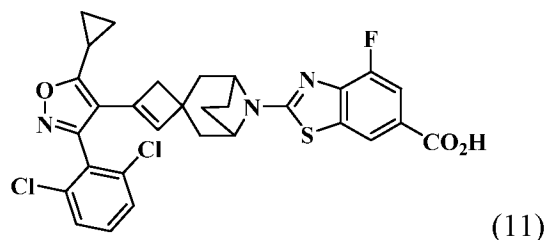
4-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил) бензойная кислота



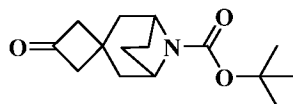
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 7, путем замены метил 6-хлор-1-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбоксилата на этил 4-бромбензоат. MS (ESI)  $m/z$ : 495.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.72 (br d,  $J=8.9$  Гц, 2H), 7.68-7.52 (m, 3H), 6.91 (br d,  $J=8.9$  Гц, 2H), 5.83 (s, 1H), 3.42 (br d,  $J=12.8$  Гц, 1H), 3.12 (br t,  $J=9.2$  Гц, 2H), 2.39-2.24 (m, 3H), 1.63-1.49 (m, 4H), 1.26-1.15 (m, 4H), 1.12 (br s, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 135 нМ.

### ПРИМЕР 11

2-(3'-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-8-азаспиро[бицикло[3.2.1]октан-3,1'-циклобутан]-2'-ен-8-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота



Стадия 1. *tert*-Бутил 3'-оксо-8-азаспиро[бицикло[3.2.1]октан-3,1'-циклобутан]-8-карбоксилат



Цинк-медную пару (28.3 г, 219 ммоль) добавляли к раствору *tert*-бутил 3-метилен-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (4.9 г, 21.9 ммоль) в диэтиловом эфире (43.0 мл). Добавляли трихлорацетилхлорид (13.6 мл, 121 ммоль) в DME (21.5 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 36 ч. Реакцию осторожно останавливали 1 М водным K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (интенсивное газовыделение) и затем фильтровали через целит (промыт Et<sub>2</sub>O). Фильтрат концентрировали под вакуумом и разбавляли MeOH (65.6 мл). К быстро перемешиваемой смеси добавляли хлорид аммония (4.49 г, 84 ммоль) с последующим добавлением цинковой пыли (8.0 г, 122 ммоль) двумя равными порциями. Через 40 минут перемешивания реакционную смесь фильтровали через целит (промыт MeOH) и концентрировали досуха. Остаток переносили в EtOAc и промывали водой и рассолом. Водные слои подвергали обратной экстракции EtOAc, и объединенные органические вещества высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха на SiO<sub>2</sub>. Полученную в результате смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (0-50% EtOAc/гексаны, колонка Isco 80 г, использовали детектор ELS) с получением *tert*-



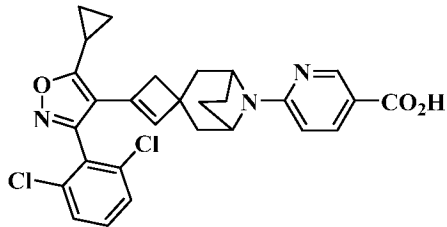
бутил 3'-оксо-8-азаспиро[бицикло[3.2.1]октан-3,1'-циклобутан]-8-карбоксилата (1.1 г, 4.2 ммоль, 20% выход) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.50-4.13 (m, 2H), 3.12 (d,  $J=1.8$  Гц, 2H), 2.85 (br s, 2H), 2.23-1.87 (m, 4H), 1.86-1.66 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

Пример 11. 2-(3'-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-8-азаспиро[бицикло[3.2.1]октан-3,1'-циклобутан]-2'-ен-8-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 1, путем замены *трет*-бутил 2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата на *трет*-бутил 3'-оксо-8-азаспиро[бицикло[3.2.1]октан-3,1'-циклобутан]-8-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 596.5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ~6:4 смесь олефиновых изомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.21 (dd,  $J=3.6, 1.4$  Гц, 1H), 7.75-7.46 (m, 5H), 6.28 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.49-4.29 (m, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.17-1.89 (m, 7H), 1.85-1.59 (m, 3H), 1.31-1.07 (m, 5H); FXR  $\text{EC}_{50} = 189$  нМ.

#### ПРИМЕР 12

6-(3'-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-8-азаспиро[бицикло[3.2.1]октан-3,1'-циклобутан]-2'-ен-8-ил)никотиновая кислота

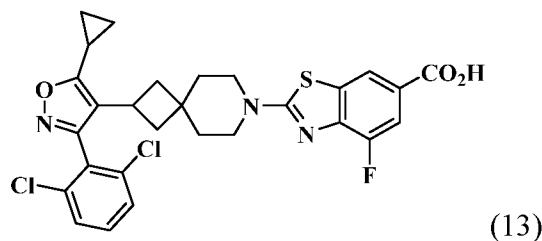


(12)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 11, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на метил 6-фторникотинат. MS (ESI)  $m/z$ : 522.6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР для ~6:4 смеси олефиновых изомеров:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.66-8.51 (m, 1H), 7.99-7.78 (m, 1H), 7.71-7.48 (m, 3H), 6.71-6.64 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.57 (br d,  $J=3.5$  Гц, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.01-1.82 (m, 5H), 1.83-1.65 (m, 3H), 1.63-1.45 (m, 3H), 1.30-1.06 (m, 7H); FXR  $\text{EC}_{50} = 182$  нМ.

#### ПРИМЕР 13

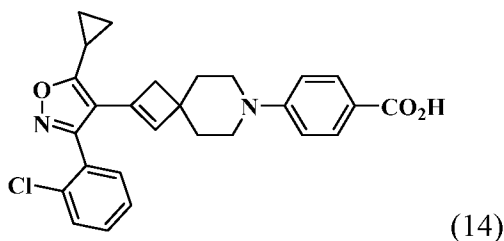
2-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота



Триэтилсилан (70.0 мкл, 0.44 ммоль) добавляли к раствору 2-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновой кислоты (Пример 1) (10 мг, 0.02 ммоль) в TFA (175 мкл). Реакционную виалу герметично закрывали и нагревали до 80°C. Через 30 минут реакционную смесь концентрировали досуха, и остаток переносили в ~2 мл 1:1 DMF и MeOH, фильтровали, и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 × 200 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: 30-70% В на протяжении 20 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением 2-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновой кислоты. MS (ESI)  $m/z$ : 572.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.16 (s, 1H), 7.71-7.52 (m, 4H), 3.45-3.34 (m, 1H), 2.28-2.17 (m, 1H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.78 (br t, J=10.7 Гц, 2H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.36-1.26 (m, 2H), 1.22 (s, 2H), 1.12 (br d, J=7.9 Гц, 3H), 1.08-0.99 (m, 3H); FXR EC<sub>50</sub> = 202 нМ.

#### ПРИМЕР 14

4-(2-(3-(2-Хлорфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)бензойная кислота

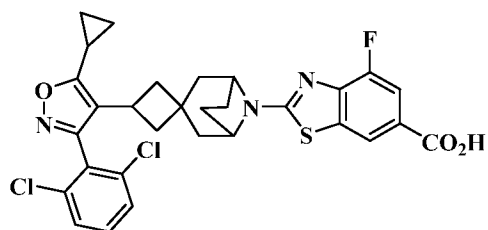


Указанное в заголовке соединение было получено во время приготовления Примера 10 путем опосредованной Pd дегалогенизации на стадии аминирования по Бухвальду. В качестве альтернативы, указанное в заголовке соединение может быть получено, как описано для Примера 10, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 2-хлорбензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 461.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.72 (br d, J=8.9 Гц, 2H), 7.66-

7.60 (m, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.47 (br d,  $J=4.0$  Гц, 2H), 6.92 (br d,  $J=8.9$  Гц, 2H), 5.86 (s, 1H), 3.49-3.38 (m, 1H), 3.21-3.06 (m, 2H), 2.92 (q,  $J=7.1$  Гц, 1H), 2.35 (s, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.67-1.49 (m, 4H), 1.23 (s, 3H), 1.19-1.12 (m, 4H), 1.10 (br d,  $J=2.4$  Гц, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 885 нМ.

### ПРИМЕР 15

2-(3'-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-8-азаспиро[бицикло[3.2.1]октан-3,1'-циклобутан]-8-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота

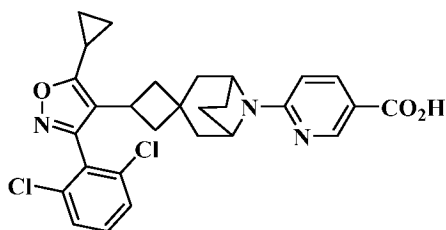


(15)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 13, путем замены 2-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновой кислоты (Пример 1) на 2-(3'-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-8-азаспиро[бицикло[3.2.1]октан-3,1'-циклобутан]-2'-ен-8-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновую кислоту (Пример 11). MS (ESI)  $m/z$ : 598.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.17 (s, 1H), 7.68-7.52 (m, 4H), 4.48-4.12 (m, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.58-3.34 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 2H), 2.11-2.03 (m, 1H), 2.03-1.86 (m, 3H), 1.83-1.72 (m, 1H), 1.72-1.54 (m, 4H), 1.33 (br d,  $J=13.7$  Гц, 1H), 1.10 (br d,  $J=8.2$  Гц, 2H), 1.01 (br d,  $J=2.4$  Гц, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 301 нМ.

### ПРИМЕР 16

6-(3'-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-8-азаспиро[бицикло[3.2.1]октан-3,1'-циклобутан]-8-ил)никотиновая кислота



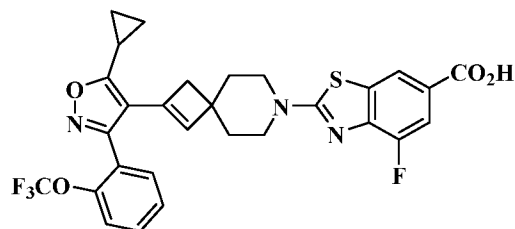
(16)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 15, путем замены 2-(3'-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-8-азаспиро[бицикло[3.2.1]октан-3,1'-циклобутан]-2'-ен-8-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновой кислоты (Пример 11) на

6-(3'-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-8-азаспиро[бицикло[3.2.1]октан-3,1'-циклобутан]-2'-ен-8-ил)никотиновую кислоту (Пример 12). MS (ESI)  $m/z$ : 523.9  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.57 (d,  $J=1.5$  Гц, 1H), 7.86 (dd,  $J=9.0, 2.0$  Гц, 1H), 7.70-7.51 (m, 3H), 6.63 (br d,  $J=8.9$  Гц, 1H), 4.66-4.48 (m, 1H), 4.40 (br s, 1H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 1H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.97-1.77 (m, 3H), 1.59 (br t,  $J=10.1$  Гц, 4H), 1.45 (br d,  $J=11.6$  Гц, 1H), 1.20 (br d,  $J=13.4$  Гц, 1H), 1.10 (br d,  $J=8.2$  Гц, 2H), 1.01 (br d,  $J=2.4$  Гц, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 646 нМ.

#### ПРИМЕР 17

2-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота

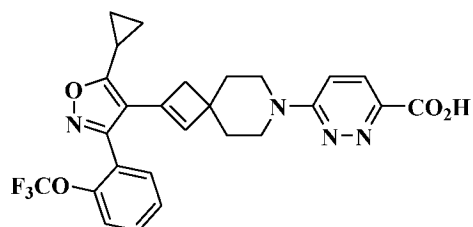


(17)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 1, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 2-(трифторметокси)бензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 585.9  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.18 (br s, 1H), 7.73-7.63 (m, 1H), 7.63-7.46 (m, 4H), 5.92 (s, 1H), 3.70 (br d,  $J=2.2$  Гц, 1H), 3.64 (br s, 2H), 3.55-3.43 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 2H), 2.37-2.26 (m, 1H), 1.63 (br s, 4H), 1.25-1.12 (m, 3H), 1.10 (br s, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 50 нМ.

#### ПРИМЕР 18

6-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)пиридазин-3-карбоновая кислота



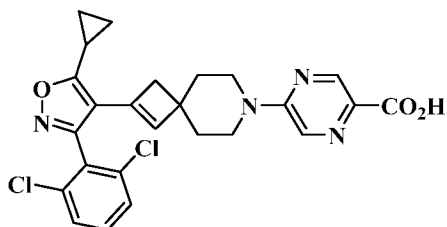
(18)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 17, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на метил 6-хлорпиридазин-3-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 513.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.78 (br d,  $J=9.4$  Гц, 1H), 7.71-7.60 (m, 1H), 7.59-7.44 (m, 3H), 7.30 (br s, 1H),

7.36-7.05 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.55-3.38 (m, 2H), 2.38 (s, 2H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.55 (br s, 4H), 1.25-1.10 (m, 4H), 1.06 (br s, 2H), 0.98 (d,  $J=6.2$  Гц, 1H); FXR EC<sub>50</sub> = 1500 нМ.

### ПРИМЕР 19

5-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)пиразин-2-карбоновая кислота

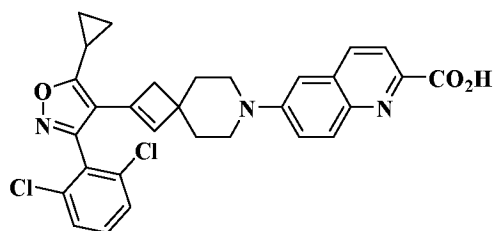


(19)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 7, путем замены метил 6-хлор-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксилата на метил 5-бромпиразин-2-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 497.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.59 (br s, 1H), 8.28 (br s, 1H), 7.70-7.52 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 4.18-3.95 (m, 4H), 3.53-3.35 (m, 2H), 2.33 (br s, 3H), 1.55 (br s, 4H), 1.21 (br d,  $J=5.0$  Гц, 3H), 1.11 (br s, 2H), 1.00 (br d,  $J=6.1$  Гц, 1H); FXR EC<sub>50</sub> = 110 нМ.

### ПРИМЕР 20

6-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)хинолин-2-карбоновая кислота

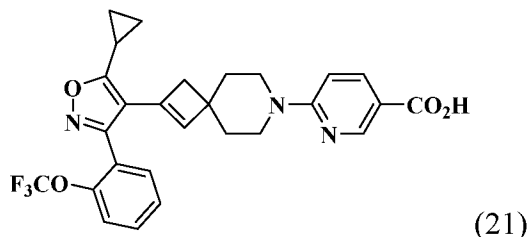


(20)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 7, путем замены метил 6-хлор-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксилата на метил 6-бромхинолин-2-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 546.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.19 (d,  $J=8.5$  Гц, 1H), 7.95 (d,  $J=8.5$  Гц, 1H), 7.91 (d,  $J=9.4$  Гц, 1H), 7.72-7.65 (m, 3H), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.22 (d,  $J=2.2$  Гц, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.59-3.46 (m, 2H), 3.20 (br t,  $J=9.4$  Гц, 2H), 2.40-2.30 (m, 3H), 1.78-1.58 (m, 4H), 1.29-1.23 (m, 2H), 1.16-1.09 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 63 нМ; мышь *in vivo* (3 мг/кг, @ 6h): *Cyp7a1* = -98%, *Fgf15* = +30x.

### ПРИМЕР 21

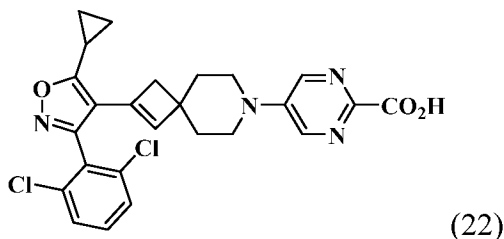
6-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)никотиновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 17, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на метил 6-фторникотинат. MS (ESI)  $m/z$ : 511.9  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.54 (d,  $J=1.8$  Гц, 1H), 7.94-7.82 (m, 1H), 7.72-7.60 (m, 1H), 7.55-7.41 (m, 3H), 6.80 (br d,  $J=9.2$  Гц, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.81 (br d,  $J=15.3$  Гц, 2H), 3.46-3.27 (m, 2H), 2.36 (s, 2H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.60-1.42 (m, 4H), 1.23-1.11 (m, 4H), 1.10-1.00 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 770 нМ.

#### ПРИМЕР 22

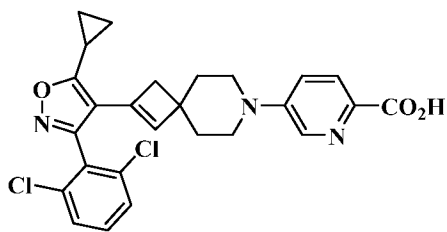
5-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)пиримидин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 7, путем замены метил 6-хлор-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксилата на метил 5-бромпиримидин-2-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 497.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.46 (br s, 2H), 7.75-7.50 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 3.68 (br d,  $J=13.7$  Гц, 1H), 3.51 (br s, 1H), 3.21 (br s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.71-1.51 (m, 4H), 1.27-1.16 (m, 2H), 1.12 (br s, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 1500 нМ.

#### ПРИМЕР 23

5-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)пиколиновая кислота

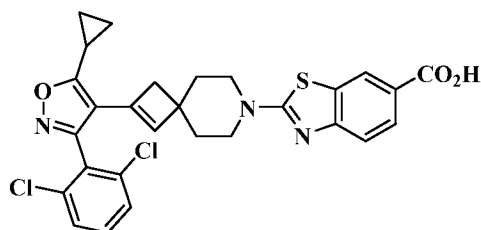


(23)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 7, путем замены метил 6-хлор-1-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбоксилата на метил 5-бромпиколинат. MS (ESI)  $m/z$ : 496.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.29 (br s, 1H), 7.83 (d,  $J=8.9$  Гц, 1H), 7.70-7.54 (m, 3H), 7.37-7.26 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.83-3.68 (m, 1H), 3.49 (br d,  $J=13.1$  Гц, 1H), 3.24-3.11 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.68-1.50 (m, 4H), 1.27-1.15 (m, 2H), 1.11 (br d,  $J=2.1$  Гц, 2H), 1.00 (d,  $J=6.4$  Гц, 1H); FXR EC<sub>50</sub> = 340 нМ.

## ПРИМЕР 24

2-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)бензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота

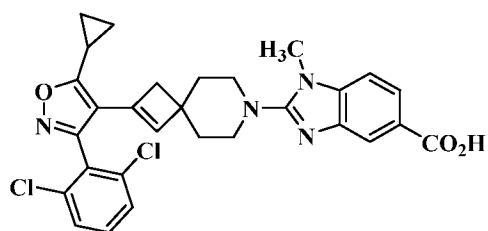


(24)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 1, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на этил 2-бромбензо[d]тиазол-6-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 552.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.32 (s, 1H), 7.83 (br d,  $J=7.9$  Гц, 1H), 7.72-7.56 (m, 3H), 7.43 (br d,  $J=8.2$  Гц, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.71 (br d,  $J=11.0$  Гц, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.41-2.29 (m, 3H), 1.64 (br s, 4H), 1.30-1.17 (m, 4H), 1.14 (br d,  $J=2.4$  Гц, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 17 нМ.

## ПРИМЕР 25

2-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота

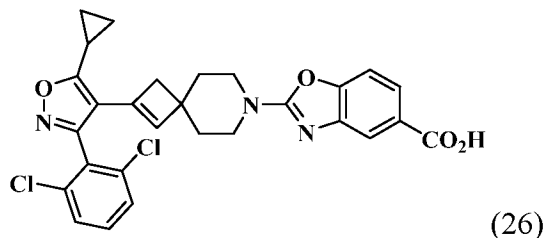


(25)

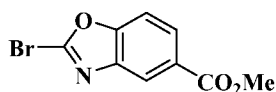
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 1, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на метил 2-бром-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 549.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.94 (s, 1H), 7.78 (br d,  $J=8.2$  Гц, 1H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.65-7.57 (m, 1H), 7.45 (br d,  $J=8.5$  Гц, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.24-3.11 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.70 (br s, 2H), 1.28-1.18 (m, 4H), 1.15 (br d,  $J=2.1$  Гц, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 1020 нМ.

### ПРИМЕР 26

2-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)бензо[d]оксазол-5-карбоновая кислота



Стадия 1. Метил 2-бромбензо[d]оксазол-5-карбоксилат



*трет*-Бутилнитрит (0.28 г, 2.7 ммоль) медленно добавляли к 0°C суспензии бромида меди (II) (0.55 г, 2.5 ммоль) в ацетонитриле (11.3 мл). Через 5 минут добавляли метил 2-аминобензо[d]оксазол-5-карбоксилат (0.43 г, 2.3 ммоль), и реакционную смесь доводили до комнатной температуры. После перемешивания на протяжении ночи смесь концентрировали на SiO<sub>2</sub> для очистки. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (0-60% EtOAc/гексаны, колонка Isco 40 г) с получением метил 2-бромбензо[d]оксазол-5-карбоксилата (0.16 г, 0.60 ммоль, 27% выход) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.44-8.35 (m, 1H), 8.13 (dd,  $J=8.6$ , 1.8 Гц, 1H), 7.58 (d,  $J=8.6$  Гц, 1H), 3.97 (s, 3H).

Пример 26. 2-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)бензо[d]оксазол-5-карбоновая кислота

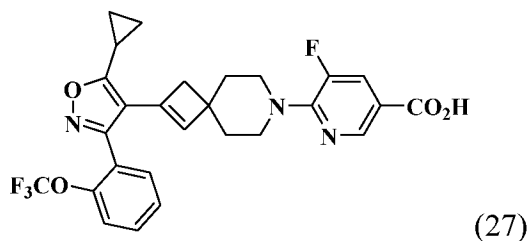
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 1, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на метил 2-бромбензо[d]оксазол-5-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 536.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.75 (s, 1H), 7.71-7.63 (m, 3H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.45 (d,  $J=8.2$  Гц, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.82-3.66 (m, 2H), 3.47 (br d,  $J=8.2$  Гц, 1H), 2.40-2.29 (m, 3H), 1.72-1.56 (m, 4H),



1.28-1.18 (m, 3H), 1.15 (br d,  $J=2.4$  Гц, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 157 нМ.

#### ПРИМЕР 27

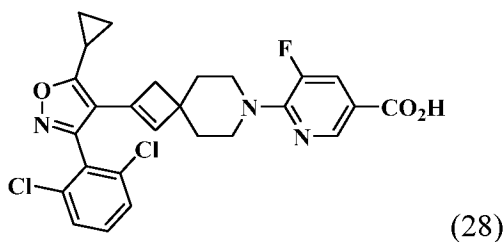
6-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-5-фторникотиновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 17, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на метил 6-хлор-5-фторникотинат. MS (ESI)  $m/z$ : 530.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.46 (br s, 1H), 7.78-7.64 (m, 2H), 7.63-7.47 (m, 3H), 5.91 (s, 1H), 3.78 (br d,  $J=13.7$  Гц, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.73-1.54 (m, 4H), 1.24 (s, 1H), 1.18 (br d,  $J=7.6$  Гц, 2H), 1.11 (br s, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 1100 нМ.

#### ПРИМЕР 28

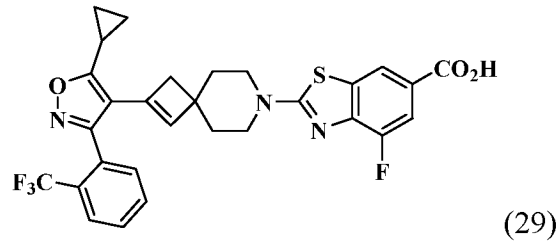
6-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-5-фторникотиновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 1, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на метил 6-хлор-5-фторникотинат. MS (ESI)  $m/z$ : 514.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.45 (br s, 1H), 7.81-7.69 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.76 (br s, 1H), 2.34 (br s, 3H), 1.60 (br s, 4H), 1.29-1.17 (m, 3H), 1.14 (br s, 2H), дополнительные пики были потеряны из-за подавления сигнала воды в эксперименте <sup>1</sup>H ЯМР; FXR EC<sub>50</sub> = 453 нМ.

#### ПРИМЕР 29

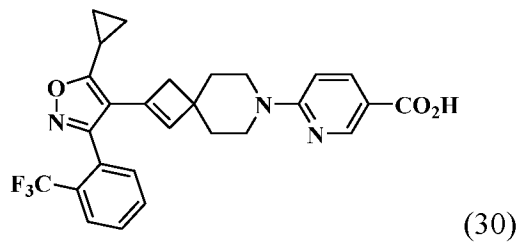
2-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 1, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 2-(трифторметил)бензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 570.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.20 (d,  $J=1.5$  Гц, 1H), 7.96-7.90 (m, 1H), 7.87-7.73 (m, 2H), 7.63-7.53 (m, 2H), 5.79 (s, 1H), 3.81-3.63 (m, 3H), 2.33 (s, 4H), 1.69-1.54 (m, 4H), 1.23-1.15 (m, 3H), 1.13 (dt,  $J=5.4, 2.8$  Гц, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 14 нМ.

#### ПРИМЕР 30

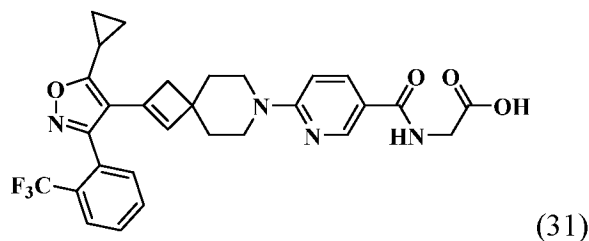
6-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)никотиновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 29, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на метил 6-фторникотинат. MS (ESI)  $m/z$ : 496.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.58 (d,  $J=2.0$  Гц, 1H), 7.96-7.90 (m, 1H), 7.88 (dd,  $J=9.0, 2.4$  Гц, 1H), 7.85-7.73 (m, 2H), 7.57 (d,  $J=7.0$  Гц, 1H), 6.83 (d,  $J=9.2$  Гц, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.86-3.78 (m, 2H), 3.44-3.33 (m, 2H), 2.32-2.24 (m, 3H), 1.51 (br t,  $J=5.5$  Гц, 4H), 1.24-1.15 (m, 2H), 1.15-1.08 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 110 нМ.

#### ПРИМЕР 31

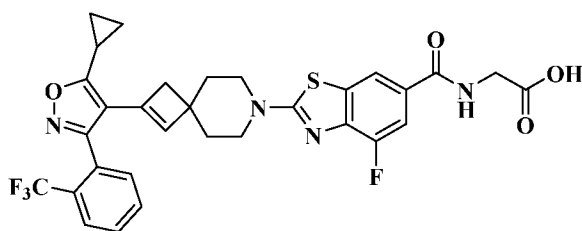
(6-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)никотиноил)глицин



Стадия А. ТЗР (45.2 мкл, 0.08 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (21.4 мкл, 0.15 ммоль) добавляли к раствору 6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)никотиновой кислоты (Пример 30) (19 мг, 0.04 ммоль) и метил 2-аминоацетата, HCl (9.6 мг, 0.08 ммоль) в DCE (0.19 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, и сырую реакционную смесь сразу загружали на SiO<sub>2</sub> картридж для очистки с помощью флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (0-100% EtOAc/гексаны, колонка Isco 4 г) с получением метил 2-(6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)никотинамидо)ацетата (10 мг, 0.018 ммоль, 46.0% выход) в виде белой пены.

Стадия В. Метил 2-(6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)никотинамидо)ацетат (10 мг, 0.02 ммоль) растворяли в THF (136 мкл), воде (27.2 мкл), MeOH (13.6 мкл), и затем к смеси добавляли гидроксид лития моногидрат (3.7 мг, 0.09 ммоль). Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 60°C. После нагревания в течение 2 часов реакцию гасили 1 н. HCl и затем концентрировали в потоке азота до минимального объема. Остаток переносили в DMF, фильтровали, и сырой материал очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 × 200 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: 20-60% В на протяжении 19 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением (6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)никотиноил)глицина (7.7 мг, 0.01 ммоль, 79% выход). MS (ESI) *m/z*: 552.9 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.78 (br d, *J*=1.2 Гц, 1H), 8.70 (br s, 1H), 8.13 (br t, *J*=6.6 Гц, 2H), 8.05-7.92 (m, 2H), 7.78 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 7.04 (br d, *J*=9.2 Гц, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.06 (br d, *J*=5.5 Гц, 2H), 4.02-3.90 (m, 2H), 1.71 (br s, 4H), 1.45 (s, 2H), 1.42-1.35 (m, 2H), 1.33 (br d, *J*=2.4 Гц, 2H), 1.21 (d, *J*=6.4 Гц, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 5300 нМ.

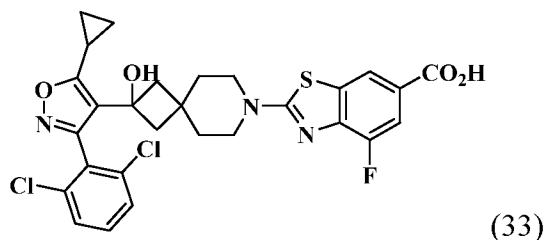
(2-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбонил)глицин



Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 31, путем замены 6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)никотиновой кислоты (Пример 30) на 2-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновую кислоту (Пример 29). MS (ESI)  $m/z$ : 627.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.80 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93 (br d,  $J=7.3$  Гц, 1H), 7.86-7.72 (m, 2H), 7.62 (br d,  $J=11.9$  Гц, 1H), 7.57 (br d,  $J=7.3$  Гц, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.92 (br s, 1H), 3.69 (br d,  $J=13.7$  Гц, 1H), 2.37-2.25 (m, 3H), 1.71-1.55 (m, 4H), 1.27-1.16 (m, 3H), 1.12 (br d,  $J=2.4$  Гц, 2H); дополнительные пики  $^1H$  ЯМР были потеряны из-за подавления сигнала воды в эксперименте  $^1H$  ЯМР; FXR  $EC_{50} = 1500$  нМ.

### ПРИМЕР 33

2-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-2-гидрокси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота

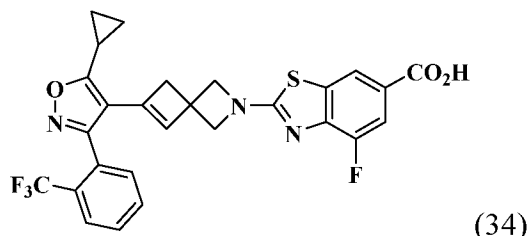


Указанное в заголовке соединение получали в виде минорного изолята при получении Примера 1 в Общем Способе А и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 × 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 25-65% В на протяжении 19 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения. MS (ESI)  $m/z$ : 588.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.18 (br s, 1H), 7.67-7.48 (m, 3H), 6.38 (s, 1H), 3.67 (br s, 1H), 3.54 (br s, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.38 (br d,

$J=12.8$  Гц, 2H), 2.31-2.18 (m, 1H), 1.98 (br s, 2H), 1.54 (br s, 2H), 1.18-1.06 (m, 2H), 1.01-0.90 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 4800 нМ.

#### ПРИМЕР 34

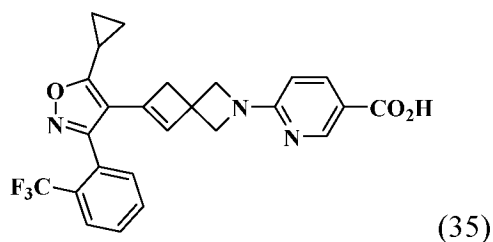
2-(6-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)-2-азаспиро[3.3]гепт-5-ен-2-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 29, путем замены *трет*-бутил 2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата на трет-бутил 6-оксо-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 542.6 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12.96 (br s, 1H), 8.23 (d,  $J=1.5$  Гц, 1H), 7.99-7.89 (m, 1H), 7.87-7.74 (m, 2H), 7.65-7.51 (m, 2H), 5.67 (s, 1H), 4.34 (d,  $J=9.2$  Гц, 2H), 4.24 (d,  $J=9.2$  Гц, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.37-2.21 (m, 1H), 1.17-1.09 (m, 2H), 0.92-0.79 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 400 нМ.

#### ПРИМЕР 35

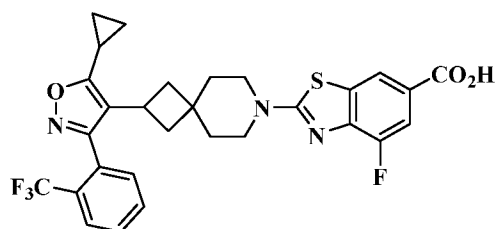
6-(6-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)-2-азаспиро[3.3]гепт-5-ен-2-ил)никотиновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 34, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на метил 6-фторникотинат. MS (ESI)  $m/z$ : 468.6 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.56 (d,  $J=2.0$  Гц, 1H), 7.97-7.87 (m, 2H), 7.86-7.74 (m, 2H), 7.59 (d,  $J=6.6$  Гц, 1H), 6.35 (d,  $J=9.2$  Гц, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.17 (d,  $J=9.2$  Гц, 2H), 4.06 (d,  $J=9.2$  Гц, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.24-1.17 (m, 2H), 1.17-1.09 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 4300 нМ.

#### ПРИМЕР 36

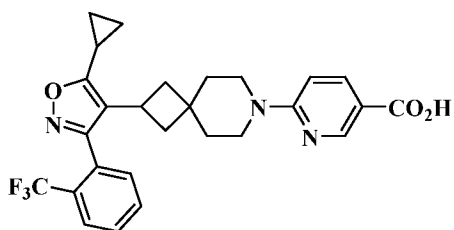
2-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 13, путем замены 2-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновой кислоты (Пример 1) на 2-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновую кислоту (Пример 29). MS (ESI)  $m/z$ : 572.4  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.12 (s, 1H), 7.91 (d,  $J=7.6$  Гц, 1H), 7.85-7.72 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 3H), 3.90 (s, 1H), 3.39 (br d,  $J=9.2$  Гц, 2H), 2.27-2.14 (m, 1H), 2.09-1.96 (m, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.77 (br t,  $J=10.8$  Гц, 2H), 1.73-1.62 (m, 2H), 1.45-1.34 (m, 2H), 1.17-1.08 (m, 2H), 1.07-0.97 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 116 нМ.

#### ПРИМЕР 37

2-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота

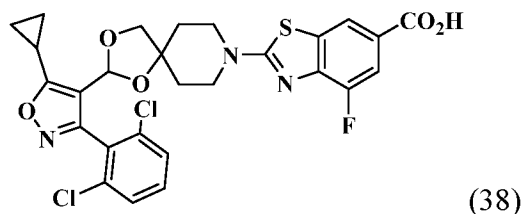


Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 36, путем замены 2-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновой кислоты (Пример 29) на 6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)никотиновую кислоту (Пример 30). MS (ESI)  $m/z$ : 498.4  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.55 (br s, 1H), 7.90 (d,  $J=7.9$  Гц, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.82-7.68 (m, 2H), 7.55 (d,  $J=7.3$  Гц, 1H), 6.76 (br d,  $J=8.9$  Гц, 1H), 3.65-3.50 (m, 1H), 3.46-3.29 (m, 2H), 2.26-2.15 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.90 (s, 1H), 1.72 (br t,  $J=10.8$  Гц, 2H), 1.61-1.48 (m, 2H), 1.32-1.20 (m, 2H), 1.15-1.08 (m, 2H), 1.04-0.95 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 1400 нМ.

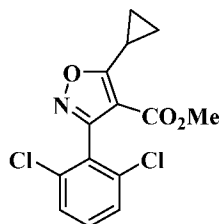
## ОБЩИЙ СПОСОБ С

## ПРИМЕР 38

(±)-2-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-1,3-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота

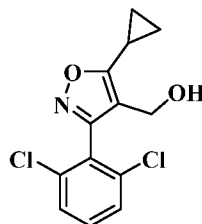


Стадия 1. Метил 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-карбоксилат



В 50 мл круглодонную колбу, содержащую метил 3-циклопропил-3-оксопропаноат (1.3 г, 8.9 ммоль), добавляли триэтиламин (2.5 мл, 17.8 ммоль). Полученный в результате прозрачный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут и охлаждали на бане с ледяной водой. К перемешанному раствору добавляли раствор 2,6-дихлор-N-гидроксибензимидаил хлорида (2.0 г, 8.9 ммоль, синтез описан в Общем Способе А) в EtOH (4 мл) на протяжении 10 минут с получением белой суспензии. После добавления полученную в результате суспензию перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (0-10% EtOAc/гексаны, колонка Isco 80 г) с получением метил 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-карбоксилата (2.4 г, 7.7 ммоль, 87% выход) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45-7.39 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.93 (tt, J=8.5, 5.2 Гц, 1H), 1.47-1.40 (m, 2H), 1.34-1.27 (m, 2H).

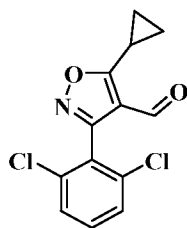
Стадия 2. (5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метанол



К раствору метил 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-карбоксилата (3.0 г, 9.6 ммоль) в THF (11.1 мл) при 0°C добавляли 1 М диизобутилалюминийгидрид (20.2 мл, 20.2

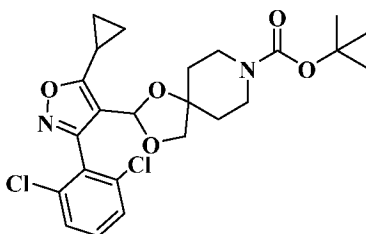
ммоль) в толуоле. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Реакцию охлаждали до 0°C и останавливали добавлением MeOH (2 мл) и 1 М водн. HCl (~75 мл). Смесь затем экстрагировали EtOAc, и органический слой промывали рассолом. Органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали с получением (5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метанола (2.5 г, 8.9 ммоль, 92% выход) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46 (d, *J*=1.1 Гц, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.22 (tt, *J*=8.5, 5.2 Гц, 1H), 1.42 (br s, 1H), 1.35-1.25 (m, 2H), 1.23- 1.11 (m, 2H).

Стадия 3. 5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-карбальдегид



К раствору (5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метанола (2.1 г, 7.4 ммоль) в DCM (37.0 мл) добавляли смесь хлорхромата пиридиния (6.4 г, 29.6 ммоль) и тонко измельченных молекулярных сит 3Å (6.1 г). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и затем фильтровали через слой целита. Слой целита промывали MeOH/DCM. Фильтрат выпаривали, и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (0-100% EtOAc/гексаны, колонка Isco 80 г) с получением 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-карбальдегида (1.9 г, 6.8 ммоль, 93% выход) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.67 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 1H), 2.82 (tt, *J*=8.3, 5.2 Гц, 1H), 1.52-1.45 (m, 2H), 1.40-1.33 (m, 2H).

Стадия 4. (±)-*трет*-Бутил 2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-1,3-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат

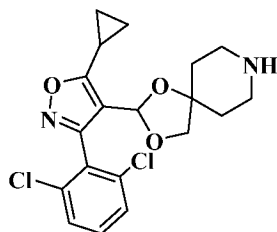


4-Метилбензолсульфоновую кислоту (1.7 мг, 10.0 мкмоль) с последующими *трет*-бутил 4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилатом (23.1 мг, 0.10 ммоль) и 100 мг высушенных в печи молекулярных сит 3Å добавляли к суспензии 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-карбальдегида (28.2 мг, 0.1 ммоль) в толуоле (0.5 мл) при



комнатной температуре. Полученную в результате суспензию нагревали до 150°C на протяжении ночи. Твердые вещества отфильтровывали и промывали DCM (~10 мл). Фильтрат концентрировали, и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (0-100% EtOAc/DCM, колонка Isco 40 г) с получением *трет*-бутил 2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-1,3-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (12.0 мг, 0.02 ммоль, 23% выход) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) *m/z*: 495.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45-7.37 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.76 (br. s., 1H), 3.61 (d, *J*=8.0 Гц, 2H), 3.47 (d, *J*=6.9 Гц, 1H), 3.14 (br. s., 1H), 2.94 (br. s., 1H), 2.37-2.14 (m, 1H), 1.85-1.65 (m, 1H), 1.46 (s, 10H), 1.38-1.23 (m, 3H), 1.22-1.12 (m, 2H), 1.04 (br. s., 1H); FXR EC<sub>50</sub> = 4.8 мкМ.

Стадия 5. (±)-2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-1,3-диокса-8-азаспиро[4.5]декан



Трифторуксусную кислоту (0.10 мл, 1.2 ммоль) добавляли к раствору (±)-*трет*-бутил 2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-1,3-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (60 мг, 0.12 ммоль) в DCM (2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Избыток трифторуксусной кислоты удаляли под вакуумом, и остаток разделяли между EtOAc (5 мл) и 1 М водным K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (5 мл). Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Сырой продукт сразу использовали на следующей стадии.

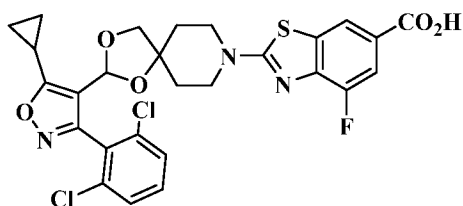
Пример 38. (±)-Этил 2-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-1,3-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилат

Карбонат цезия (74.2 мг, 0.23 ммоль) и этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилат (41.5 мг, 0.14 ммоль) добавляли к раствору 2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-1,3-диокса-8-азаспиро[4.5]декана (36 мг, 0.09 ммоль) в *N,N*-диметилацетамиде (0.26 мл) при комнатной температуре. Через 10 минут перемешивания при комнатной температуре реакционную смесь нагревали до 50°C. Через 3 часа реакционную смесь частично концентрировали, и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (5-100% EtOAc/гексаны, колонка Isco 24 г) с получением (±)-этил 2-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-1,3-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата (23 мг, 0.04 ммоль, 39%

выход) в виде белого твердого вещества. MS (ESI)  $m/z$ : 618.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.10 (d,  $J=1.4$  Гц, 1H), 7.74 (dd,  $J=11.3, 1.4$  Гц, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.40 (q,  $J=7.1$  Гц, 2H), 4.01 (d,  $J=12.4$  Гц, 1H), 3.91 (d,  $J=11.8$  Гц, 1H), 3.66 (d,  $J=8.3$  Гц, 1H), 3.59-3.46 (m, 2H), 3.40-3.16 (m, 1H), 2.34-2.16 (m, 1H), 1.93 (dd,  $J=13.8, 2.5$  Гц, 1H), 1.81-1.66 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.42 (t,  $J=7.2$  Гц, 3H), 1.34 (dd,  $J=5.0, 2.2$  Гц, 2H), 1.24-1.05 (m, 2H); FXR  $EC_{50} = 620$  нМ.

### ПРИМЕР 39

(±)-2-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-1,3-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота

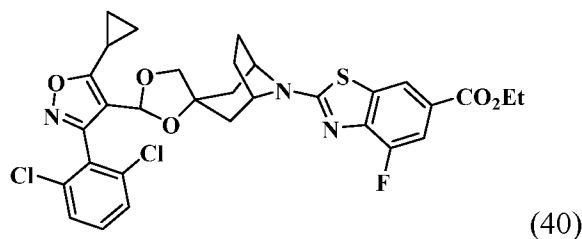


(39)

Водный LiOH 1.0 М (130 мкл, 0.13 ммоль) добавляли к раствору этил 2-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-1,3-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата (16 мг, 0.03 ммоль, Пример 38) в 1:1 MeOH:THF (260 мкл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи, и затем избыток растворителей удаляли. Уксусную кислоту добавляли до достижения ~рН 5, и смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл). Органический слой собирали, высушивали над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт растирали со смесью 5:1 гексан:DCM с получением (±)-2-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-1,3-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновой кислоты (12.3 мг, 0.02 ммоль, 81% выход) в виде белого твердого вещества. MS (ESI)  $m/z$ : 590.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.04 (s, 1H), 7.67 (d,  $J=11.0$  Гц, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.92 (d,  $J=11.4$  Гц, 1H), 3.79 (br. s., 1H), 3.57 (d,  $J=8.1$  Гц, 1H), 3.46 (d,  $J=8.1$  Гц, 2H), 3.19 (t,  $J=11.4$  Гц, 1H), 2.22-2.09 (m, 1H), 1.83 (d,  $J=13.0$  Гц, 1H), 1.59 (td,  $J=12.6, 4.5$  Гц, 1H), 1.53-1.41 (m, 1H), 1.31-1.20 (m, 2H), 1.15-0.95 (m, 3H); FXR  $EC_{50} = 230$  нМ.

### ПРИМЕР 40

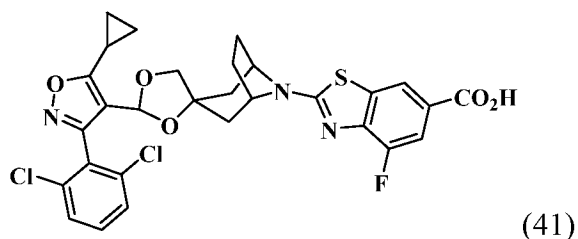
Этил 2-((1*R*,3*S*,5*S*)-2'-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-8-азаспиро[бицикло[3.2.1]октан-3,4'-[1,3]диоксолан]-8-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе С для получения Примера 38, путем замены *трет*-бутил 4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата на *трет*-бутил (1*R*,3*S*,5*S*)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 644.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.13 (d,  $J=1.54$  Гц, 1H), 7.76 (dd,  $J=1.54, 11.22$  Гц, 1H), 7.37-7.45 (m, 2H), 7.29-7.35 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.41 (q,  $J=7.04$  Гц, 4H), 3.98 (d,  $J=7.70$  Гц, 1H), 3.54 (d,  $J=7.70$  Гц, 1H), 2.12-2.39 (m, 5H), 2.07 (br d,  $J=13.20$  Гц, 1H), 1.78 (br t,  $J=9.35$  Гц, 1H), 1.37-1.49 (m, 4H), 1.22-1.32 (m, 2H), 1.12 (dd,  $J=1.76, 8.36$  Гц, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 3400 нМ.

#### ПРИМЕР 41

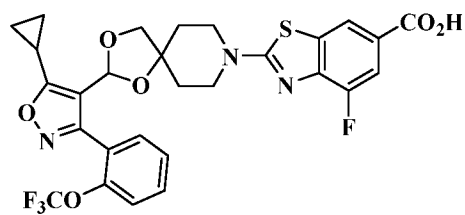
2-((1*R*,5*S*)-2'-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-8-азаспиро[бицикло[3.2.1]октан-3,4'-[1,3]диоксолан]-8-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе С для получения Примера 39, путем замены *трет*-бутил 4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата на *трет*-бутил (1*R*,3*S*,5*S*)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 616.6 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.19 (s, 1H), 7.80 (br d,  $J=11.00$  Гц, 1H), 7.37-7.47 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 1H), 5.71-6.01 (m, 1H), 4.29-4.64 (m, 2H), 3.98 (d,  $J=7.70$  Гц, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.54 (d,  $J=7.70$  Гц, 2H), 1.99-2.39 (m, 7H), 1.88 (s, 1H), 1.78 (s, 1H), 1.58-1.68 (m, 1H), 1.41-1.52 (m, 1H), 1.20-1.35 (m, 3H), 1.12 (dd,  $J=1.65, 8.47$  Гц, 2H), 0.82-1.04 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 1700 нМ.

#### ПРИМЕР 42

2-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)-1,3-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота

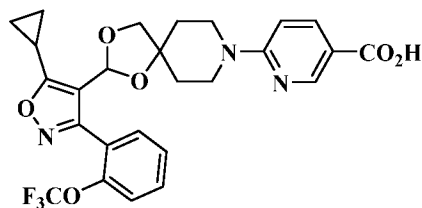


(42)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе С для получения Примера 39, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 2-(трифторметокси)бензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 606.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.11 (s, 1H), 7.70-7.62 (m, 1H), 7.59-7.48 (m, 4H), 5.94 (s, 1H), 3.84-3.67 (m, 1H), 3.64-3.37 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 1H), 2.94-2.89 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.85 (br d,  $J=13.1$  Гц, 1H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.22-1.05 (m, 7H); FXR EC<sub>50</sub> = 1000 нМ.

## ПРИМЕР 43

6-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)-1,3-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)никотиновая кислота

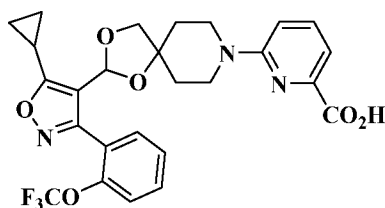


(43)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе С для получения Примера 42, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на метил 6-фторникотинат. MS (ESI)  $m/z$ : 532.4  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.58 (s, 1H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.58-7.48 (m, 7H), 6.83 (d,  $J=9.2$  Гц, 4H), 5.94 (s, 6H), 3.96 (br d,  $J=14.0$  Гц, 1H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.67-3.50 (m, 1H), 3.41-3.29 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.16-3.08 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 1.75 (br d,  $J=13.1$  Гц, 1H), 1.61-1.50 (m, 1H), 1.47-1.38 (m, 1H), 1.17 (br d,  $J=7.0$  Гц, 2H), 1.14-1.07 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 5300 нМ.

## ПРИМЕР 44

6-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)-1,3-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиколиновая кислота



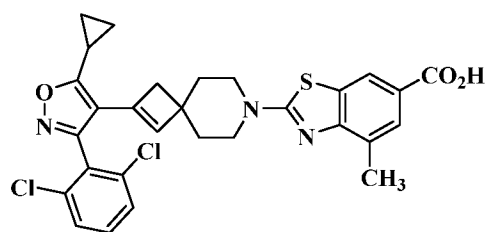
(44)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе С для

получения Примера 42, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на метил 6-фторпиколинат. MS (ESI)  $m/z$ : 532.4  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.72-7.63 (m, 1H), 7.63-7.43 (m, 5H), 7.21 (d,  $J=7.3$  Гц, 1H), 6.96 (d,  $J=8.5$  Гц, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.90-3.72 (m, 2H), 3.64-3.44 (m, 2H), 3.33 (br t,  $J=9.9$  Гц, 1H), 3.13 (br t,  $J=10.7$  Гц, 1H), 1.74 (br d,  $J=13.4$  Гц, 1H), 1.58 (br t,  $J=9.8$  Гц, 1H), 1.50-1.39 (m, 1H), 1.17 (br d,  $J=7.0$  Гц, 4H), 1.14-1.07 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 5000 нМ.

#### ПРИМЕР 45

2-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-метилбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота

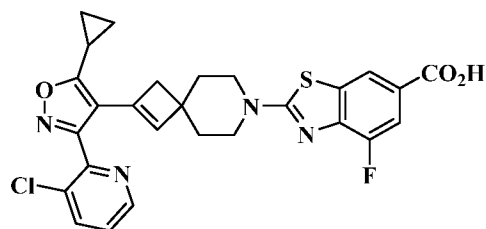


(45)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 1, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на метил 2-хлор-4-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 566.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.14 (br s, 1H), 7.67 (br d,  $J=1.2$  Гц, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.71 (br d,  $J=11.9$  Гц, 1H), 3.59-3.41 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.39-2.29 (m, 3H), 1.91 (s, 1H), 1.72-1.55 (m, 4H), 1.30-1.18 (m, 4H), 1.16-1.10 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 11 нМ.

#### ПРИМЕР 46

2-(2-(3-(3-Хлорпиридин-2-ил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота



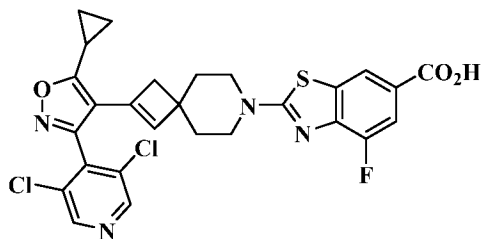
(46)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 1, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 3-хлорпиколиналидегид. MS (ESI)  $m/z$ : 537.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.69 (d,  $J=4.6$  Гц, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (d,  $J=8.2$  Гц, 1H), 7.64 (dd,  $J=8.2, 4.6$  Гц, 1H), 7.59 (d,  $J=11.6$  Гц, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.82-3.64 (m, 1H), 3.56-3.40 (m, 1H), 2.37 (s, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 1.74-1.56 (m, 4H), 1.28-

1.17 (m, 2H), 1.17-1.09 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 200 нМ.

#### ПРИМЕР 47

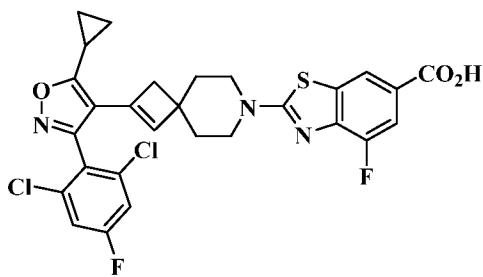
2-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 1, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 3,5-дихлоризоникотинальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 571.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.86 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.58 (br d,  $J=11.4$  Гц, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.73 (br d,  $J=13.8$  Гц, 2H), 3.66-3.44 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.40-2.28 (m, 1H), 1.69 (br s, 4H), 1.32-1.20 (m, 4H), 1.19-1.10 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 25 нМ.

#### ПРИМЕР 48

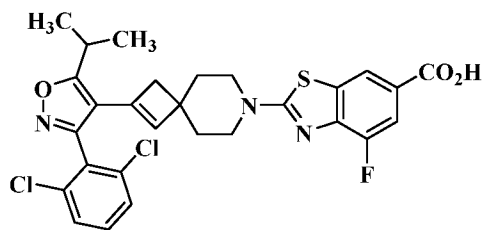
2-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлор-4-фторфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 1, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 2,6-дихлор-4-фторбензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 588.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.22 (s, 1H), 7.78 (d,  $J=8.5$  Гц, 2H), 7.60 (br d,  $J=11.3$  Гц, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.74 (br s, 1H), 3.55 (br d,  $J=8.2$  Гц, 1H), 3.33-3.14 (m, 1H), 3.04-2.95 (m, 1H), 2.41 (s, 2H), 2.39-2.29 (m, 1H), 1.68 (br s, 4H), 1.23 (br d,  $J=7.9$  Гц, 2H), 1.16 (br d,  $J=2.4$  Гц, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 115 нМ.

#### ПРИМЕР 49

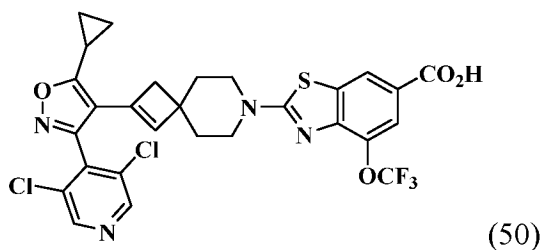
2-(2-(3-(2,6-Дихлорфенил)-5-изопропилизоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота



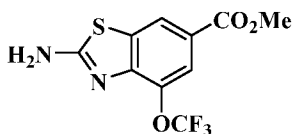
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 1, путем замены циклопропилацетилена на изопропилацетилена. MS (ESI)  $m/z$ : 572.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.13 (s, 1H), 7.75 (d,  $J=11.1$  Гц, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.83-3.71 (m, 2H), 3.57 (ddd,  $J=13.0, 7.9, 4.7$  Гц, 2H), 3.40-3.29 (m, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.36 (s, 2H), 1.84-1.71 (m, 4H), 1.45 (d,  $J=6.9$  Гц, 6H); FXR  $EC_{50} = 57$  нМ.

#### ПРИМЕР 50

2-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота

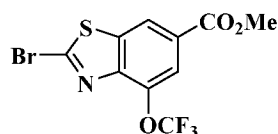


Стадия 1. Метил 2-амино-4-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-6-карбоксилат



Бром (0.22 мл, 4.2 ммоль), растворенный в уксусной кислоте (2.8 мл), добавляли к  $0^\circ C$  раствору метил 4-амино-3-(трифторметокси)бензоата (1.0 г, 4.2 ммоль) и тиоцианата натрия (1.4 г, 17.0 ммоль) в уксусной кислоте (5.7 мл). Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали на протяжении ночи. Добавляли дополнительный бром (0.22 мл, 4.2 ммоль), и реакционную смесь нагревали до  $50^\circ C$ . После нагревания на протяжении выходных реакцию смесь разделяли между EtOAc и водой. Органический слой собирали, высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на  $SiO_2$  (0-100% EtOAc/гексаны, колонка Isco 24 г) с получением метил 2-амино-4-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-6-

карбоксилата (0.21 г, 0.72 ммоль, 17% выход) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.27 (d,  $J=1.5$  Гц, 1H), 7.94 (t,  $J=1.5$  Гц, 1H), 5.85 (br s, 2H), 3.96 (s, 3H). Стадия 2. Метил 2-бром-4-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-6-карбоксилат

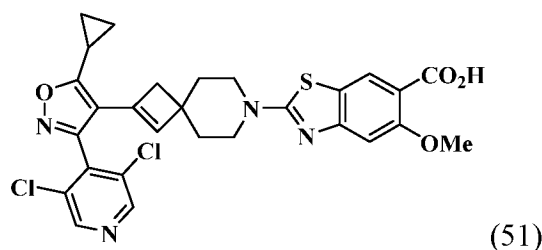


*tert*-Бутилнитрит (0.11 мл, 0.86 ммоль) добавляли к быстро перемешиваемой суспензии бромида меди (II) (0.18 г, 0.79 ммоль) в ацетонитриле (3.6 мл). Через 5 минут полученную в результате темно-коричневую смесь добавляли в колбу, содержащую метил 2-амино-4-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-6-карбоксилат (0.21 г, 0.72 ммоль), суспендированный в ацетонитриле (0.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2.5 ч, и затем разбавляли EtOAc и добавляли  $\text{SiO}_2$ . Смесь концентрировали с получением сыпучего твердого вещества, которое очищали с помощью флэш-хроматографии на  $\text{SiO}_2$  (0-40% EtOAc/гексаны, колонка Isco 24 г) с получением метил 2-бром-4-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-6-карбоксилата (0.13 г, 0.37 ммоль, 51% выход) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.50 (d,  $J=1.5$  Гц, 1H), 8.06 (quin,  $J=1.4$  Гц, 1H), 4.01 (s, 3H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -57.69 (s).

Пример 50. 2-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота  
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 47, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на метил 2-бром-4-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-6-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 637.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.62 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.83-3.74 (m, 2H), 3.62-3.51 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.22-2.11 (m, 1H), 1.83-1.69 (m, 5H), 1.30 (br d,  $J=4.6$  Гц, 2H), 1.18 (br d,  $J=7.6$  Гц, 2H); FXR  $\text{EC}_{50}$  = 11 нМ.

#### ПРИМЕР 51

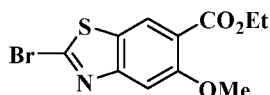
2-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-5-метоксибензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота



(51)

Стадия 1. Этил 2-бром-5-метоксибензо[d]тиазол-6-карбоксилат





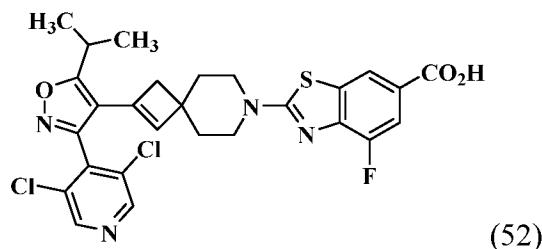
Указанное в заголовке соединение может быть получено двухстадийным способом, описанным в Примере 50 для получения метил 2-бром-4-(трифторметокси)бензо[d]тиазол-6-карбоксилата путем замены метил 4-амино-3-(трифторметокси)бензоата на этил 2-амино-4-метоксибензоат.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.23 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.40 (q,  $J=7.2$  Гц, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.41 (t,  $J=7.0$  Гц, 3H).

Пример 51. 2-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-5-метоксибензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 47, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на этил 2-бром-5-метоксибензо[d]тиазол-6-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 583.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.62 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.81-3.68 (m, 3H), 3.60-3.47 (m, 2H), 2.59 (s, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.20-2.09 (m, 1H), 1.85-1.67 (m, 4H), 1.30 (br d,  $J=4.6$  Гц, 2H), 1.18 (br d,  $J=7.7$  Гц, 2H); FXR  $\text{EC}_{50} = 72$  нМ.

#### ПРИМЕР 52

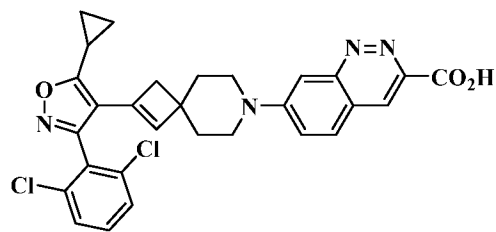
2-(2-(3-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)-5-изопропилизоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 47, путем замены циклопропилацетилена на изопропилацетилена. MS (ESI)  $m/z$ : 573.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.65 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.75 (br d,  $J=11.0$  Гц, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.84-3.75 (m, 2H), 3.66-3.50 (m, 2H), 3.36 (dq,  $J=13.8, 6.9$  Гц, 1H), 2.39 (s, 2H), 1.88-1.69 (m, 4H), 1.46 (br d,  $J=6.9$  Гц, 6H); FXR  $\text{EC}_{50} = 58$  нМ.

#### ПРИМЕР 53

7-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)циннолин-3-карбоновая кислота

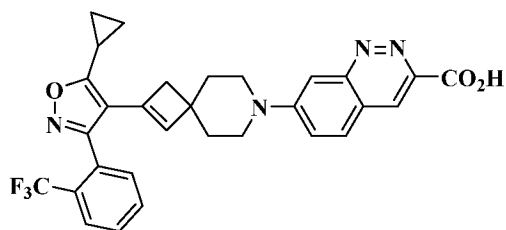


(53)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 7, путем замены метил 6-хлор-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксилата на этил 7-хлорциннолин-3-карбоксилат, HCl. MS (ESI)  $m/z$ : 547.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.54 (br s, 1H), 8.02 (br d,  $J=9.16$  Гц, 1H), 7.83 (br d,  $J=8.85$  Гц, 1H), 7.67-7.75 (m, 2H), 7.59-7.66 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 3.69 (br s, 2H), 3.32-3.46 (m, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.40 (m, 3H), 1.61-1.83 (m, 4H), 1.14-1.36 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 46 нМ.

## ПРИМЕР 54

7-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)циннолин-3-карбоновая кислота

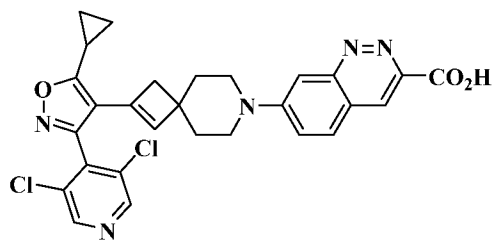


(54)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 53, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 2-(трифторметил)бензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 547.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.52 (s, 1H), 7.99 (d,  $J=9.16$  Гц, 1H), 7.94 (br d,  $J=7.63$  Гц, 1H), 7.81 (br dd,  $J=7.63$ , 14.04 Гц, 3H), 7.59 (br d,  $J=6.41$  Гц, 2H), 5.72-5.87 (m, 1H), 3.66 (br d,  $J=13.73$  Гц, 2H), 3.33 (br t,  $J=8.39$  Гц, 1H), 3.17 (dd,  $J=5.49$ , 10.38 Гц, 1H), 2.33 (m, 3H), 1.65 (br dd,  $J=3.36$ , 12.51 Гц, 4H), 1.08-1.30 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 177 нМ.

## ПРИМЕР 55

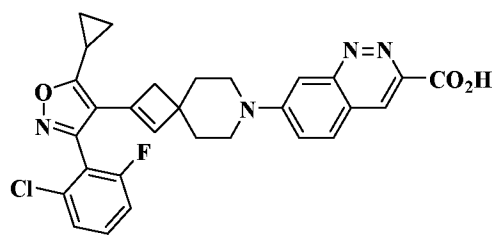
7-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)циннолин-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 53, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 3,5-дихлоризоникотинальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 548.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8.92 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.14 (d,  $J=9.63$  Гц, 1H), 7.90-8.07 (m, 1H), 7.15-7.32 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.96 (br d,  $J=13.75$  Гц, 2H), 3.53-3.76 (m, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.36 (s, 1H), 1.84 (br t,  $J=4.13$  Гц, 4H), 1.19-1.47 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 191 нМ.

#### ПРИМЕР 56

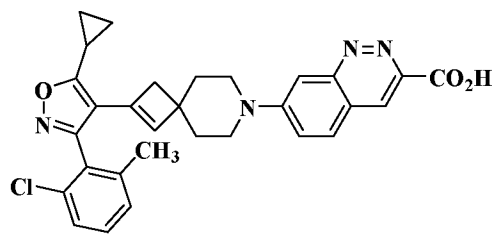
7-(2-(3-(2-Хлор-6-фторфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)циннолин-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 53, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 2-хлор-6-фторбензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 531.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.54 (s, 1H), 8.01 (d,  $J=9.2$  Гц, 1H), 7.82 (d,  $J=9.8$  Гц, 1H), 7.70-7.53 (m, 3H), 7.45 (t,  $J=8.7$  Гц, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.69 (br s, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.35 (br s, 1H), 1.68 (br s, 4H), 1.27-1.08 (m, 4H), дополнительные сигналы отсутствуют из-за подавления сигнала воды; FXR EC<sub>50</sub> = 194 нМ.

#### ПРИМЕР 57

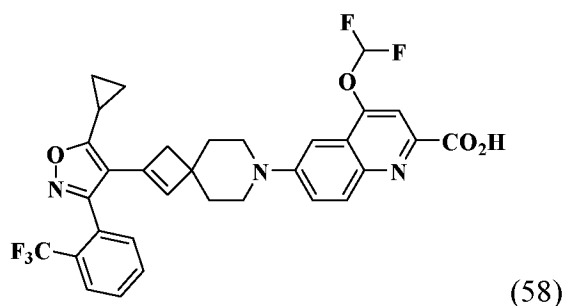
7-(2-(3-(2-Хлор-6-метилфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)циннолин-3-карбоновая кислота



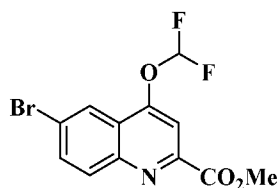
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 53, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 2-хлор-6-метилбензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 527.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.54 (s, 1H), 8.00 (d,  $J=9.2$  Гц, 1H), 7.86-7.77 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.72-3.65 (m, 2H), 3.37-3.23 (m, 2H), 2.43-2.30 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.71-1.59 (m, 4H), 1.26-1.08 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 227 нМ.

### ПРИМЕР 58

6-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(дифторметокси)хинолин-2-карбоновая кислота



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



К перемешиваемой суспензии  $CS_2CO_3$  (0.98 г, 3.0 ммоль) в DMF (5 мл) при 0°C добавляли метил 6-бром-4-гидроксихинолин-2-карбоксилат (0.28 г, 1.0 ммоль) и хлордифторацетат натрия (0.46 г, 3.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали с нагреванием при 80°C в течение 30 минут. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли воду (25 мл), и полученную в результате суспензию перемешивали в течение 1 часа. Твердое вещество собирали путем фильтрования с отсасыванием и промывали водой (2 × 5 мл). После сушки под вакуумом на протяжении ночи получали метил 6-бром-4-(дифторметокси)хинолин-2-карбоксилат (0.28 г, 0.81 ммоль, 81% выход) в виде белого твердого вещества. MS (ESI)  $m/z$ : 333.9  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.38 (d,  $J=2.20$  Гц, 1H), 8.16 (d,  $J=9.02$  Гц, 1H), 7.91 (dd,  $J=2.20, 9.24$  Гц, 1H), 7.85 (t,  $J=1.10$  Гц, 1H), 6.61-7.17 (m, 1H), 4.09 (s, 3H).

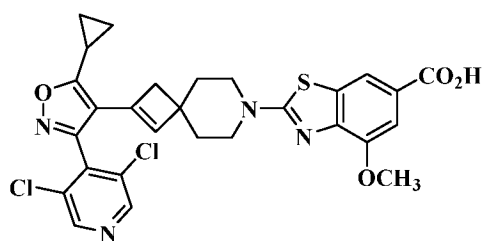
Пример 58. 6-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(дифторметокси)хинолин-2-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для

получения Примера 54, путем замены этил 7-хлорцинолин-3-карбоксилата, HCl на метил 6-бром-4-(дифторметокси)хинолин-2-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 612.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.95 (br d,  $J=9.24$  Гц, 1H), 7.77-7.84 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54-7.68 (m, 3H), 7.43 (br d,  $J=6.60$  Гц, 1H), 7.25 (br d,  $J=2.20$  Гц, 1H), 6.69-7.12 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.45-3.63 (m, 2H), 3.27 (ddd,  $J=4.18, 8.14, 12.54$  Гц, 2H), 2.37 (s, 2H), 2.15 (ddd,  $J=3.30, 5.01, 8.42$  Гц, 1H), 1.65-1.86 (m, 4H), 1.10-1.33 (m, 4H); FXR  $EC_{50} = 2.3$  нМ.

#### ПРИМЕР 59

2-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-метоксибензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота

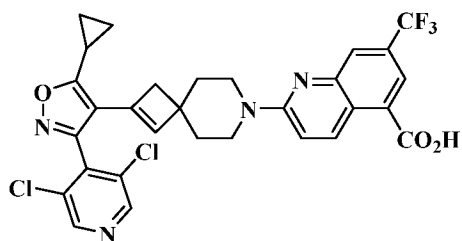


(59)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 47, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на метил 2-бром-4-метоксибензо[d]тиазол-6-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 583.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8.74 (s, 2H), 7.99 (d,  $J=1.54$  Гц, 1H), 7.55 (d,  $J=1.32$  Гц, 1H), 5.90-6.01 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.72-3.88 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.25-2.40 (m, 1H), 1.78 (br d,  $J=4.18$  Гц, 4H), 1.12-1.37 (m, 4H); FXR  $EC_{50} = 4.1$  нМ.

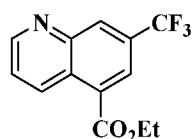
#### ПРИМЕР 60

2-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-7-(трифторметил)хинолин-5-карбоновая кислота



(60)

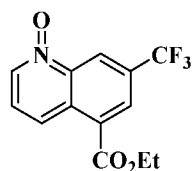
Стадия 1. Этил 7-(трифторметил)хинолин-5-карбоксилат



Раствор 3-амино-5-(трифторметил)бензойной кислоты (0.51 г, 2.5 ммоль), глицерина (0.36

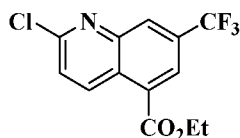
мл, 5.0 ммоль) и натриевой соли 3-нитробензолсульфоновой кислоты (1.679 г, 7.46 ммоль) в 75% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5.9 мл) нагревали до 100°C в течение 1.5 ч и затем до 140°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли EtOH (10 мл), и реакционную смесь нагревали до 85°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в 40 мл ледяной воды с 3.3 г NaOH. Добавляли 1 М K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> до тех пор, пока pH раствора не достиг ~7. Раствор экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (0-100% EtOAc/гексаны, колонка Isco 24 г) с получением смеси этил 7-(трифторметил)хинолин-5-карбоксилата и этил 5-(трифторметил)хинолин-7-карбоксилата (0.34 г, 1.3 ммоль, 51% выход) в виде бежевого твердого вещества. MS (ESI) m/z: 270.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. 5-(Этоксикарбонил)-7-(трифторметил)хинолин 1-оксид



*m*-Хлорпероксибензойную кислоту (0.2 г, 0.87 ммоль) добавляли порциями к раствору этил 7-(трифторметил)хинолин-5-карбоксилата (0.18 г, 0.67 ммоль) в дихлорметане (5.1 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Объем растворителя уменьшали на ~25%, и сырую реакционную смесь сразу загружали на колонку с SiO<sub>2</sub> для очистки с помощью флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (0-10% MeOH/DCM, колонка Isco 24 г) с получением 5-(этоксикарбонил)-7-(трифторметил)хинолин 1-оксида (0.20 г, 0.68 ммоль, 100% выход) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.36 (s, 1H), 8.97 (d, *J*=9.0 Гц, 1H), 8.64 (d, *J*=5.5 Гц, 1H), 8.53 (d, *J*=2.0 Гц, 1H), 7.53 (dd, *J*=9.1, 6.1 Гц, 1H), 4.53 (q, *J*=7.3 Гц, 2H), 1.50 (t, *J*=7.2 Гц, 3H); <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -62.91 (s).

Стадия 3. Этил 2-хлор-7-(трифторметил)хинолин-5-карбоксилат



Оксихлорид фосфора (0.039 мл, 0.42 ммоль) с последующим DMF (0.014 мл, 0.18 ммоль) добавляли к 0°C раствору 5-(этоксикарбонил)-7-(трифторметил)хинолин 1-оксида (0.1 г, 0.35 ммоль) в дихлорметане (3.5 мл). Через 5 минут реакционную смесь доводили до комнатной температуры. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 ч сырую реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (0-70%

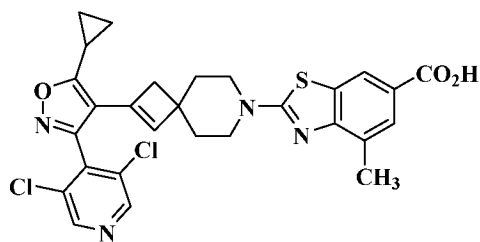
EtOAc/гексаны, колонка Isco 12 г, продукт элюировали примерно 20% EtOAc) с получением смеси этил 2-хлор-7-(трифторметил)хинолин-5-карбоксилата и этил 2-хлор-5-(трифторметил)хинолин-7-карбоксилата в виде белого твердого вещества. Смесь использовали на следующей стадии.

Пример 60. 2-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-7-(трифторметил)хинолин-5-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 47, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на этил 2-хлор-7-(трифторметил)хинолин-5-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 615.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.06 (br d,  $J=9.2$  Гц, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.18 (br s, 1H), 8.15 (br s, 1H), 7.15 (br d,  $J=9.6$  Гц, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.07-3.83 (m, 2H), 3.66-3.49 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 2.30-2.12 (m, 1H), 1.73 (br s, 4H), 1.38-1.26 (m, 2H), 1.20 (br d,  $J=7.9$  Гц, 2H); FXR  $EC_{50} = 7.2$  нМ.

#### ПРИМЕР 61

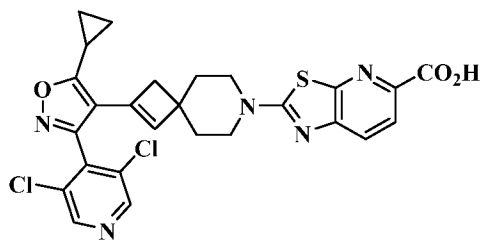
2-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-метилбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота



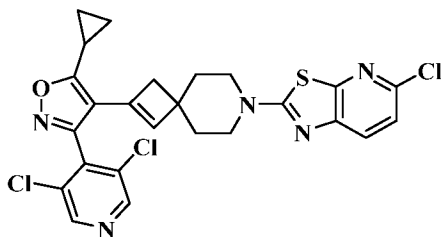
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 47, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на метил 2-бром-4-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 566.9  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8.64 (s, 2H), 8.09 (d,  $J=1.10$  Гц, 1H), 7.74 (d,  $J=0.66$  Гц, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.67-6.00 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.54 (br d,  $J=8.36$  Гц, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.45 (s, 2H), 2.25 (s, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.64-1.89 (m, 4H), 1.05-1.44 (m, 5H); FXR  $EC_{50} = 7.2$  нМ.

#### ПРИМЕР 62

2-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)тиазоло[5,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота

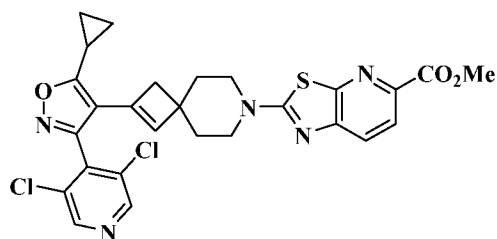


Стадия 1. 4-(7-(5-Хлортиазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-2-ил)-5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол



Суспензию 5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-4-(7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-2-ил)изоксазола (150 мг, 0.40 ммоль), 2-бром-5-хлортиазоло[5,4-*b*]пиридина (119 мг, 0.48 ммоль) и карбоната цезия (325 мг, 1.0 ммоль) в DMA (1.2 мл) нагревали при 50°C в течение 3 часов. Сырую реакцию смесь сразу очищали с помощью флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (0-100% EtOAc/гексаны, колонка Isco 40 г) с получением 4-(7-(5-хлортиазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-2-ил)-5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазола (166 мг, 0.29 ммоль, 73% выход) в виде смолы. MS (ESI) *m/z*: 543.9 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (s, 2H), 7.60 (d, *J*=8.36 Гц, 1H), 7.19 (d, *J*=8.36 Гц, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.73 (td, *J*=5.06, 13.42 Гц, 2H), 3.49 (ddd, *J*=4.62, 8.03, 13.09 Гц, 2H), 2.44 (s, 2H), 2.10-2.25 (m, 1H), 1.70-1.81 (m, 4H), 1.13-1.36 (m, 4H).

Стадия 2. Метил 2-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)тиазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбоксилат



Смесь 4-(7-(5-хлортиазоло[5,4-*b*]пиридин-2-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-2-ил)-5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазола (100 мг, 0.18 ммоль), метанола (5 мл, 0.18 ммоль), 1,3-бис(дифенилфосфанил)пропана (9.1 мг, 0.022 ммоль), ацетата палладия (II) (4.9 мг, 0.022 ммоль) и карбоната калия (40.6 мг, 0.29 ммоль) в DMF (2.5 мл) нагревали в атмосфере CO (48 psi) в сосуде под давлением при 85°C в течение одного дня. Смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали



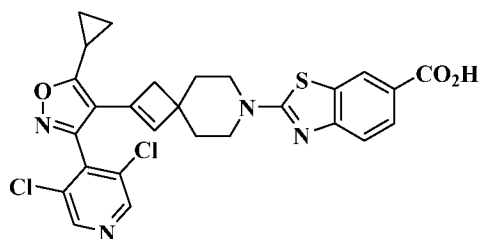
под вакуумом досуха. Остаток растворяли в этилацетате (20 мл) и промывали водой (10 мл). Органический слой высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали досуха под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на  $\text{SiO}_2$  (0-100%  $\text{EtOAc}$ /гексаны, колонка Isco 40 г) с получением метил 2-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)тиазоло[5,4-b]пиридин-5-карбоксилата с приблизительно 85% чистоты. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI)  $m/z$ : 568.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 62. 2-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)тиазоло[5,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота

К раствору метил 2-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)тиазоло[5,4-b]пиридин-5-карбоксилата (20 мг, 0.04 ммоль) в 1:1 метаноле/THF (0.35 мл) добавляли 1 н. NaOH (0.11 мл, 0.11 ммоль). Реакционную смесь нагревали до  $60^\circ\text{C}$  в течение 15 минут. Сырую реакцию смесь подкисляли TFA и сразу очищали с помощью C-18 обращенно-фазовой флэш-хроматографии (10-100% В в А, А = 10:90:0.1 MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA, В = 90:10:0.1 MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA, 18 мин линейный градиент, C-18 колонка Gold Isco 12 г) с получением 2-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)тиазоло[5,4-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (11 мг, 0.019 ммоль, 54% выход) в виде красного твердого вещества. MS (ESI)  $m/z$ : 554.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.67 (s, 2H), 8.17 (d,  $J=8.36$  Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 5.74-5.95 (m, 1H), 3.75-3.98 (m, 2H), 3.48-3.69 (m, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.11-2.26 (m, 1H), 1.82 (br t,  $J=4.95$  Гц, 4H), 1.14-1.51 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 24 нМ.

### ПРИМЕР 63

2-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)бензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота



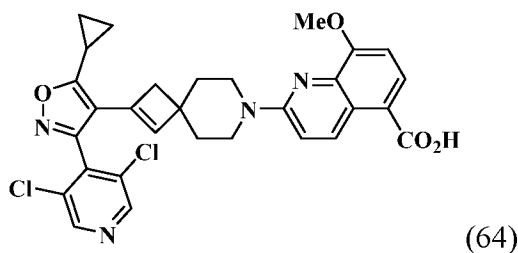
(63)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 47, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на этил 2-хлорбензо[d]тиазол-6-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 552.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  8.67 (s, 2H), 8.31 (d,  $J=1.54$  Гц, 1H), 7.99 (dd,  $J=1.76, 8.58$  Гц, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46 (d,  $J=8.58$  Гц, 1H), 5.76-5.99 (m, 1H), 3.79 (br d,  $J=13.64$  Гц, 2H), 3.48-3.68 (m, 2H), 2.50

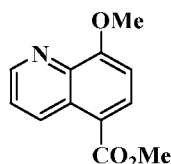
(s, 2H), 2.15-2.34 (m, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.70-1.89 (m, 4H), 1.16-1.40 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 62 нМ.

#### ПРИМЕР 64

2-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-8-метоксихинолин-5-карбоновая кислота

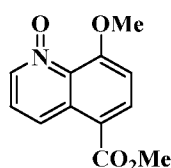


Стадия 1. Метил 8-метоксихинолин-5-карбоксилат



Раствор 3-амино-4-метоксибензойной кислоты (3.3 г, 19.7 ммоль), глицерина (2.9 мл, 39.5 ммоль) и натриевой соли 3-нитробензолсульфоновой кислоты (13.3 г, 59.2 ммоль) в 75% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (47.0 мл) нагревали при 100°C в течение 2 ч и затем при 140°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли MeOH (40 мл), и реакционную смесь нагревали до 60°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в ледяную воду и подщелачивали 12 М NH<sub>4</sub>OH. Полученную в результате смесь экстрагировали EtOAc. Слои разделяли, и водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт высушивали, загружая на SiO<sub>2</sub>, и очищали с помощью флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (0-100% EtOAc/гексаны) с получением метил 8-метоксихинолин-5-карбоксилата (2.2 г, 9.9 ммоль, 50% выход) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.50 (dd, *J*=8.8, 1.7 Гц, 1H), 9.00 (dd, *J*=3.9, 1.7 Гц, 1H), 8.37 (d, *J*=8.3 Гц, 1H), 7.59 (dd, *J*=8.8, 4.1 Гц, 1H), 7.08 (d, *J*=8.3 Гц, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.00 (s, 3H).

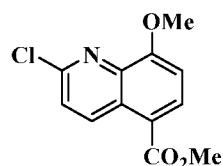
Стадия 2. 8-Метокси-5-(метоксикарбонил)хинолин 1-оксид



*m*-Хлорпероксибензойную кислоту (0.97 г, 4.3 ммоль) добавляли порциями к раствору

метил 8-метоксихинолин-5-карбоксилата (0.72 г, 3.3 ммоль) в дихлорметане (25.5 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Объем растворителя уменьшали на ~25%, и сырую реакционную смесь сразу загружали на колонку с SiO<sub>2</sub> для очистки с помощью флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (0-10% MeOH/DCM, колонка Isco 40 г) с получением 8-метокси-5-(метоксикарбонил)хинолин 1-оксида (0.6 г, 2.6 ммоль, 78% выход) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.02 (dd, *J*=8.9, 1.0 Гц, 1H), 8.47 (dd, *J*=6.2, 1.1 Гц, 1H), 8.31 (d, *J*=8.8 Гц, 1H), 7.34 (dd, *J*=8.9, 6.1 Гц, 1H), 7.07 (d, *J*=8.8 Гц, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.99 (s, 3H).

Стадия 3. Метил 2-хлор-8-метоксихинолин-5-карбоксилат



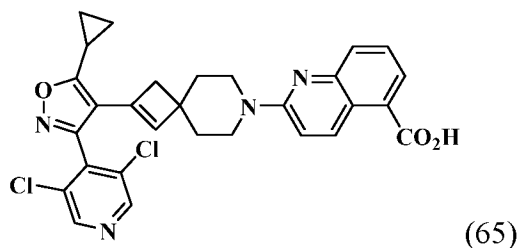
Оксихлорид фосфора (0.29 мл, 3.1 ммоль) с последующим DMF (0.10 мл, 1.3 ммоль) добавляли к 0°C раствору 8-метокси-5-(метоксикарбонил)хинолин 1-оксида (0.6 г, 2.6 ммоль) в дихлорметане (26 мл). Через 5 минут реакционную смесь доводили до комнатной температуры. Через 24 ч сырую реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (0-85% EtOAc/гексаны с последующей 0-10% DCM/MeOH, колонка Isco 40 г) с получением метил 2-хлор-8-метоксихинолин-5-карбоксилата (0.58 г, 2.3 ммоль, 90% выход) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.35 (d, *J*=9.0 Гц, 1H), 8.34 (d, *J*=8.4 Гц, 1H), 7.78 (d, *J*=9.0 Гц, 1H), 7.38 (d, *J*=8.6 Гц, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.92 (s, 3H).

Пример 64. 2-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-8-метоксихинолин-5-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 47, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на метил 2-хлор-8-метоксихинолин-5-карбоксилат. MS (ESI) *m/z*: 577.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.16 (br d, *J*=9.6 Гц, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.08 (br d, *J*=8.3 Гц, 1H), 7.09 (br d, *J*=9.5 Гц, 1H), 6.92 (br d, *J*=8.2 Гц, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.02-3.83 (m, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.62-3.47 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.26-2.11 (m, 1H), 1.73 (br s, 4H), 1.29 (br d, *J*=4.6 Гц, 2H), 1.17 (br d, *J*=7.9 Гц, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 49 нМ.

#### ПРИМЕР 65

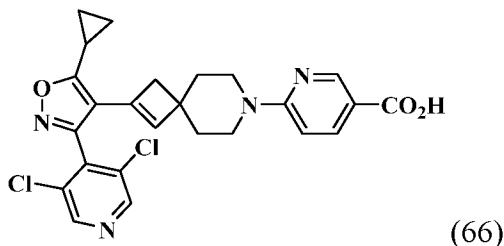
2-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)хинолин-5-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 47, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на метил 2-хлорхинолин-5-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 547.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.92-8.86 (m, 1H), 8.85 (s, 2H), 7.79 (br d,  $J=7.0$  Гц, 1H), 7.73 (br d,  $J=7.9$  Гц, 1H), 7.57 (br t,  $J=7.8$  Гц, 1H), 7.31 (br d,  $J=9.5$  Гц, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.98-3.85 (m, 2H), 3.48 (br d,  $J=7.3$  Гц, 1H), 2.39 (br s, 3H), 1.59 (br s, 4H), 1.33-1.19 (m, 3H), 1.16 (br s, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 65 нМ.

#### ПРИМЕР 66

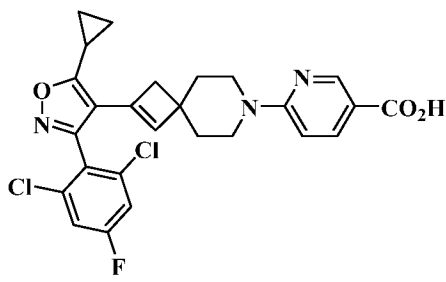
6-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)никотиновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 47, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на метил 6-фторникотинат. MS (ESI)  $m/z$ : 497.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.88 (s, 2H), 8.60 (d,  $J=1.8$  Гц, 1H), 7.89 (dd,  $J=9.2, 2.1$  Гц, 1H), 6.84 (d,  $J=9.2$  Гц, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.93-3.74 (m, 2H), 2.44-2.30 (m, 3H), 1.56 (br s, 4H), 1.32-1.20 (m, 4H), 1.17 (br d,  $J=2.7$  Гц, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 342 нМ.

#### ПРИМЕР 67

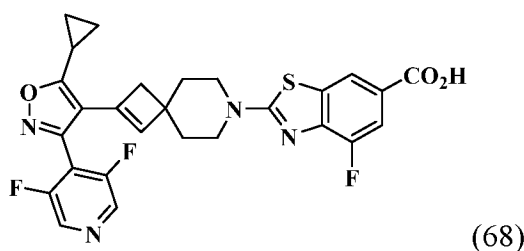
6-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлор-4-фторфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)никотиновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 66, путем замены 3,5-дихлоризоникотинальдегида на 2,6-дихлор-4-фторбензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 514.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.61 (s, 1H), 7.91 (br d,  $J=8.9$  Гц, 1H), 7.78 (br d,  $J=8.2$  Гц, 2H), 6.85 (br d,  $J=9.2$  Гц, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.95-3.80 (m, 2H), 2.44-2.29 (m, 3H), 1.94 (s, 2H), 1.57 (br s, 4H), 1.29-1.18 (m, 2H), 1.17 (br s, 2H), дополнительные сигналы потеряны из-за подавления сигнала воды в  $^1H$  ЯМР; FXR EC<sub>50</sub> = 493 нМ.

#### ПРИМЕР 68

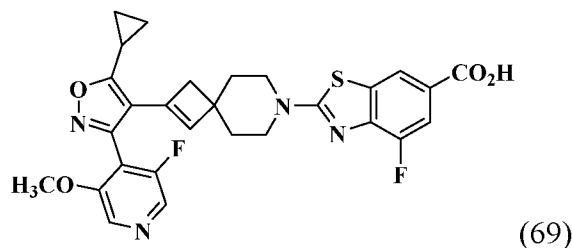
2-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дифторпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 1, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 3,5-дифторизоникотинальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 539.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.81 (s, 2H), 8.21 (d,  $J = 1.5$  Гц, 1H), 7.59 (dd,  $J = 1.5, 11.5$  Гц, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.88-3.40 (m, 4H), 2.51 (s, 2H), 2.40-2.28 (m, 1H), 1.70 (dd,  $J = 4.7, 7.0$  Гц, 4H), 1.30-1.06 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 442 нМ.

#### ПРИМЕР 69

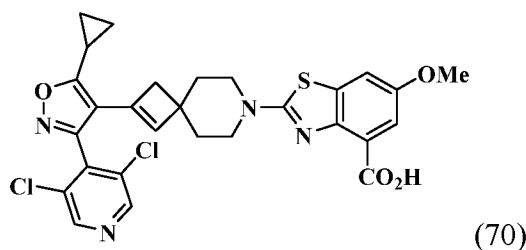
2-(2-(5-Циклопропил-3-(3-фтор-5-метоксипиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота



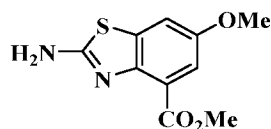
Указанное в заголовке соединение получали как дополнительный изолят при получении Примера 68 путем замены одного фтора на MeOH. MS (ESI)  $m/z$ : 551.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8.40 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (d,  $J = 1.5$  Гц, 1H), 7.66 (dd,  $J = 1.5, 11.6$  Гц, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.84 (dt,  $J = 4.9, 13.7$  Гц, 2H), 3.61 (ddd,  $J = 4.2, 8.2, 13.0$  Гц, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.32 (tt,  $J = 5.4, 8.0$  Гц, 1H), 1.79 (dt,  $J = 5.0, 10.2$  Гц, 4H), 1.22 (ddd,  $J = 2.5, 6.3, 7.7$  Гц, 4H); FXR  $EC_{50} = 730$  нМ.

### ПРИМЕР 70

2-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-6-метоксибензо[d]тиазол-4-карбоновая кислота

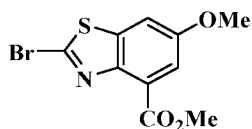


Стадия 1. Метил 2-амино-6-метоксибензо[d]тиазол-4-карбоксилат



Метил 2-амино-5-метоксибензоат (190 мг, 1.0 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5.2 мл). Добавляли тиоцианат аммония (120 мг, 1.6 ммоль) с последующим добавлением бензилтриметиламмония трибромид (409 мг, 1.0 ммоль), через 3.5 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным  $NaHCO_3$ , затем рассолом, высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Сырой материал очищали с помощью флэш-хроматографии на  $SiO_2$  (0-100% EtOAc/гексаны, градиент 17 минут, колонка Isco 12 г) с получением метил 2-амино-6-метоксибензо[d]тиазол-4-карбоксилата (100 мг, 0.42 ммоль, 40% выход).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.51 (d,  $J = 2.6$  Гц, 1H), 7.35 (d,  $J = 2.6$  Гц, 1H), 5.89 (br. s., 2H), 3.99 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

Стадия 2. Метил 2-бром-6-метоксибензо[d]тиазол-4-карбоксилат



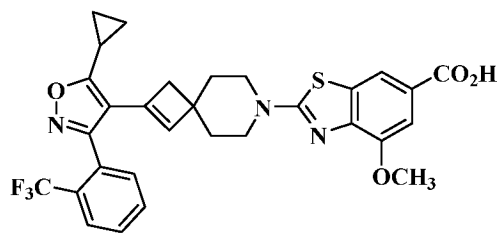
Бромид меди (II) (159 мг, 0.71 ммоль) и *трет*-бутилнитрит (85 мкл, 0.71 ммоль) растворяли в MeCN (1.7 мл) и оставляли перемешиваться в течение 10 минут. Метил 2-амино-6-метоксибензо[d]тиазол-4-карбоксилат (100 мг, 0.42 ммоль) растворяли в MeCN (2.5 мл) и добавляли раствор меди. Через 2 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали 1 н. HCl, насыщенным NaHCO<sub>3</sub>, затем рассолом, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением метил 2-бром-6-метоксибензо[d]тиазол-4-карбоксилата. Продукт использовали без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 7.46 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.93 (s, 3H).

Пример 70. 2-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-6-метоксибензо[d]тиазол-4-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 47, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на 2-бром-6-метоксибензо[d]тиазол-4-карбоновую кислоту. MS (ESI) *m/z*: 583.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.88 (s, 2H), 7.74 (d, *J* = 2.7 Гц, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.7 Гц, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73-3.62 (m, 2H), 3.56-3.45 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.36 (td, *J* = 4.3, 8.5 Гц, 1H), 1.70 (br t, *J* = 6.2 Гц, 4H), 1.28-1.13 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 4400 нМ.

#### ПРИМЕР 71

2-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-метоксибензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота

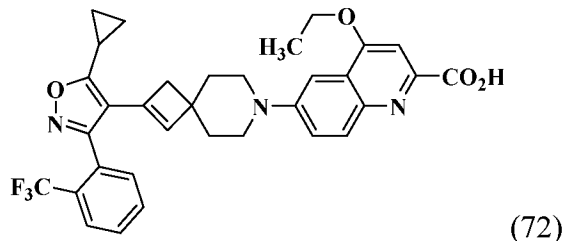


(71)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 29, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на метил 2-бром-4-метоксибензо[d]тиазол-6-карбоксилат. MS (ESI) *m/z*: 582.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7.98 (d, *J*=1.54 Гц, 1H), 7.86-7.93 (m, 1H), 7.75 (br d, *J*=1.98 Гц, 2H), 7.54 (d, *J*=1.54 Гц, 1H), 7.48-7.53 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.70-3.89 (m, 2H), 3.56 (br d, *J*=8.36 Гц, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.30 (s, 1H), 1.62-1.83 (m, 4H), 1.11-1.30 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 9.4 нМ.

## ПРИМЕР 72

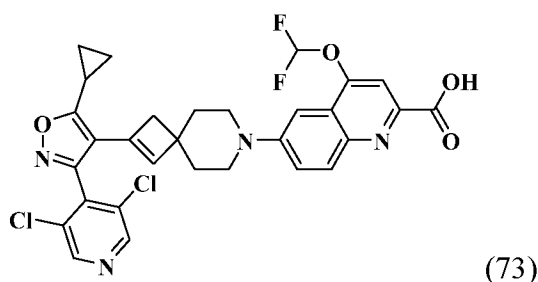
6-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-этоксихинолин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 54, путем замены этил 7-хлорцинолин-3-карбоксилата, HCl, на метил 6-бром-4-этоксихинолин-2-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 590.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 8.57-8.80 (m, 1H), 7.71-7.88 (m, 3H), 7.56-7.68 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 1H), 7.38 (d,  $J=2.64$  Гц, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.58 (d,  $J=7.04$  Гц, 2H), 3.47-3.70 (m, 2H), 3.33 (br dd,  $J=4.18$ , 9.02 Гц, 2H), 2.38 (s, 2H), 2.09-2.21 (m, 1H), 1.76 (br t,  $J=4.95$  Гц, 4H), 1.67 (t,  $J=7.04$  Гц, 3H), 1.28 (dd,  $J=2.53$ , 4.95 Гц, 2H), 1.15 (dd,  $J=2.64$ , 8.36 Гц, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 10 нМ.

## ПРИМЕР 73

6-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(дифторметокси)хинолин-2-карбоновая кислота

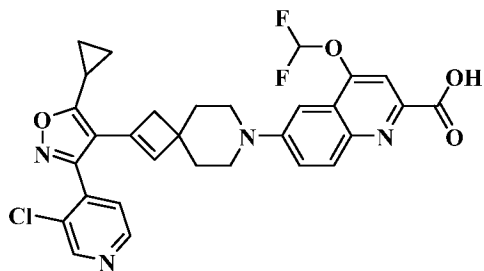


Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 58, путем замены 2-(трифторметил)бензальдегида на 3,5-дихлоризоникотинальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 613.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (s, 2H), 7.95 (d,  $J=9.24$  Гц, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.59 (dd,  $J=2.75$ , 9.57 Гц, 1H), 7.28 (d,  $J=2.64$  Гц, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.44-3.64 (m, 2H), 3.29 (br s, 2H), 2.44 (s, 2H), 2.19 (ddd,  $J=3.30$ , 5.01, 8.42 Гц, 1H), 1.68-1.93 (m, 5H), 1.31-1.37 (m, 2H), 1.18 (s, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 16 нМ.

## ПРИМЕР 74



6-(2-(3-(3-Хлорпиридин-4-ил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(дифторметокси)хинолин-2-карбоновая кислота

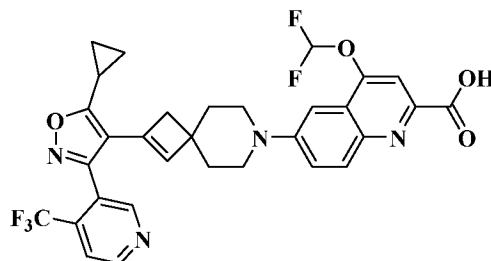


(74)

Указанное в заголовке соединение было получено в виде минорного изолята из способа получения Примера 73. MS (ESI)  $m/z$ : 579.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8.78 (s, 1H), 8.65 (d,  $J=4.95$  Гц, 1H), 8.19 (d,  $J=9.63$  Гц, 1H), 7.95 (dd,  $J=2.48, 9.63$  Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.51-7.59 (m, 2H), 7.36-7.46 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.65-3.75 (m, 2H), 3.44 (ddd,  $J=3.71, 8.60, 12.72$  Гц, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.29-2.37 (m, 1H), 1.77-1.89 (m, 4H), 1.17-1.27 (m, 4H); FXR  $EC_{50} = 38$  нМ.

#### ПРИМЕР 75

6-(2-(5-Циклопропил-3-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(дифторметокси)хинолин-2-карбоновая кислота

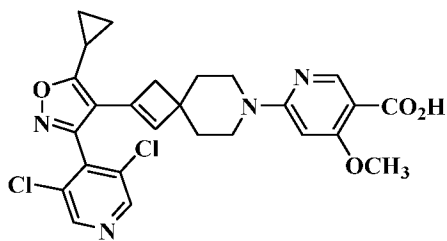


(75)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 58, путем замены 2-(трифторметил)бензальдегида на 4-(трифторметил)никотинальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 613.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8.94-8.82 (m, 1H), 8.12-7.98 (m, 2H), 7.84-7.70 (m, 3H), 7.58-7.18 (m, 2H), 5.77 (s, 1H), 3.65-3.53 (m, 2H), 3.37-3.23 (m, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.32 (tt,  $J=5.5, 8.0$  Гц, 1H), 1.78 (dt,  $J=4.9, 10.3$  Гц, 4H), 1.29-1.15 (m, 4H); FXR  $EC_{50} = 35$  нМ.

#### ПРИМЕР 76

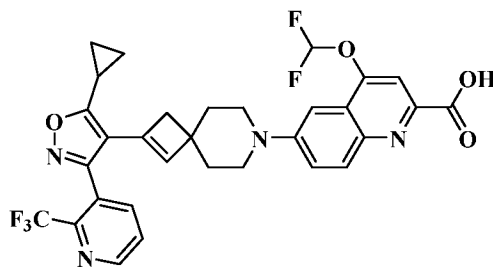
6-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-метоксиникотиновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 47, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на метил 6-хлор-4-метоксиникотинат. MS (ESI)  $m/z$ : 527.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.83 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.83-3.70 (m, 6H), 3.48-3.36 (m, 2H), 2.40-2.31 (m, 3H), 1.57 (br s, 4H), 1.28-1.19 (m, 2H), 1.16-1.09 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 2149 нМ.

#### ПРИМЕР 77

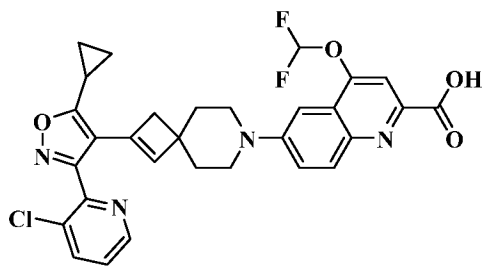
6-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(дифторметокси)хинолин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 58, путем замены 2-(трифторметил)бензальдегида на 2-(трифторметил)никотинальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 613.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 9.02-8.93 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 9.5 Гц, 1H), 7.91 (d, *J* = 5.3 Гц, 1H), 7.83-7.76 (m, 2H), 7.60-7.20 (m, 2H), 5.78 (s, 1H), 3.72-3.49 (m, 2H), 3.38-3.29 (m, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.33 (tt, *J* = 5.6, 7.9 Гц, 1H), 1.78 (dt, *J* = 4.8, 10.1 Гц, 4H), 1.35-1.10 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 68 нМ.

#### ПРИМЕР 78

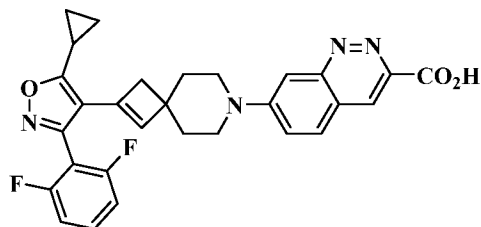
6-(2-(3-(3-Хлорпиридин-2-ил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(дифторметокси)хинолин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 58, путем замены 2-(трифторметил)бензальдегида на 3-хлорпиколиальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 579.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8.65 (dd,  $J = 1.4, 4.8$  Гц, 1H), 8.14 (d,  $J = 9.5$  Гц, 1H), 8.09 (dd,  $J = 1.4, 8.3$  Гц, 1H), 7.89-7.85 (m, 2H), 7.66-7.27 (m, 3H), 5.89 (s, 1H), 3.71-3.60 (m, 2H), 3.44-3.34 (m, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.34 (tt,  $J = 5.7, 7.6$  Гц, 1H), 1.81 (dt,  $J = 4.5, 9.5$  Гц, 4H), 1.23 (ddq,  $J = 2.4, 5.1, 7.3$  Гц, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 121 нМ.

#### ПРИМЕР 79

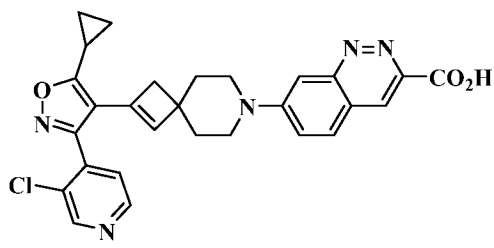
7-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)циннолин-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 53, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 2,6-дифторбензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 515.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.56 (s, 1H), 8.02 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 7.83 (d,  $J = 9.5$  Гц, 1H), 7.69 (ddd,  $J = 6.6, 8.4, 15.1$  Гц, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.33 (t,  $J = 8.0$  Гц, 2H), 6.00 (s, 1H), 3.76-3.67 (m, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.35 (td,  $J = 4.0, 8.2$  Гц, 1H), 1.76-1.63 (m, 4H), 1.18 (ddt,  $J = 2.7, 5.4, 25.3$  Гц, 4H), дополнительные сигналы отсутствуют из-за подавления сигнала воды; FXR EC<sub>50</sub> = 733 нМ.

#### ПРИМЕР 80

7-(2-(3-(3-Хлорпиридин-4-ил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)циннолин-3-карбоновая кислота

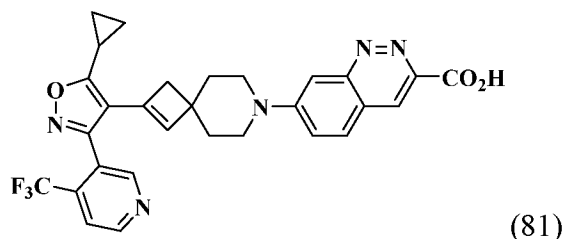


Указанное в заголовке соединение было получено в виде минорного изолята при получении Примера 55 в результате восстановления одного хлора на стадии сочетания по Бухвальду, катализируемой. MS (ESI)  $m/z$ : 514.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8.88 (s, 1H),

8.78 (s, 1H), 8.65 (d,  $J=4.95$  Гц, 1H), 8.13 (d,  $J=9.63$  Гц, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.55 (d,  $J=4.95$  Гц, 1H), 7.26 (d,  $J=1.93$  Гц, 1H), 5.95-6.01 (m, 1H), 3.90-4.09 (m, 2H), 3.67 (br dd,  $J=5.36, 8.12$  Гц, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 1.85 (br s, 4H), 1.17-1.41 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 1360 нМ.

#### ПРИМЕР 81

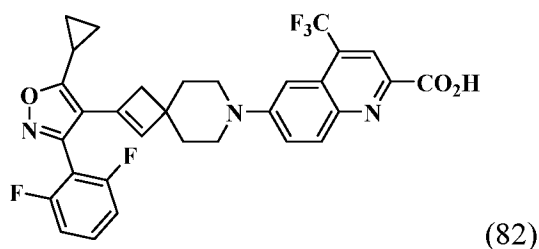
7-(2-(5-Циклопропил-3-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)циннолин-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 53, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 4-(трифторметил)никотинальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 548.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.04 (d,  $J = 5.1$  Гц, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.02-7.94 (m, 2H), 7.78 (d,  $J = 9.8$  Гц, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.69-3.61 (m, 2H), 2.39-2.26 (m, 3H), 1.70-1.58 (m, 4H), 1.18 (dt,  $J = 5.1, 38.7$  Гц, 4H), дополнительные сигналы отсутствуют из-за подавления сигнала воды; FXR EC<sub>50</sub> = 1540 нМ.

#### ПРИМЕР 82

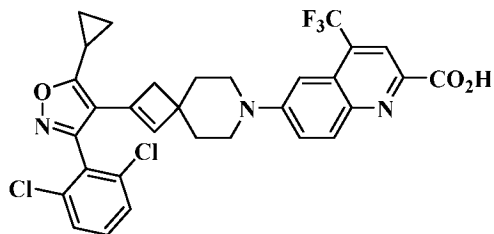
6-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 79, путем замены этил 7-хлорциннолин-3-карбоксилата, HCl, на этил 6-хлор-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 582.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.21 (s, 1H), 8.08 (d,  $J = 9.5$  Гц, 1H), 7.88 (d,  $J = 9.5$  Гц, 1H), 7.69 (q,  $J = 7.4$  Гц, 1H), 7.33 (t,  $J = 8.1$  Гц, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.67-3.59 (m, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.40-2.30 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 4H), 1.24-1.12 (m, 4H), дополнительные сигналы отсутствуют из-за подавления сигнала воды; FXR EC<sub>50</sub> = 356 нМ.

## ПРИМЕР 83

6-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоновая кислота

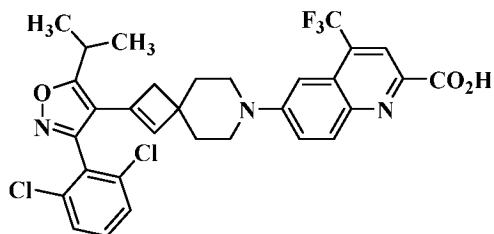


(83)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 82, путем замены 2,6-дифторбензальдегида на 2,6-дихлорбензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 614.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.22 (br s, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.79 (br d,  $J=8.85$  Гц, 1H), 7.62-7.68 (m, 2H), 7.49-7.62 (m, 2H), 7.06 (br s, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.55 (br s, 1H), 3.31-3.51 (m, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.66 (br s, 4H), 1.17-1.25 (m, 2H), 1.13 (br s, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 38 нМ.

## ПРИМЕР 84

6-(2-(3-(2,6-Дихлорфенил)-5-изопропилизоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоновая кислота

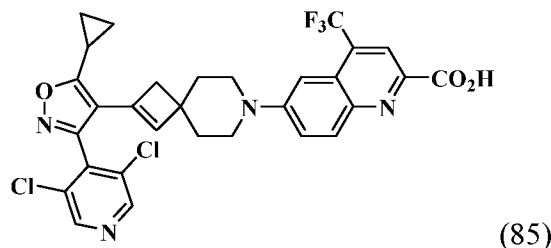


(84)

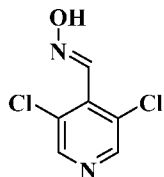
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 83, путем замены циклопропилацетилена на изопропилацетилена. MS (ESI)  $m/z$ : 612.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.46-8.30 (m, 1H), 8.06-7.95 (m, 1H), 7.56 (td,  $J=4.1, 2.6$  Гц, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.61-3.46 (m, 2H), 3.40-3.19 (m, 4H), 2.33 (br s, 3H), 1.43 (d,  $J=6.9$  Гц, 8H), 1.26 (s, 1H); FXR EC<sub>50</sub> = 127 нМ.

## ПРИМЕР 85

6-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоновая кислота

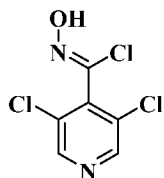


Стадия 1. 3,5-Дихлоризоникотинальдегид оксим



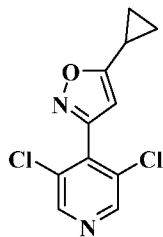
Гидроксиламин гидрохлорид (11.8 г, 170 ммоль) добавляли к раствору 3,5-дихлоризоникотинальдегида (20 г, 114 ммоль) в пиридине (50 мл) при комнатной температуре. Через 10 минут реакционную смесь концентрировали под вакуумом для удаления избытка пиридин. Твердое вещество собирали путем фильтрования с отсасыванием, промывали водой и высушивали под вакуумом с получением 3,5-дихлоризоникотинальдегида оксима (21.7 г, 114 ммоль, 100% выход) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.32 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.28 (s, 1H).

Стадия 2. 3,5-Дихлор-N-гидроксиизоникотинимидоил хлорид



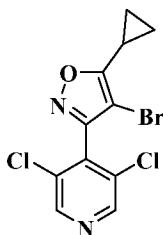
3,5-Дихлоризоникотинальдегид оксим (21.7 г, 114 ммоль) суспендировали в DMF (114 мл). N-Хлорсукцинимид (16.7 г, 125 ммоль) добавляли тремя порциями с получением прозрачного желтого раствора. После перемешивания в течение 3 часов реакционную смесь выливали на лед и экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$ . Органический слой промывали рассолом, и объединенные водные слои подвергали обратной экстракции  $\text{Et}_2\text{O}$ . Объединенные органические вещества высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на  $\text{SiO}_2$  (0-60%  $\text{EtOAc}$ /гексаны, колонка Isco 120 г) с получением 3,5-дихлор-N-гидроксиизоникотинимидоил хлорида (24.8 г, 110 ммоль, 97% выход) в виде не совсем белых кристаллов.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.72 (s, 1H), 8.62 (s, 2H).

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



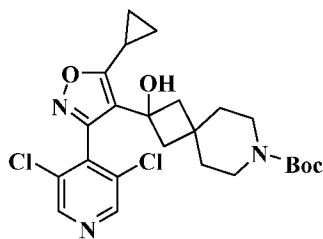
Этинилциклопропан (12.1 мл, 143 ммоль) с последующим Et<sub>3</sub>N (18.4 мл, 132 ммоль) добавляли к раствору 3,5-дихлор-N-гидроксиизоникотинимидоил хлорида (24.8 г, 110 ммоль в DCM (440 мл) при комнатной температуре. После перемешивания на протяжении ночи при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали досуха под вакуумом и затем переносили в EtOAc/воду. Органический слой промывали рассолом, и объединенные водные слои подвергали обратной экстракции EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазола (27.3 г, 107 ммоль, 97% выход) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 2.24-2.11 (m, 1H), 1.23-1.07 (m, 4H).

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



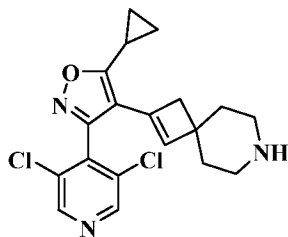
N-Бромсукцинимид (24.8 г, 139 ммоль) добавляли к раствору 5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазола (27.3 г, 107 ммоль) в DMF (143 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении выходных. Реакционную смесь выливали на лед и экстрагировали Et<sub>2</sub>O. Органический слой промывали рассолом, и водные слои подвергали обратной экстракции Et<sub>2</sub>O. Объединенные органические экстракты высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением желтого твердого вещества. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (0-30% EtOAc/гексаны, колонка Isco 220 г) с получением 4-бром-5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазола (29.0 г, 74.9 ммоль, 81% выход) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.65 (s, 2H), 2.19 (tt, J=8.4, 5.1 Гц, 1H), 1.36-1.28 (m, 2H), 1.25-1.17 (m, 2H).

Стадия 5. *трет*-Бутил 2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-2-гидрокси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



n-Бутиллитий (22.5 мл, 56.1 ммоль) медленно добавляли (на протяжении ~30 минут) к  $-78^{\circ}\text{C}$  раствору 4-бром-5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазола (15 г, 44.9 ммоль) в THF (150 мл). Через 10 минут к холодной перемешиваемой смеси медленно добавляли *трет*-бутил 2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (10.8 г, 44.9 ммоль) в виде раствора в 8 мл THF. Через 2.5 ч реакцию гасили медленным добавлением 15 мл насыщенного водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Смесь экстрагировали EtOAc, и органический слой промывали рассолом. Объединенные водные слои дополнительно экстрагировали EtOAc, и объединенные органические экстракты высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением оранжевого твердого остатка. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на  $\text{SiO}_2$  (0-100% EtOAc/DCM, колонка Isco 220 г, продукт элюировался как широкий низкий пик) с получением *трет*-бутил 2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-2-гидрокси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (6.6 г, 13.4 ммоль, 30% выход) в виде рыжевато-коричневой пены.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.65 (s, 2H), 3.34-3.25 (m, 2H), 3.24-3.17 (m, 2H), 2.25-2.11 (m, 4H), 2.09 (s, 1H), 1.78-1.65 (m, 2H), 1.49-1.42 (m, 11H), 1.42-1.35 (m, 2H), 1.34-1.28 (m, 2H), 1.22-1.11 (m, 2H).

Стадия 6. 5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-4-(7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-2-ил)изоксазол

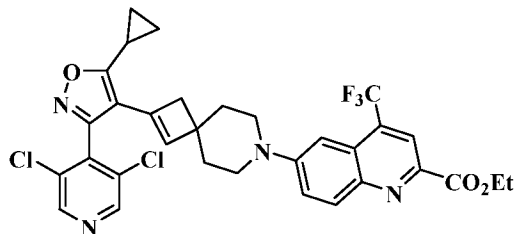


Трифторуксусную кислоту (5.8 мл, 76 ммоль) добавляли в колбу, содержащую *трет*-бутил 2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-2-гидрокси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (3.8 г, 7.6 ммоль). Через 3 часа реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток переносили в EtOAc и подщелачивали насыщенным водным  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Органический слой промывали рассолом, и объединенные водные слои подвергали обратной экстракции EtOAc. Органические экстракты высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 5-циклопропил-3-(3,5-



дихлорпиридин-4-ил)-4-(7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-2-ил)изоксазола в виде рыжевато-коричневой пены, которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 7. Этил 6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоксилат



Кашицу 5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-4-(7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-2-ил)изоксазола (2.0 г, 5.3 ммоль), этил 6-хлор-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоксилата (1.9 г, 6.4 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3.5 г, 10.6 ммоль) в диоксане (35 мл) дегазировали барботированием  $\text{N}_2$  через перемешиваемую смесь в течение 10 минут. Добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладий (II) (RuPhos-Pd-G2) (0.20 г, 0.27 ммоль), и реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до  $70^\circ\text{C}$ . После нагревания на протяжении ночи реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали через целит и концентрировали досуха под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на  $\text{SiO}_2$  (0-100% EtOAc/гексаны, колонка Isco 80 г) с получением этил 6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоксилата (1.2 г, 1.8 ммоль, 34% выход) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.64 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (d,  $J=9.5$  Гц, 1H), 7.60 (dd,  $J=9.5, 2.6$  Гц, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.56 (q,  $J=7.2$  Гц, 2H), 3.63-3.53 (m, 2H), 3.32 (ddd,  $J=12.8, 8.5, 3.9$  Гц, 2H), 2.45 (s, 2H), 2.20 (tt,  $J=8.4, 5.1$  Гц, 1H), 1.89-1.72 (m, 4H), 1.49 (t,  $J=7.2$  Гц, 3H), 1.36-1.29 (m, 2H), 1.24-1.14 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.65 (s, 3F).

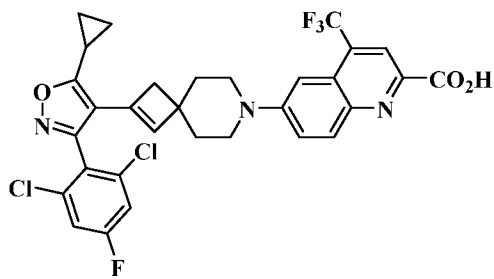
Пример 85. 6-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоновая кислота

Этил 6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоксилат (1.2 г, 1.8 ммоль) переносили в THF (12 мл), воду (4.8 мл) и MeOH (1.2 мл), и затем к смеси добавляли гидроксид лития (0.43 г, 18.0 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали до  $50^\circ\text{C}$ . После нагревания в течение 30 минут сырую реакционную смесь загружали на слой целита для очистки с помощью C-18 обращенно-фазовой флэш-хроматографии (10-100% В в А, А = 10:90:0.1 MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA, В = 90:10:0.1 MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA, 18 мин линейный градиент, колонка C-18 Isco Gold 100 г), целевые

фракции объединяли и концентрировали с получением 6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоновой кислоты, Пример 85 (1.0 г, 1.6 ммоль, 89% выход) в виде красного твердого вещества. MS (ESI)  $m/z$ : 615.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.66 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.06 (d,  $J=9.5$  Гц, 1H), 7.65 (dd,  $J=9.7, 2.6$  Гц, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.41-3.32 (m, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.25-2.16 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 4H), 1.37-1.31 (m, 2H), 1.25-1.17 (m, 2H);  $^{19}F$  ЯМР (377 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -62.85 (s, 3F); FXR  $EC_{50}$  = 53 нМ; мышь *in vivo* (3 мг/кг, @ 6h): *Cyp7a1* = -94%, *Fgf15* = +19x.

#### ПРИМЕР 86

6-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлор-4-фторфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоновая кислота

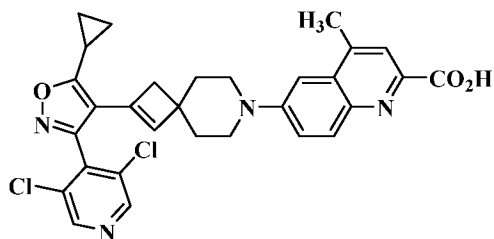


(86)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 82, путем замены 2,6-дифторбензальдегида на 2,6-дихлор-4-фторбензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 632.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.21 (s, 1H), 8.08 (br d,  $J=9.5$  Гц, 1H), 7.88 (br d,  $J=8.5$  Гц, 1H), 7.77 (d,  $J=8.5$  Гц, 2H), 7.08 (br s, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.70-3.56 (m, 2H), 3.36-3.23 (m, 3H), 2.40 (s, 1H), 2.38-2.28 (m, 1H), 1.76-1.60 (m, 4H), 1.28-1.18 (m, 2H), 1.16 (br d,  $J=2.7$  Гц, 2H); FXR  $EC_{50}$  = 68 нМ.

#### ПРИМЕР 87

6-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-метилхинолин-2-карбоновая кислота



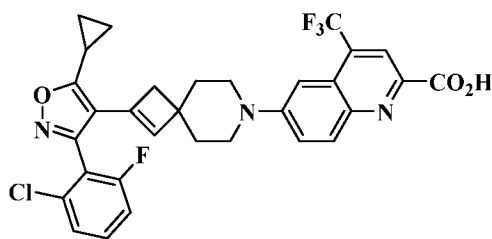
(87)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 85, путем замены этил 6-хлор-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоксилата на этил 6-бром-4-метилхинолин-2-

карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 561.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.63 (s, 2H), 7.90-8.14 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.11 (br s, 1H), 5.79-5.91 (m, 1H), 3.45-3.61 (m, 2H), 3.27 (ddd,  $J=3.74$ , 8.58, 12.54 Гц, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 2.19 (s, 1H), 1.78-2.03 (m, 4H), 1.27-1.39 (m, 4H); FXR  $EC_{50}$  = 76 нМ.

#### ПРИМЕР 88

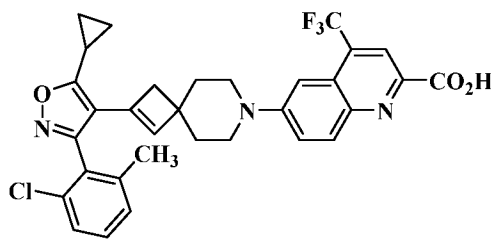
6-(2-(3-(2-Хлор-6-фторфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 82, путем замены 2,6-дифторбензальдегида на 2-хлор-6-фторбензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 597.9  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.21 (s, 1H), 8.07 (d,  $J = 9.4$  Гц, 1H), 7.80 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 7.63 (td,  $J = 6.1, 8.3$  Гц, 1H), 7.52 (d,  $J = 8.1$  Гц, 1H), 7.41 (t,  $J = 8.7$  Гц, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.63-3.52 (m, 2H), 3.34-3.25 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.32 (td,  $J = 4.3, 8.5$  Гц, 1H), 1.76-1.63 (m, 4H), 1.26-1.09 (m, 4H); FXR  $EC_{50}$  = 150 нМ.

#### ПРИМЕР 89

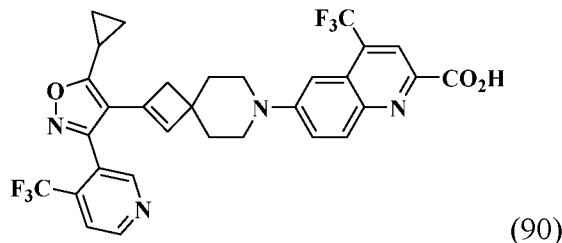
6-(2-(3-(2-Хлор-6-метилфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 82, путем замены 2,6-дифторбензальдегида на 2-хлор-6-метилбензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 594.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.21 (s, 1H), 8.07 (d,  $J = 9.5$  Гц, 1H), 7.83 (dd,  $J = 2.6, 9.5$  Гц, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.36 (dd,  $J = 2.9, 5.8$  Гц, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.63-3.55 (m, 2H), 3.31-3.22 (m, 2H), 2.42-2.31 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.74-1.59 (m, 4H), 1.25-1.10 (m, 4H); FXR  $EC_{50}$  = 202 нМ.

## ПРИМЕР 90

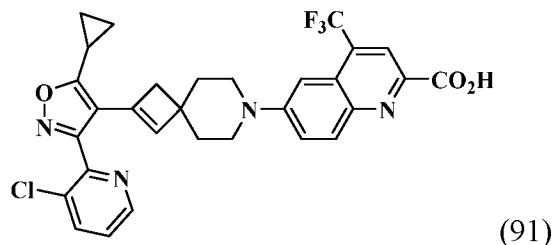
6-(2-(5-Циклопропил-3-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 82, путем замены 2,6-дифторбензальдегида на 4-(трифторметил)никотинальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 615.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.05 (d,  $J = 5.1$  Гц, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (d,  $J = 9.5$  Гц, 1H), 7.99 (d,  $J = 5.2$  Гц, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.58-3.50 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 3H), 1.73-1.61 (m, 4H), 1.28-1.11 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 195 нМ.

## ПРИМЕР 91

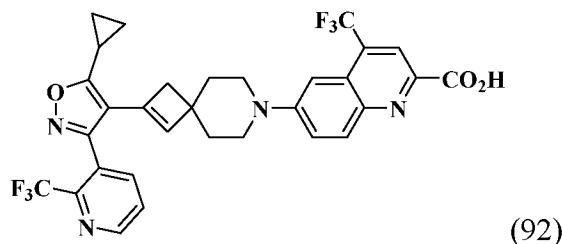
6-(2-(3-(3-Хлорпиридин-2-ил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 82, путем замены 2,6-дифторбензальдегида на 3-хлорпиколинальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 581.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.69 (d,  $J = 4.0$  Гц, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (d,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 8.07 (br d,  $J = 9.5$  Гц, 1H), 7.86 (br d,  $J = 8.5$  Гц, 1H), 7.63 (dd,  $J = 8.2, 4.6$  Гц, 1H), 7.07 (br s, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.70-3.52 (m, 1H), 3.31 (br t,  $J = 8.9$  Гц, 1H), 2.42-2.27 (m, 3H), 1.75-1.57 (m, 4H), 1.27-1.17 (m, 2H), 1.14 (br d,  $J = 2.7$  Гц, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 219 нМ.

## ПРИМЕР 92

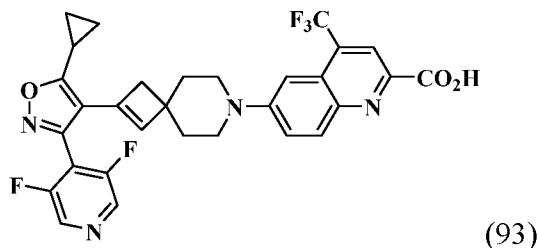
6-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 82, путем замены 2,6-дифторбензальдегида на 2-(трифторметил)никотинальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 615.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.93 (dd,  $J = 1.5, 4.8$  Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20-8.13 (m, 1H), 8.09 (d,  $J = 9.5$  Гц, 1H), 7.89 (dd,  $J = 4.7, 7.9$  Гц, 1H), 7.83-7.72 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.56-3.48 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.40-2.29 (m, 3H), 1.65 (ddd,  $J = 6.0, 11.1, 18.2$  Гц, 4H), 1.27-1.08 (m, 4H); FXR  $EC_{50} = 253$  нМ.

#### ПРИМЕР 93

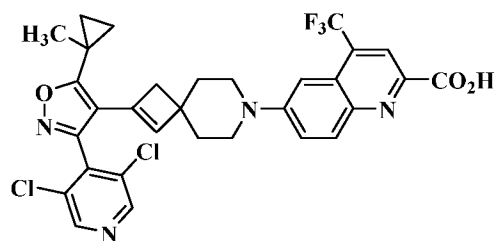
6-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дифторпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 82, путем замены 2,6-дифторбензальдегида на 3,5-дифторизоникотинальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 583.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.80 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.08 (d,  $J = 9.5$  Гц, 1H), 7.89 (dd,  $J = 2.6, 9.7$  Гц, 1H), 7.08 (d,  $J = 2.4$  Гц, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.66-3.57 (m, 2H), 3.43-3.27 (m, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.41-2.30 (m, 1H), 1.72 (q,  $J = 4.9, 5.4$  Гц, 4H), 1.27-1.10 (m, 4H); FXR  $EC_{50} = 511$  нМ.

#### ПРИМЕР 94

6-(2-(3-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)-5-(1-метилциклопропил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоновая кислота

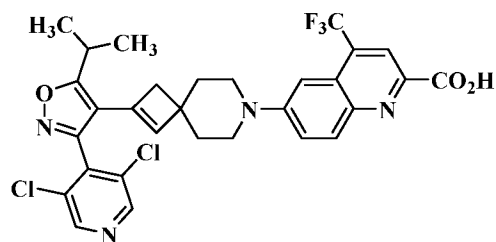


(94)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 85, путем замены циклопропилацетилена на 1-этинил-1-метилциклопропан. MS (ESI)  $m/z$ : 629.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.87 (s, 2H), 8.22 (br s, 1H), 8.08 (br d,  $J=9.2$  Гц, 1H), 7.85 (br d,  $J=7.9$  Гц, 1H), 7.09 (br s, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.67-3.54 (m, 1H), 3.39-3.25 (m, 1H), 3.02-2.88 (m, 1H), 2.36 (s, 2H), 1.78-1.61 (m, 4H), 1.45 (s, 3H), 1.32-1.21 (m, 2H), 1.18 (br t,  $J=7.3$  Гц, 2H), 1.08 (br s, 2H), 0.99 (br s, 2H); FXR  $EC_{50}$  = 507 нМ.

#### ПРИМЕР 95

6-(2-(3-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)-5-изопропилизоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоновая кислота

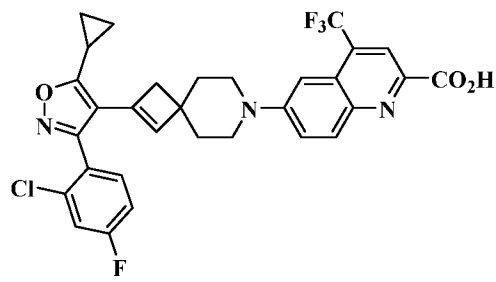


(95)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 85, путем замены циклопропилацетилена на изопропилацетилен. MS (ESI)  $m/z$ : 617.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, CDCl $_3$ )  $\delta$  8.90-8.52 (m, 2H), 8.42 (br d,  $J=1.0$  Гц, 1H), 8.18-7.93 (m, 1H), 7.70-7.45 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.56 (br s, 2H), 3.42-3.25 (m, 3H), 2.37 (s, 2H), 1.78 (br s, 4H), 1.44 (br d,  $J=6.9$  Гц, 6H), OH кислоты не наблюдался, один хинолин С-Н под пиком CDCl $_3$ ; FXR  $EC_{50}$  = 37 нМ.

#### ПРИМЕР 96

6-(2-(3-(2-Хлор-4-фторфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоновая кислота

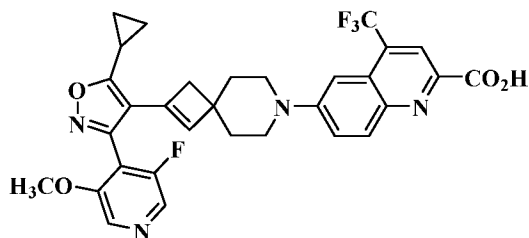


(96)

Указанное в заголовке соединение было получено в виде минорного изолята при получении Примера 86 путем восстановления одного хлора на стадии сочетания по Бухвальду, катализируемого Pd. MS (ESI)  $m/z$ : 598.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.21 (br s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.86 (br d,  $J=9.9$  Гц, 1H), 7.63 (br d,  $J=8.8$  Гц, 1H), 7.56 (br dd,  $J=8.3, 6.1$  Гц, 1H), 7.42-7.31 (m, 1H), 7.11 (br s, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.61 (br d,  $J=13.8$  Гц, 2H), 3.44-3.24 (m, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.37-2.24 (m, 1H), 1.83-1.63 (m, 3H), 1.35-1.05 (m, 5H). Отсутствие дополнительных сигналов из-за подавления сигнала воды в эксперименте  $^1H$  ЯМР; FXR EC<sub>50</sub> = 869 нМ.

#### ПРИМЕР 97

6-(2-(5-Циклопропил-3-(3-фтор-5-метоксипиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоновая кислота

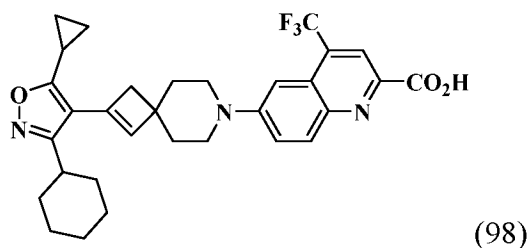


(97)

Указанное в заголовке соединение получали в виде дополнительного изолята при получении Примера 93 путем замещения одного фтора на MeOH в процессе стадии гидролиза. MS (ESI)  $m/z$ : 595.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8.40 (d,  $J=3.2$  Гц, 1H), 8.34 (t,  $J=3.2$  Гц, 2H), 8.18 (br s, 1H), 7.86-7.77 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.98 (d,  $J=3.3$  Гц, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.45-3.36 (m, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.37-2.28 (m, 1H), 1.88-1.72 (m, 4H), 1.21 (q,  $J=3.5, 6.1$  Гц, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 1940 нМ.

#### ПРИМЕР 98

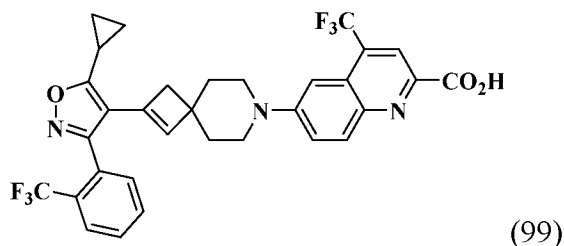
6-(2-(3-Циклогексил-5-циклопропилизоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 82, путем замены 2,6-дифторбензальдегида на циклогексанкарбальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 552.4  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.23 (s, 1H), 8.10 (d,  $J=9.3$  Гц, 1H), 7.91 (d,  $J=9.9$  Гц, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.76-3.65 (m, 2H), 2.78-2.67 (m, 3H), 2.21 (dq,  $J=5.3, 8.6$  Гц, 1H), 1.97-1.22 (m, 8H), 1.47-1.19 (m, 6H), 1.12-0.94 (m, 4H), дополнительные сигналы отсутствуют из-за подавления сигнала воды; FXR  $EC_{50} = 1720$  нМ.

#### ПРИМЕР 99

6-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоновая кислота



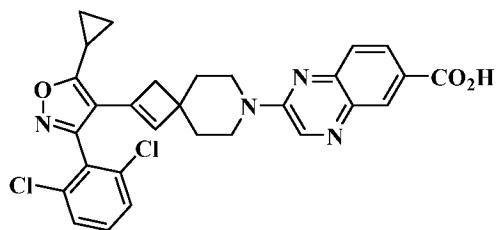
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 82, путем замены 2,6-дифторбензальдегида на 2-(трифторметил)бензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 614.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8.33 (s, 1H), 8.13 (d,  $J=9.35$  Гц, 1H), 7.89 (d,  $J=7.15$  Гц, 1H), 7.68-7.81 (m, 3H), 7.51 (d,  $J=7.15$  Гц, 1H), 7.21 (br s, 1H), 5.67-5.86 (m, 1H), 3.60 (br s, 2H), 3.36 (br d,  $J=3.58$  Гц, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.31 (s, 1H), 1.66-1.94 (m, 4H), 1.11-1.40 (m, 4H); FXR  $EC_{50} = 92$  нМ.

#### Общий Способ D

#### ПРИМЕР 100

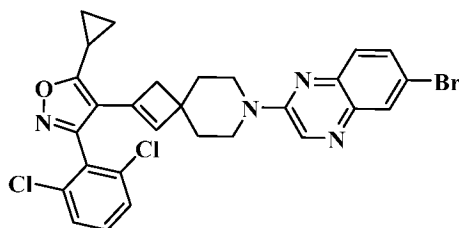
2-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)хиноксалин-6-карбоновая кислота





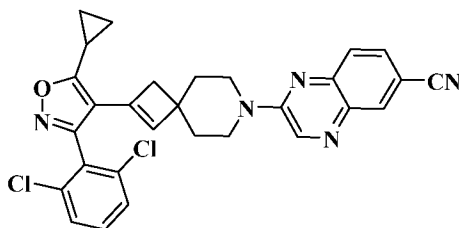
(100)

Стадия 1. 4-(7-(6-Бромхиноксалин-2-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-2-ил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол



Кашицу 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-2-ил)изоксазола (25 мг, 0.07 ммоль, синтез описан в Общем Способе А), 6-бром-2-хлорхиноксалина (19.5 мг, 0.08 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (43.4 мг, 0.13 ммоль) в диоксане (0.3 мл) дегазировали барботированием азота через смесь в течение 5 минут. Добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II) (RuPhos-Pd-G2) (2.59 мг, 3.33 мкмоль), и реакцию герметично закрывали и нагревали до 90°C в течение 6 часов. Сырую реакцию смесь сразу очищали с помощью флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (0-100% EtOAc/гексаны, колонка Isco 12 г) с получением 4-(7-(6-бромхиноксалин-2-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-2-ил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазола (26 мг, 0.04 ммоль, 64% выход) в виде смолы. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.57 (s, 1H), 8.03 (d, J=2.2 Гц, 1H), 7.64 (dd, J=8.8, 2.2 Гц, 1H), 7.53 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.94 (dt, J=13.5, 5.1 Гц, 2H), 3.66-3.50 (m, 2H), 2.44 (s, 2H), 2.21 (tt, J=8.4, 5.1 Гц, 1H), 1.76 (t, J=5.6 Гц, 4H), 1.36-1.30 (m, 2H), 1.22-1.15 (m, 2H).

Стадия 2. 2-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)хиноксалин-6-карбонитрил



Виалу для микроволновой обработки, содержащую 4-(7-(6-бромхиноксалин-2-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-2-ил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (20 мг, 0.03 ммоль), Хантфос (4.0 мг, 6.9 мкмоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (6.3 мг, 6.9 мкмоль) и цианид цинка (4.0 мг,

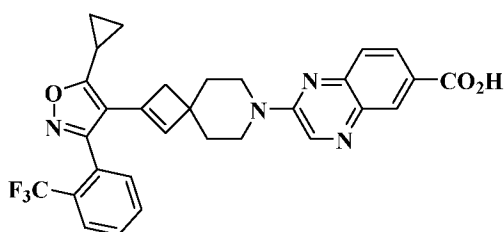
0.03 ммоль), три раза продували азотом и добавляли безводный DMF (0.5 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновом излучении при 110°C в течение 1.5 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали рассолом (10 мл). Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха под вакуумом. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (от 0 до 100% EtOAc/гексаны, колонка Isco 12 г) с получением 2-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)хиноксалин-6-карбонитрила (11.5 мг, 0.02 ммоль, 60% выход) в виде смолы. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.65 (s, 1H), 8.19 (d, *J*=1.8 Гц, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.02 (dt, *J*=13.5, 5.0 Гц, 2H), 3.68-3.59 (m, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.20 (tt, *J*=8.4, 5.1 Гц, 1H), 1.77 (t, *J*=5.6 Гц, 4H), 1.37-1.31 (m, 2H), 1.24-1.15 (m, 2H).

Пример 100. 2-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)хиноксалин-6-карбоновая кислота

К раствору 2-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)хиноксалин-6-карбонитрила (11.5 мг, 0.02 ммоль) в EtOH (72.5 мкл) добавляли NaOH (21.8 мкл, 0.11 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали до 90°C в течение 2 ч. Сырую реакционную смесь очищали с помощью C-18 обращенно-фазовой флэш-хроматографии (10-100% В в А, А = 10:90:0.1 MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA, В = 90:10:0.1 MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA, 18 мин линейный градиент, колонка C-18 Isco Gold 24 г), целевые фракции объединяли и концентрировали с получением 2-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)хиноксалин-6-карбоновой кислоты (9.6 мг, 0.017 ммоль, 79% выход) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) *m/z*: 546.9 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8.69 (s, 1H), 8.44 (d, *J*=1.98 Гц, 1H), 8.11 (dd, *J*=1.87, 8.69 Гц, 1H), 7.59 (d, *J*=8.58 Гц, 1H), 7.37-7.52 (m, 3H), 5.80 (s, 1H), 4.03 (td, *J*=4.98, 13.59 Гц, 2H), 3.52-3.73 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.18-2.32 (m, 1H), 1.72 (br t, *J*=5.50 Гц, 4H), 1.07-1.40 (m, 6H); FXR EC<sub>50</sub> = 33 нМ.

#### ПРИМЕР 101

2-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)хиноксалин-6-карбоновая кислота

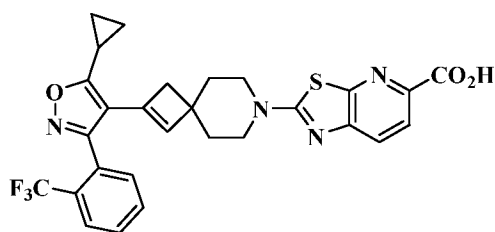


(101)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 100, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 2-(трифторметил)бензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 547.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8.81-8.91 (m, 1H), 8.50 (d,  $J=1.76$  Гц, 1H), 8.20 (dd,  $J=1.98$ , 8.80 Гц, 1H), 7.85-7.99 (m, 1H), 7.71-7.80 (m, 2H), 7.68 (d,  $J=8.80$  Гц, 1H), 7.46-7.57 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.96-4.35 (m, 2H), 3.60-3.89 (m, 2H), 2.46 (s, 1H), 2.31 (s, 1H), 1.63-1.90 (m, 4H), 1.10-1.44 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 17 нМ.

#### ПРИМЕР 102

2-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)тиазоло[5,4-b]пиридин-5-карбоновая кислота

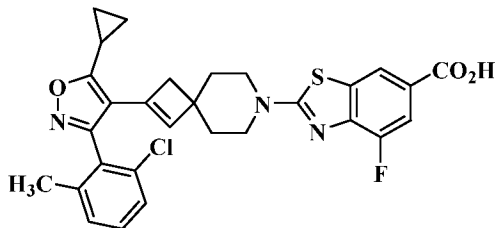


(102)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 62, путем замены 3,5-дихлоризоникотинальдегида на 2-(трифторметил)бензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 553.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.15 (br d,  $J=8.25$  Гц, 1H), 7.83 (br d,  $J=7.43$  Гц, 1H), 7.76 (br d,  $J=8.25$  Гц, 1H), 7.62-7.73 (m, 2H), 7.46 (br d,  $J=6.60$  Гц, 1H), 5.57-5.82 (m, 1H), 3.78 (br d,  $J=11.55$  Гц, 2H), 3.46-3.65 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.15 (br d,  $J=4.68$  Гц, 1H), 1.24-1.38 (m, 4H), 1.18 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 18 нМ.

#### ПРИМЕР 103

2-(2-(3-(2-Хлор-6-метилфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота



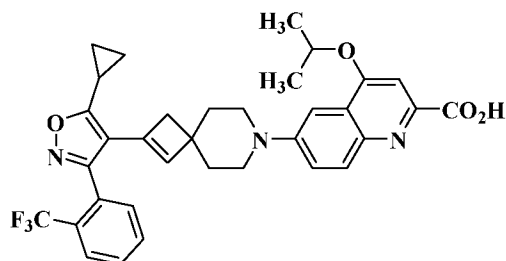
(103)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 1, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 2-хлор-6-метилбензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 549.9  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.21 (s, 1H), 7.60 (d,  $J=11.5$  Гц, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.53-3.45 (m, 2H), 2.43-2.29 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.66 (br s, 4H), 1.24-1.10 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub>

= 19 нМ.

ПРИМЕР 104.

6-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-изопропоксихинолин-2-карбоновая кислота

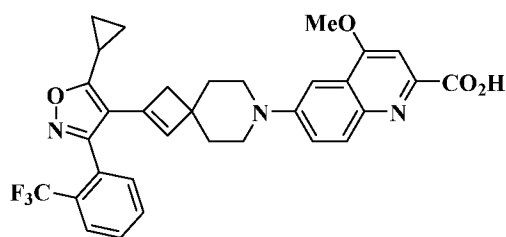


(104)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 99, путем замены этил 6-хлор-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоксилата на метил 6-бром-4-изопропоксихинолин-2-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 604.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8.08-8.36 (m, 1H), 7.83-8.03 (m, 2H), 7.64-7.82 (m, 3H), 7.51 (br d,  $J=6.60$  Гц, 1H), 7.43 (br s, 1H), 5.63-5.84 (m, 1H), 5.20-5.46 (m, 1H), 3.62 (br s, 4H), 2.42 (br s, 2H), 2.29 (br d,  $J=4.40$  Гц, 1H), 1.75 (br s, 4H), 1.60 (br s, 6H), 1.20 (br s, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 59 нМ.

ПРИМЕР 105

6-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-метоксихинолин-2-карбоновая кислота

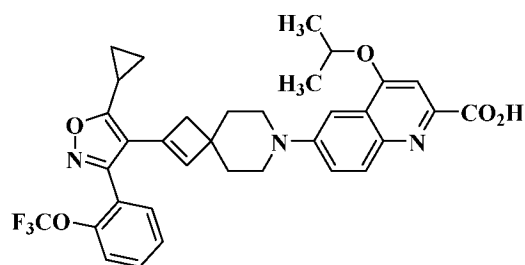


(105)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 99, путем замены этил 6-хлор-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоксилата на метил 6-бром-4-метоксихинолин-2-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 576.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8.10 (d,  $J=9.46$  Гц, 1H), 7.86-7.93 (m, 1H), 7.72-7.85 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.47-7.60 (m, 1H), 7.43 (d,  $J=2.64$  Гц, 1H), 5.61-5.86 (m, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.51-3.68 (m, 2H), 3.21-3.31 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.23-2.36 (m, 1H), 1.72-1.89 (m, 4H), 1.11-1.22 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 62 нМ.

## ПРИМЕР 106

6-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-изопропоксихинолин-2-карбоновая кислота

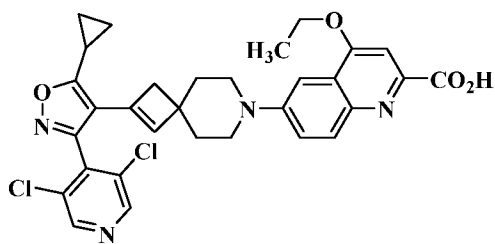


(106)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 104, путем замены 2-(трифторметил)бензальдегида на 2-(трифторметокси)бензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 620.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.65 (br d,  $J=9.63$  Гц, 1H), 7.83 (br d,  $J=7.70$  Гц, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.52 (dd,  $J=1.38, 7.70$  Гц, 1H), 7.42 (br d,  $J=7.15$  Гц, 3H), 5.87 (s, 1H), 5.16-5.27 (m, 1H), 3.53-3.66 (m, 2H), 3.39 (td,  $J=3.78, 12.52$  Гц, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.19 (br t,  $J=4.95$  Гц, 1H), 1.79-1.93 (m, 4H), 1.62 (d,  $J=6.05$  Гц, 6H), 1.30 (dd,  $J=2.34, 4.81$  Гц, 2H), 1.17 (dd,  $J=2.61, 8.39$  Гц, 2H); FXR  $EC_{50}$  = 21 нМ.

## ПРИМЕР 107

6-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-этоксихинолин-2-карбоновая кислота

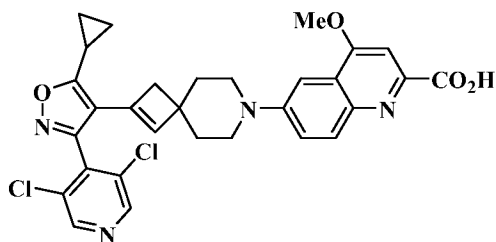


(107)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 72, путем замены 2-(трифторметил)бензальдегида на 3,5-дихлоризоникотинальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 591.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.68 (br d,  $J=9.46$  Гц, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.79-7.87 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.39 (d,  $J=2.42$  Гц, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.59 (d,  $J=7.04$  Гц, 2H), 3.57 (br s, 2H), 3.35 (br s, 2H), 2.45 (s, 2H), 2.14-2.27 (m, 1H), 1.82 (br s, 4H), 1.67 (t,  $J=7.04$  Гц, 3H), 1.06-1.50 (m, 4H); FXR  $EC_{50}$  = 31 нМ.

## ПРИМЕР 108

6-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-метоксихинолин-2-карбоновая кислота

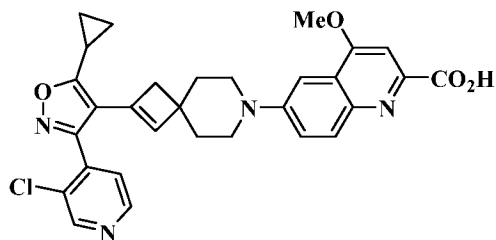


(108)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 107, путем замены метил 6-бром-4-этоксихинолин-2-карбоксилата на метил 6-бром-4-метоксихинолин-2-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 577.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8.68 (s, 2H), 8.11 (d,  $J=9.46$  Гц, 1H), 7.78 (dd,  $J=2.53, 9.57$  Гц, 1H), 7.72 (d,  $J=2.64$  Гц, 1H), 7.44 (d,  $J=2.42$  Гц, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.57 (br s, 2H), 3.22-3.32 (m, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.13-2.36 (m, 1H), 1.81 (br d,  $J=4.18$  Гц, 4H), 1.17-1.34 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 32 нМ; мышь *in vivo* (3 мг/кг, @ 6h): *Cyp7a1* = -97%, *Fgf15* = +14x.

#### ПРИМЕР 109

6-(2-(3-(3-Хлорпиридин-4-ил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-метоксихинолин-2-карбоновая кислота

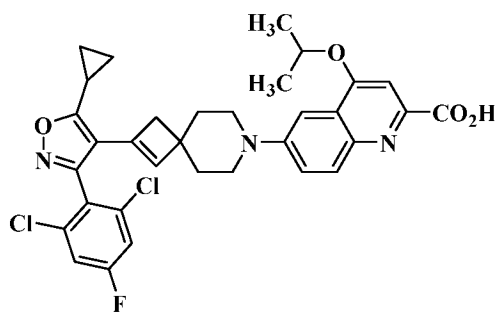


(109)

Указанное в заголовке соединение было получено в виде минорного изолята при получении Примера 108 путем восстановления одного хлора на стадии сочетания по Бухвальду, катализируемого Pd. MS (ESI)  $m/z$ : 543.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.65 (s, 2H), 8.03 (d,  $J=9.24$  Гц, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.40 (d,  $J=2.64$  Гц, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.44-3.59 (m, 2H), 3.12-3.37 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.82 (br d,  $J=2.42$  Гц, 7H), 1.13-1.44 (m, 8H), 0.91 (s, 3H); FXR EC<sub>50</sub> = 140 нМ.

#### ПРИМЕР 110

6-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлор-4-фторфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-изопропоксихинолин-2-карбоновая кислота

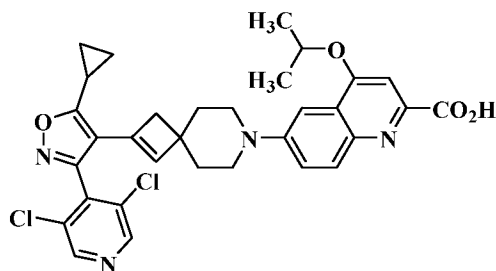


(110)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 104, путем замены 2-(трифторметил)бензальдегида на 2,6-дихлор-4-фторбензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 622.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.96 (br d,  $J=8.9$  Гц, 1H), 7.53 (br s, 2H), 7.43-7.27 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.02-4.88 (m, 1H), 3.46 (br s, 3H), 3.36-3.15 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.21-2.12 (m, 1H), 1.81 (br d,  $J=10.2$  Гц, 4H), 1.50 (br s, 6H), 1.28 (br s, 2H), 1.14 (br d,  $J=7.4$  Гц, 2H); FXR  $EC_{50}$  = 37 нМ.

## ПРИМЕР 111

6-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-изопропоксихинолин-2-карбоновая кислота

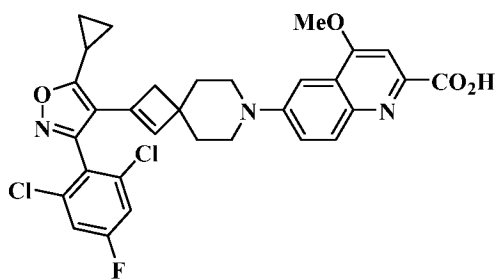


(111)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 104, путем замены 2-(трифторметил)бензальдегида на 2,6-дихлор-4-фторбензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 605.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8.73 (s, 2H), 8.18 (d,  $J=9.63$  Гц, 1H), 7.98 (br d,  $J=2.75$  Гц, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.46 (d,  $J=2.75$  Гц, 1H), 5.87-6.03 (m, 1H), 5.28-5.46 (m, 1H), 3.56-3.78 (m, 2H), 3.40 (td,  $J=4.47, 8.67$  Гц, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.25-2.36 (m, 1H), 1.71-1.94 (m, 4H), 1.61 (d,  $J=6.05$  Гц, 6H), 1.03-1.34 (m, 4H); FXR  $EC_{50}$  = 47 нМ.

## ПРИМЕР 112

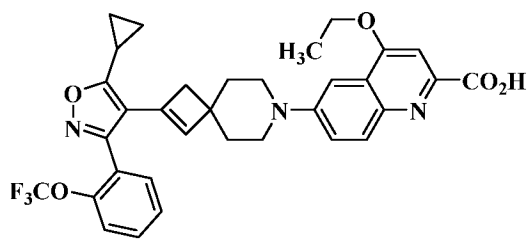
6-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлор-4-фторфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-метоксихинолин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 108, путем замены 3,5-дихлоризоникотинальдегида на 2,6-дихлор-4-фторбензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 594.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.96 (br d,  $J=9.2$  Гц, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (br d,  $J=9.1$  Гц, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.21 (br d,  $J=8.0$  Гц, 2H), 5.85 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.61-3.39 (m, 2H), 3.39-3.19 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.18 (br d,  $J=4.6$  Гц, 1H), 1.83 (br d,  $J=12.4$  Гц, 4H), 1.30 (br d,  $J=3.7$  Гц, 2H), 1.17 (br d,  $J=7.0$  Гц, 2H); FXR  $EC_{50}$  = 54 нМ.

#### ПРИМЕР 113

6-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-этоксихинолин-2-карбоновая кислота

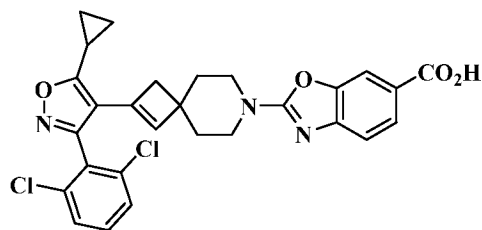


Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 72, путем замены 2-(трифторметил)бензальдегида на 2-(трифторметокси)бензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 606.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.68 (br d,  $J=9.35$  Гц, 1H), 7.72-8.01 (m, 2H), 7.47-7.66 (m, 2H), 7.35-7.44 (m, 3H), 5.70-5.99 (m, 1H), 4.60 (q,  $J=6.97$  Гц, 2H), 3.53-3.77 (m, 3H), 3.37-3.43 (m, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.13-2.23 (m, 1H), 1.78-1.88 (m, 4H), 1.66-1.78 (m, 3H), 1.25-1.35 (m, 2H), 1.11-1.23 (m, 2H); FXR  $EC_{50}$  = 116 нМ.

#### ПРИМЕР 114

2-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)бензо[d]оксазол-6-карбоновая кислота



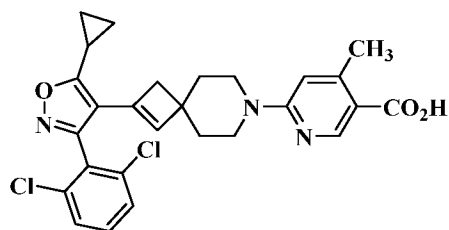


(114)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 1, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на метил 2-хлорбензо[d]оксазол-6-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 536.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.78-7.92 (m, 2H), 7.63-7.67 (m, 2H), 7.53-7.63 (m, 1H), 7.28 (d,  $J=8.16$  Гц, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.65-3.81 (m, 2H), 3.46-3.57 (m, 2H), 2.37 (s, 2H), 2.23-2.36 (m, 1H), 1.59-1.71 (m, 4H), 1.11-1.29 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 127 нМ.

## ПРИМЕР 115

6-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-метилникотиновая кислота

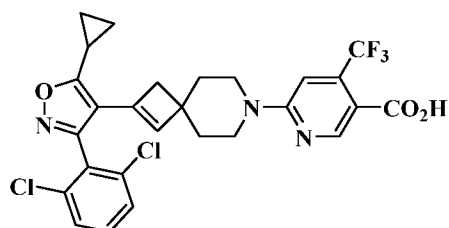


(115)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 1, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на метил 6-фтор-4-метилникотинат. MS (ESI)  $m/z$ : 510.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.55 (s, 1H), 7.63-7.70 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.71-6.02 (m, 1H), 3.81 (br d,  $J=13.43$  Гц, 2H), 3.26-3.40 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.52 (br s, 4H), 1.08-1.34 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 132 нМ.

## ПРИМЕР 116

6-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(трифторметил)никотиновая кислота



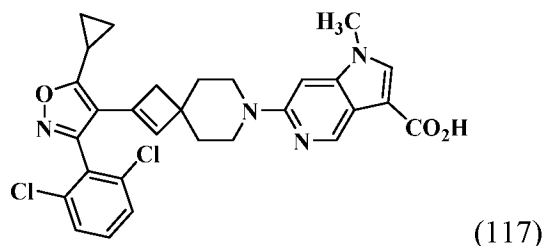
(116)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для

получения Примера 1, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на метил 6-хлор-4-(трифторметил)никотинат. MS (ESI)  $m/z$ : 564.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.63 (s, 1H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.60 (dd,  $J=7.02$ , 8.85 Гц, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.77-6.14 (m, 1H), 3.88 (br d,  $J=13.43$  Гц, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.35 (s, 2H), 1.56 (br s, 4H), 1.21 (br d,  $J=8.24$  Гц, 2H), 1.11-1.17 (m, 2H); FXR  $EC_{50}$  = 135 нМ.

#### ПРИМЕР 117

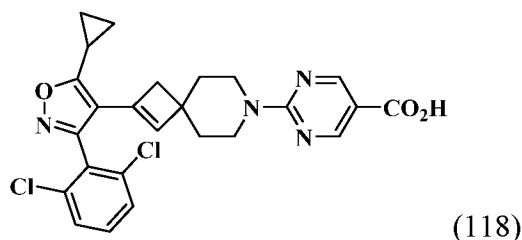
6-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 7, путем замены метил 6-хлор-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксилата на метил 6-хлор-1-метил-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 549.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.64 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.64-7.70 (m, 2H), 7.60 (br d,  $J=7.02$  Гц, 1H), 7.14-7.34 (m, 1H), 6.97-7.09 (m, 1H), 5.74-5.99 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (br s, 1H), 3.29 (br s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.64 (br d,  $J=16.48$  Гц, 4H), 1.05-1.36 (m, 4H); FXR  $EC_{50}$  = 139 нМ.

#### ПРИМЕР 118

2-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)пиримидин-5-карбоновая кислота

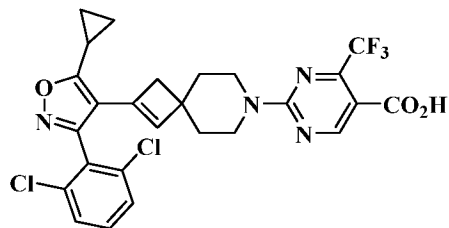


Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 1, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на метил 2-хлорпиримидин-5-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 497.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.73 (s, 2H), 7.64-7.71 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 5.80-5.92 (m, 1H), 3.94-4.27 (m, 2H), 2.35 (m, 3H), 1.54 (br s, 4H), 1.08-1.30 (m, 4H), дополнительные сигналы отсутствуют из-за

подавления сигнала воды; FXR EC<sub>50</sub> = 171 нМ.

#### ПРИМЕР 119

2-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(трифторметил)пиримидин-5-карбоновая кислота

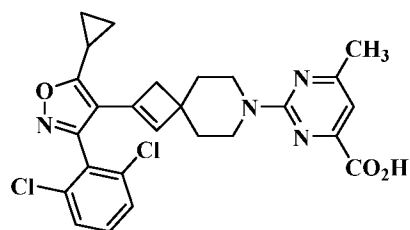


(119)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 1, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на этил 2-хлор-4-(трифторметил)пиримидин-5-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 565.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.80 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.60 (br d,  $J=7.02$  Гц, 1H), 5.79-5.92 (m, 1H), 4.01 (br s, 2H), 2.34 (m, 3H), 1.55 (m, 4H), 1.09-1.30 (m, 4H), дополнительные сигналы отсутствуют из-за подавления сигнала воды; FXR EC<sub>50</sub> = 316 нМ.

#### ПРИМЕР 120

2-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-6-метилпиримидин-4-карбоновая кислота

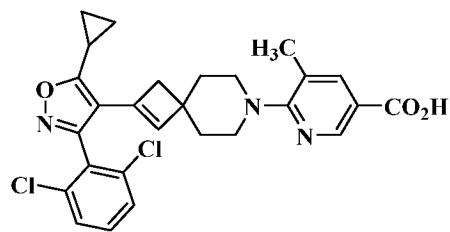


(120)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 1, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на метил 2-хлор-6-метилпиримидин-4-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 511.4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.63-7.71 (m, 2H), 7.60 (br d,  $J=7.32$  Гц, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.84-5.90 (m, 1H), 3.99 (br d,  $J=12.82$  Гц, 2H), 2.32 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.50 (br s, 4H), 1.07-1.26 (m, 4H), дополнительные сигналы отсутствуют из-за подавления сигнала воды; FXR EC<sub>50</sub> = 1390 нМ.

#### ПРИМЕР 121

6-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-5-метилникотиновая кислота

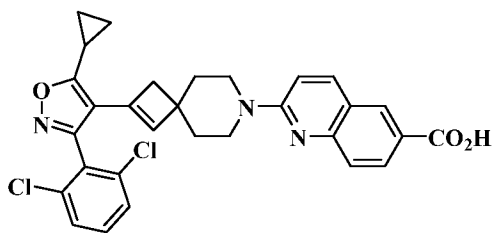


(121)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 1, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на метил 6-фтор-5-метилникотинат. MS (ESI)  $m/z$ : 510.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.55 (br s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.52-7.76 (m, 3H), 5.74-5.94 (m, 1H), 3.08-3.45 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.32 (m, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.52-1.85 (m, 4H), 1.18-1.35 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 2590 нМ.

### ПРИМЕР 122

2-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)хинолин-6-карбоновая кислота

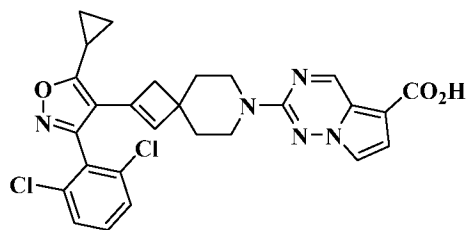


(122)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 7, путем замены метил 6-хлор-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксилата на метил 2-хлорхинолин-6-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 546.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8.52-8.61 (m, 1H), 8.45 (d,  $J=9.63$  Гц, 1H), 8.38 (dd,  $J=1.51, 8.67$  Гц, 1H), 7.93 (d,  $J=8.80$  Гц, 1H), 7.55-7.62 (m, 3H), 7.50-7.55 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.11 (br d,  $J=14.03$  Гц, 2H), 3.65-3.90 (m, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.90 (br t,  $J=4.26$  Гц, 4H), 1.14-1.33 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 40 нМ.

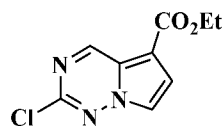
### ПРИМЕР 123

2-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-карбоновая кислота



(123)

Стадия 1. Этил 2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-карбоксилат



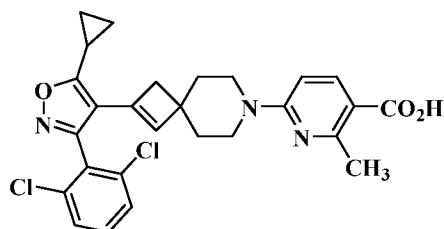
Смесь этил 2,4-дихлорпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-5-карбоксилата (1.3 г, 3.4 ммоль) и ацетата натрия (3.8 г, 45.9 ммоль) в смеси EtOAc (80 мл) и 2-пропанола (16 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (давление баллона). Через 2.5 ч полученную в результате смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат выпаривали под пониженным давлением. Сырой остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (0-100% EtOAc/гексаны, колонка Isco 80 г) с получением этил 2-хлорпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-5-карбоксилата (470 мг, 2.1 ммоль, 61% выход) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) *m/z*: 226.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.46 (s, 1H), 7.77 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 7.45 (d, *J*=2.8 Гц, 1H), 4.43 (d, *J*=7.2 Гц, 2H), 1.44 (t, *J*=7.1 Гц, 3H).

Пример 123. 2-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-5-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 1, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[*d*]тиазол-6-карбоксилата на этил 2-хлорпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-5-карбоксилат. MS (ESI) *m/z*: 535.9 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.19 (br s, 1H), 7.57-7.69 (m, 4H), 7.04 (br s, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.75-3.96 (m, 2H), 2.34 (m, 3H), 1.56 (br s, 4H), 1.17-1.27 (m, 2H), 1.09-1.17 (m, 2H), дополнительные сигналы отсутствуют из-за подавления сигнала воды; FXR EC<sub>50</sub> = 40 нМ.

#### ПРИМЕР 124

6-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-2-метилникотиновая кислота



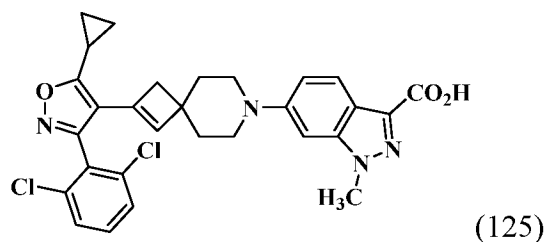
(124)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 1, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[*d*]тиазол-6-карбоксилата на метил 6-хлор-2-метилникотинат. MS (ESI) *m/z*: 510.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.90 (br d, *J*=9.00 Гц, 1H), 7.64-7.72 (m, 2H), 7.54-7.63 (m, 1H), 6.65 (br d, *J*=8.92 Гц, 1H), 5.76-5.97 (m, 1H), 3.78-3.96 (m, 2H), 3.34 (br s, 1H), 2.55 (m, 3H), 2.33 (br s, 3H), 1.52 (br s,

4H), 1.10-1.25 (m, 4H), дополнительные сигналы отсутствуют из-за подавления сигнала воды; FXR EC<sub>50</sub> = 78 нМ.

### ПРИМЕР 125

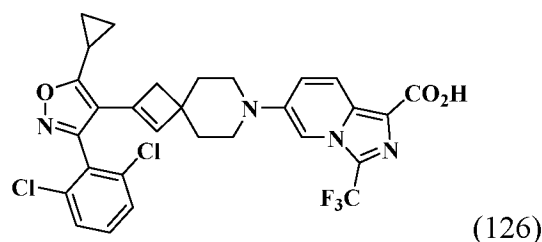
6-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-1-метил-1H-индазол-3-карбоновая кислота



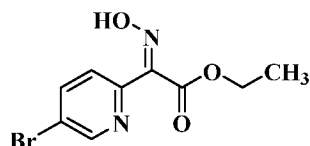
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 7, путем замены метил 6-хлор-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксилата на метил 6-бром-1-метил-3а,7а-дигидро-1H-индазол-3-карбоксилат. MS (ESI) *m/z*: 549.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8.19-8.31 (m, 1H), 7.95 (d, *J*=1.38 Гц, 1H), 7.53-7.70 (m, 3H), 7.49 (d, *J*=9.35 Гц, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.53 (s, 3H), 3.52-3.85 (m, 5H), 2.61 (s, 2H), 2.36 (s, 1H), 1.97-2.22 (m, 5H), 1.09-1.51 (m, 5H); FXR EC<sub>50</sub> = 96 нМ.

### ПРИМЕР 126

6-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоновая кислота



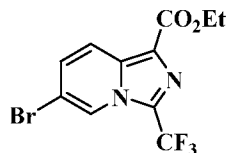
Стадия 1. Этил 2-(5-бромпиридин-2-ил)-2-(гидроксиимино)ацетат



Нитрит натрия (28.3 мг, 0.41 ммоль) в воде (0.5 мл) добавляли к смеси этил 2-(5-бромпиридин-2-ил)ацетата (100 мг, 0.41 ммоль) в AcOH (0.5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и добавляли воду (0.5 мл). Перемешивание продолжали в течение 1 ч, и реакционную смесь подщелачивали 1 М

водным  $K_2HPO_4$  до pH 8-9. Водный слой экстрагировали EtOAc, и органический слой высушивали над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт сразу использовали на следующей стадии.

Стадия 2. Этил 6-бром-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоксилат



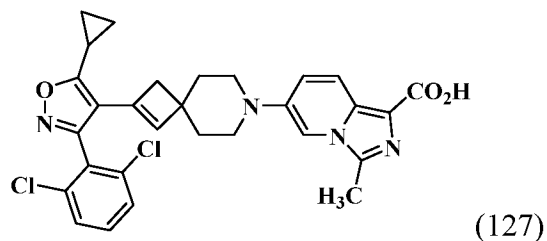
Этил 2-(5-бромпиридин-2-ил)-2-(гидроксиимино)ацетат (4.5 г, 16.5 ммоль) суспендировали в THF (50 мл). Добавляли TFA (6.2 мл) с последующим добавлением порциями цинковой пыли (2.2 г, 33.0 ммоль). Добавляли трифторуксусный ангидрид (4.7 мл, 33.0 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. К остатку добавляли пиридин (25 мл) с последующим медленным добавлением трифторуксусного ангидрида (4.7 мл, 33.0 ммоль). Через 1 ч реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали с помощью флэш-хроматографии на  $SiO_2$  (0-100% EtOAc/гексаны, колонка Isco 80 г) с получением этил 6-бром-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоксилата (5 г, 14.8 ммоль, 90% выход) в виде желтого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.38 (s, 1H), 8.24 (dd,  $J=9.7, 0.9$  Гц, 1H), 7.36 (dd,  $J=9.6, 1.4$  Гц, 1H), 4.50 (q,  $J=7.3$  Гц, 2H), 1.46 (t,  $J=7.2$  Гц, 3H).

Пример 126. 6-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоновая кислота

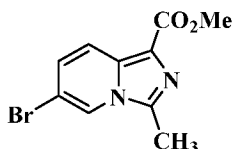
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 7, путем замены метил 6-хлор-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксилата на этил 6-бром-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 603.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8.11-8.18 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50-7.59 (m, 3H), 7.46 (dd,  $J=1.79, 10.04$  Гц, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.06 (ddd,  $J=3.30, 8.60, 12.04$  Гц, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.59-1.91 (m, 4H), 1.05-1.37 (m, 5H); FXR  $EC_{50}$  = 102 нМ.

#### ПРИМЕР 127

6-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-3-метилимидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоновая кислота



Стадия 1. Метил 6-бром-3-метилимидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоксилат



Карбонат калия (0.14 г, 0.98 ммоль) добавляли к раствору 6-бром-3-метилимидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоновой кислоты (0.1 г, 0.39 ммоль) в DMF (0.78 мл). Через 5 минут к густой суспензии добавляли иодометан (0.04 мл, 0.59 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь разбавляли Et<sub>2</sub>O и водой. Органический слой промывали рассолом, и объединенные водные слои подвергали обратной экстракции Et<sub>2</sub>O. Объединенные органические экстракты высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением белых кристаллов подходящей чистоты, чтобы перестить на следующую стадию. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.08 (dd, J=9.6, 1.0 Гц, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 7.14 (dd, J=9.7, 1.5 Гц, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.70 (s, 3H).

Пример 127. 6-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-3-метилимидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоновая кислота

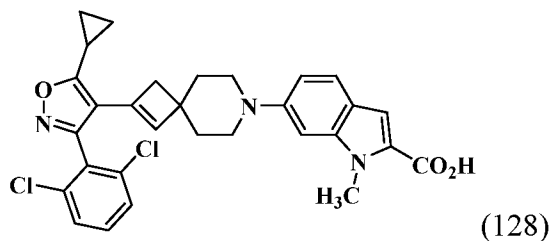
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 126, путем замены этил 6-бром-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоксилата на метил 6-бром-3-метилимидазо[1,5-а] пиридин-1-карбоксилат.

MS (ESI) *m/z*: 549.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7.96-8.14 (m, 1H), 7.41-7.70 (m, 5H), 5.86 (s, 1H), 3.35-3.49 (m, 2H), 3.13 (ddd, J=3.58, 8.73, 12.17 Гц, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 2.25-2.37 (m, 1H), 2.06 (s, 2H), 1.66-1.90 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 267 нМ.

#### ПРИМЕР 128

6-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-1-метил-1H-индол-2-карбоновая кислота

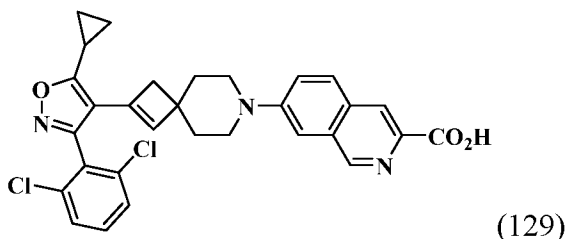




Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 7, путем замены метил 6-хлор-1-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбоксилата на метил 6-бром-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 548.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8.10-8.23 (m, 1H), 8.04 (d,  $J=8.53$  Гц, 1H), 7.93 (d,  $J=9.35$  Гц, 1H), 7.44-7.67 (m, 3H), 7.18 (d,  $J=2.20$  Гц, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.87 (s, 3H), 3.48 (br dd,  $J=5.09, 11.97$  Гц, 2H), 3.33 (br s, 2H), 3.04-3.25 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.18-2.35 (m, 1H), 1.61-1.97 (m, 4H), 1.04-1.36 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 287 нМ.

#### ПРИМЕР 129

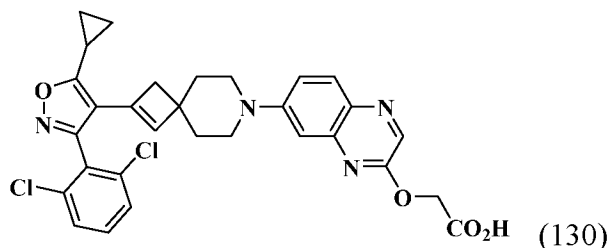
7-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)изохинолин-3-карбоновая кислота



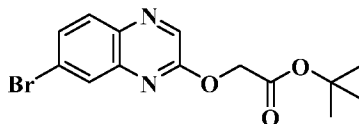
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 7, путем замены метил 6-хлор-1-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбоксилата на метил 7-хлоризохинолин-3-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 546.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.19-8.84 (m, 1H), 8.66-8.34 (m, 1H), 8.05-7.69 (m, 1H), 7.66-7.50 (m, 1H), 7.49-7.29 (m, 3H), 5.78 (s, 1H), 3.52 (br d,  $J=2.6$  Гц, 3H), 3.39-3.21 (m, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.47-2.32 (m, 2H), 2.26-2.10 (m, 1H), 1.78 (br s, 4H), 1.38-1.23 (m, 2H), 1.22-1.09 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 341 нМ.

#### ПРИМЕР 130

2-((7-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)хиноксалин-2-ил)окси)уксусная кислота



Стадия 1. *трет*-Бутил 2-((7-бромхиноксалин-2-ил)окси)ацетат



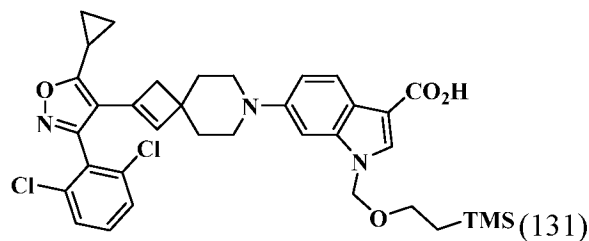
Карбонат калия (0.10 г, 0.75 ммоль) добавляли к раствору 7-бромхиноксалин-2-ола (11 г, 0.5 ммоль) в ацетоне (5 мл) при комнатной температуре. Через 5 минут добавляли *трет*-бутил 2-бромацетат (0.15 г, 0.75 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 25°C на протяжении ночи. Добавляли насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl (20 мл), и полученную в результате смесь экстрагировали Et<sub>2</sub>O (3 × 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (0-100% EtOAc/гексаны, колонка Isco 40 г) с получением *трет*-бутил 2-((7-бромхиноксалин-2-ил)окси)ацетата (26 мг, 0.07 ммоль, 15% выход). MS (ESI) *m/z*: 340.9 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.48-8.67 (m, 1H), 7.98 (d, *J*=1.98 Гц, 1H), 7.91 (d, *J*=8.80 Гц, 1H), 7.68 (dd, *J*=2.20, 8.80 Гц, 1H), 4.94 (s, 2H), 1.51 (s, 9H).

Пример 130. 2-((7-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)хиноксалин-2-ил)окси)уксусная кислота

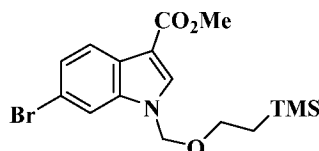
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 7, путем замены метил 6-хлор-1-метил-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбоксилата на трет-бутил 2-((7-бромхиноксалин-2-ил)окси)ацетат и гидролиза *трет*-бутилового эфира с TFA вместо LiOH. MS (ESI) *m/z*: 577.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8.37 (s, 1H), 7.90 (d, *J*=9.02 Гц, 1H), 7.48-7.61 (m, 4H), 7.37 (d, *J*=2.64 Гц, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.50-3.65 (m, 2H), 3.39 (dt, *J*=4.29, 8.53 Гц, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 1.76-1.96 (m, 4H), 1.16-1.30 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 373 нМ.

#### ПРИМЕР 131

6-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-3-карбоновая кислота



Стадия 1. Метил 6-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-3-карбоксилат



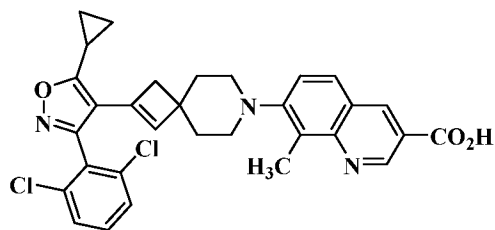
Гидрид натрия (48.0 мг, 1.2 ммоль) добавляли к раствору метил 6-бром-1H-индол-3-карбоксилата (0.25 г, 1.0 ммоль) в THF (50 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 15 минут добавляли SEM-Cl (0.21 мл, 1.2 ммоль), и полученную в результате суспензию перемешивали при 25°C на протяжении ночи. К реакционной смеси добавляли воду (50 мл) с получением липкого осадка. Растворитель сливали, и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (0-30% EtOAc/гексаны, колонка Isco 24 г) с получением метил 6-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-3-карбоксилата (0.36 г, 0.83 ммоль) в виде смолы. MS (ESI) *m/z*: 384.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (d, *J*=8.53 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (d, *J*=1.65 Гц, 1H), 7.43 (dd, *J*=1.65, 8.53 Гц, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.29 (br t, *J*=7.15 Гц, 3H), -0.23-0.22 (m, 11H).

Пример 131. 6-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-3-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 7, путем замены метил 6-хлор-1-метил-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбоксилата на метил 6-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индол-3-карбоксилат. MS (ESI) *m/z*: 664.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8.10-8.23 (m, 1H), 8.04 (d, *J*=8.53 Гц, 1H), 7.93 (d, *J*=9.35 Гц, 1H), 7.44-7.67 (m, 3H), 7.18 (d, *J*=2.20 Гц, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.87 (s, 3H), 3.48 (br dd, *J*=5.09, 11.97 Гц, 2H), 3.33 (br s, 2H), 3.04-3.25 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.18-2.35 (m, 1H), 1.61-1.97 (m, 4H), 1.04-1.36 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 445 нМ.

#### ПРИМЕР 132

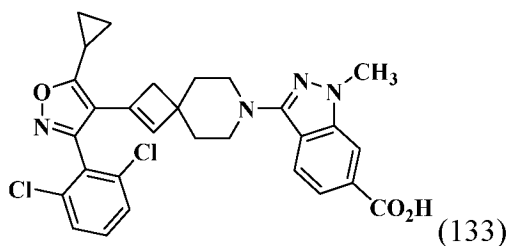
7-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-8-метилхинолин-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 7, путем замены метил 6-хлор-1-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбоксилата на метил 7-бром-8-метилхинолин-3-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 560.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  9.11-9.45 (m, 2H), 8.14 (d,  $J=9.08$  Гц, 1H), 7.76 (d,  $J=9.08$  Гц, 1H), 7.42-7.65 (m, 3H), 5.83-6.00 (m, 1H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.10-3.30 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.48 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 1.66-1.94 (m, 4H), 1.18-1.43 (m, 4H); FXR  $EC_{50}$  = 958 нМ.

### ПРИМЕР 133

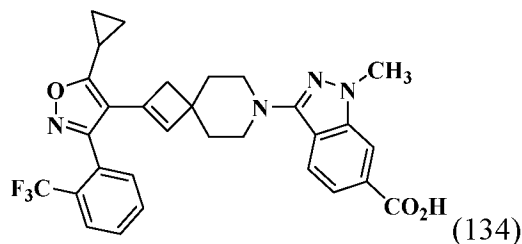
3-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 7, путем замены метил 6-хлор-1-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбоксилата на метил 3-бром-1-метил-1Н-индазол-6-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 549.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8.19-8.31 (m, 1H), 7.95 (d,  $J=1.38$  Гц, 1H), 7.53-7.70 (m, 3H), 7.49 (d,  $J=9.35$  Гц, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.53 (s, 3H), 3.52-3.85 (m, 5H), 2.61 (s, 2H), 2.36 (s, 1H), 1.97-2.22 (m, 5H), 1.09-1.51 (m, 5H); FXR  $EC_{50}$  = 1175 нМ.

### ПРИМЕР 134

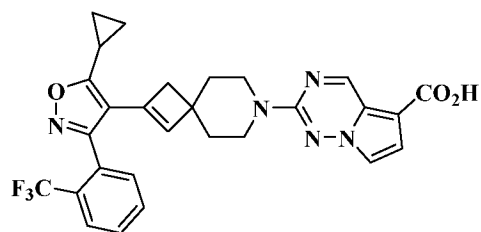
3-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 133, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 2-(трифторметил)бензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 549.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8.07-8.17 (m, 1H), 7.86-7.96 (m, 1H), 7.72-7.85 (m, 3H), 7.69 (br d,  $J=8.80$  Гц, 1H), 7.52 (d,  $J=6.88$  Гц, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.43-3.71 (m, 4H), 3.12-3.28 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.31 (s, 1H), 1.58-1.97 (m, 5H), 1.06-1.33 (m, 5H); FXR  $EC_{50} = 3314$  нМ.

#### ПРИМЕР 135

2-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-карбоновая кислота

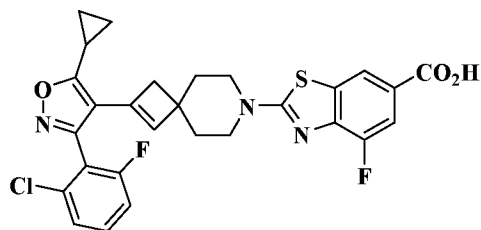


(135)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 123, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 2-(трифторметил)бензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 536.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  9.00-9.33 (m, 2H), 8.10 (d,  $J=9.46$  Гц, 1H), 7.87 (d,  $J=1.76$  Гц, 1H), 7.67-7.83 (m, 3H), 7.51 (dd,  $J=1.65, 7.15$  Гц, 1H), 7.14 (d,  $J=2.20$  Гц, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.76-4.07 (m, 2H), 3.58 (br dd,  $J=6.05, 13.75$  Гц, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.76 (t,  $J=5.61$  Гц, 4H), 1.10-1.38 (m, 5H); FXR  $EC_{50} = 87$  нМ.

#### ПРИМЕР 136

2-(2-(3-(2-Хлор-6-фторфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота



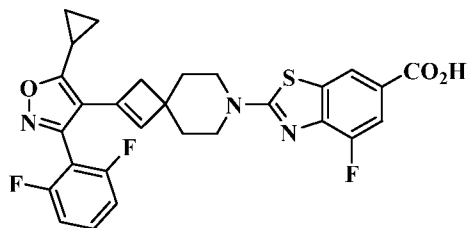
(136)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 1, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 2-хлор-6-фторбензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 554.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.18 (d,  $J=1.5$  Гц, 1H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.58 (d,  $J=11.5$  Гц, 1H), 7.53 (d,  $J=8.2$  Гц, 1H), 7.42 (t,  $J=8.7$

Гц, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.54-3.45 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.33 (dt,  $J = 3.4, 8.3$  Гц, 1H), 1.65 (q,  $J = 4.8, 5.3$  Гц, 4H), 1.25-1.08 (m, 4H), дополнительные сигналы отсутствуют из-за подавления сигнала воды; FXR EC<sub>50</sub> = 37 нМ.

#### ПРИМЕР 137

2-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота

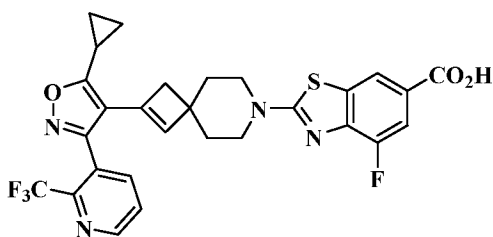


(137)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 1, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 2,6-дифторбензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 538.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.20 (br s, 1H), 7.75-7.50 (m, 2H), 7.33 (t,  $J = 8.1$  Гц, 2H), 6.02 (s, 1H), 3.79-3.67 (m, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.38-2.27 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.18 (dtd,  $J = 3.6, 6.5, 29.1$  Гц, 4H), дополнительные сигналы отсутствуют из-за подавления сигнала воды; FXR EC<sub>50</sub> = 155 нМ.

#### ПРИМЕР 138

2-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота

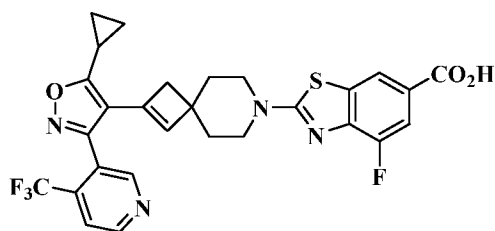


(138)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 1, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 2-(трифторметил)никотинальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 571.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.92 (d,  $J = 4.8$  Гц, 1H), 8.17 (d,  $J = 1.5$  Гц, 1H), 8.12 (d,  $J = 7.9$  Гц, 1H), 7.87 (dd,  $J = 4.8, 7.9$  Гц, 1H), 7.57 (dd,  $J = 1.5, 11.4$  Гц, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.69 (br s, 2H), 3.54-3.40 (m, 2H), 2.38-2.26 (m, 3H), 1.64-1.57 (m, 4H), 1.28-1.06 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 319 нМ.

#### ПРИМЕР 139

2-(2-(5-Циклопропил-3-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота

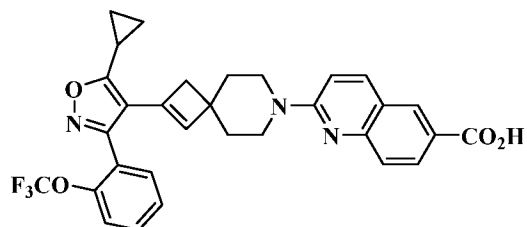


(139)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 1, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 4-(трифторметил)никотинальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 571.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.01 (d,  $J = 5.2$  Гц, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.14 (d,  $J = 1.6$  Гц, 1H), 7.94 (d,  $J = 5.2$  Гц, 1H), 7.61-7.51 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.76-3.65 (m, 2H), 2.33 (s, 2H), 2.32-2.26 (m, 1H), 1.63 (br s, 4H), 1.25-1.08 (m, 4H), дополнительные сигналы отсутствуют из-за подавления сигнала воды; FXR  $EC_{50} = 482$  нМ.

ПРИМЕР 140

2-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)хинолин-6-карбоновая кислота

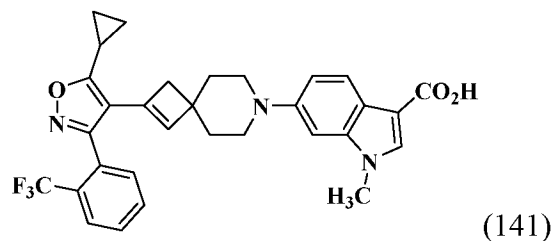


(140)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 122, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 2-(трифторметокси)бензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 562.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.30 (s, 1H), 8.09 (d,  $J = 9.34$  Гц, 1H), 7.88-8.05 (m, 1H), 7.68 (br t,  $J = 7.70$  Гц, 1H), 7.49-7.57 (m, 4H), 7.25 (br d,  $J = 9.34$  Гц, 1H), 5.79-6.01 (m, 1H), 3.95 (br d,  $J = 12.79$  Гц, 2H), 3.75 (br s, 2H), 3.43-3.64 (m, 1H), 2.40 (s, 2H), 2.21-2.37 (m, 1H), 1.57 (br s, 4H), 1.12-1.27 (m, 4H); FXR  $EC_{50} = 133$  нМ.

ПРИМЕР 141

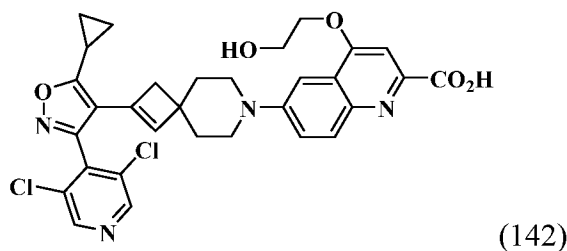
6-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-1-метил-1H-индол-3-карбоновая кислота



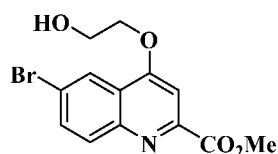
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 8, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 2-(трифторметил)бензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 548.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8.27 (d,  $J=8.58$  Гц, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89-7.96 (m, 1H), 7.87 (d,  $J=1.98$  Гц, 1H), 7.75-7.82 (m, 2H), 7.51-7.58 (m, 1H), 7.46 (dd,  $J=2.20, 8.80$  Гц, 1H), 5.55-6.26 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.59-3.82 (m, 4H), 2.59 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 2.01-2.21 (m, 5H), 1.01-1.45 (m, 4H); FXR  $EC_{50} = 142$  нМ.

#### ПРИМЕР 142

6-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(2-гидроксиэтокси)хинолин-2-карбоновая кислота



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



Метил 6-бром-4-гидроксихинолин-2-карбоксилат (0.25 г, 0.87 ммоль), 2-бромэтан-1-ол (0.19 мл, 2.7 ммоль) и карбонат калия (0.37 г, 2.7 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) нагревали до 80°C. Через 16 часов добавляли дополнительный 2-бромэтан-1-ол (0.19 мл, 2.7 ммоль). Через 16 часов реакцию смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 25 мл). Органический слой высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением изолята метил 6-бром-4-(2-гидроксиэтокси)хинолин-2-карбоксилата (0.25 г, 0.78 ммоль, 88% выход).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.51 (d,  $J=2.2$  Гц, 1H), 8.06-8.01 (m, 1H), 8.00-7.93 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.35 (t,  $J=4.5$  Гц, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.91-3.84 (m, 2H).

Пример 142. 6-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-

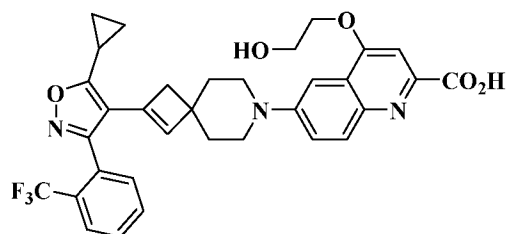


азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(2-гидроксиэтокси)хинолин-2-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 85, путем замены этил 6-хлор-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоксилата на метил 6-бром-4-(2-гидроксиэтокси)хинолин-2-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 606.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8.74 (s, 2H), 8.13 (d,  $J=9.63$  Гц, 1H), 7.83-7.93 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56-7.65 (m, 1H), 5.89-5.97 (m, 1H), 4.52-4.66 (m, 2H), 4.11 (br d,  $J=3.85$  Гц, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.30-2.38 (m, 1H), 1.73-1.91 (m, 4H), 1.28-1.55 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 147 нМ.

#### ПРИМЕР 143

6-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(2-гидроксиэтокси)хинолин-2-карбоновая кислота

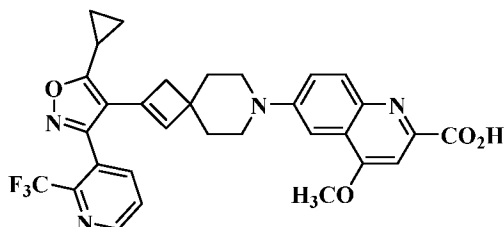


(143)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 142, путем замены 3,5-дихлоризоникотинальдегида на 2-(трифторметил)бензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 606.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7.84-7.99 (m, 2H), 7.76 (t,  $J=8.12$  Гц, 2H), 7.48-7.58 (m, 4H), 5.65-5.90 (m, 1H), 4.36 (t,  $J=4.54$  Гц, 2H), 3.97-4.14 (m, 2H), 3.42-3.48 (m, 2H), 3.12-3.19 (m, 2H), 2.39 (s, 2H), 2.24-2.36 (m, 1H), 1.63-1.89 (m, 4H), 1.00-1.33 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 159 нМ.

#### ПРИМЕР 144

6-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-метоксихинолин-2-карбоновая кислота

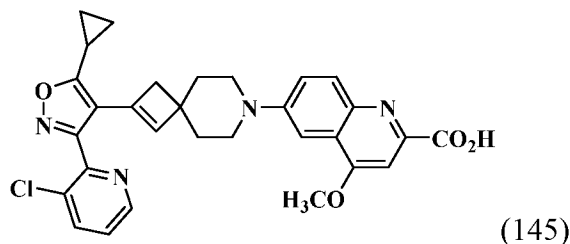


Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 108, путем замены 3,5-дихлоризоникотинальдегида на 2-(трифторметил)никотинальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 577.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.88 (d,  $J=4.7$  Гц, 1H), 8.13-7.96 (m, 2H), 7.85 (dd,  $J=4.7, 7.9$  Гц, 1H), 7.67 (br s, 1H),

7.49 (s, 1H), 7.22 (br s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.42 (br s, 2H), 3.13 (br s, 2H), 2.29 (br s, 3H), 1.59 (br s, 4H), 1.23-1.05 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 156 нМ.

#### ПРИМЕР 145

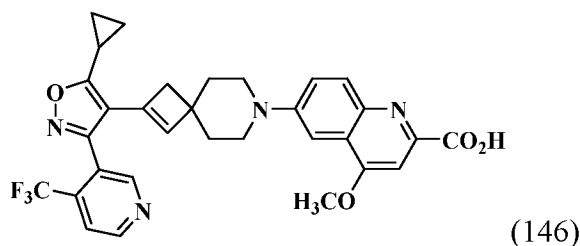
6-(2-(3-(3-Хлорпиридин-2-ил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-метоксипинолин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 108 путем замены 3,5-дихлоризоникотинальдегида на 3-хлорпиколинальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 543.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.69 (d,  $J$  = 4.6 Гц, 1H), 8.15 (d,  $J$  = 8.2 Гц, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 9.4 Гц, 1H), 7.68 (dd,  $J$  = 2.8, 9.4 Гц, 1H), 7.63 (dd,  $J$  = 4.7, 8.3 Гц, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.26 (d,  $J$  = 2.7 Гц, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.18 (br t,  $J$  = 9.4 Гц, 2H), 2.34 (br s, 3H), 1.74-1.59 (m, 4H), 1.24-1.09 (m, 4H), дополнительные сигналы отсутствуют из-за подавления сигнала воды; FXR EC<sub>50</sub> = 160 нМ.

#### ПРИМЕР 146

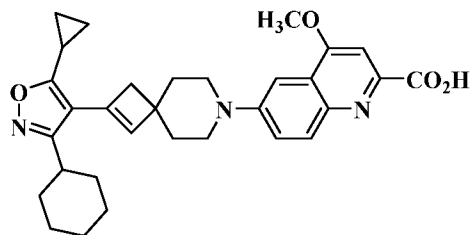
6-(2-(5-Циклопропил-3-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-метоксипинолин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 108, путем замены 3,5-дихлоризоникотинальдегида на 4-(трифторметил)никотинальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 577.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.02 (d,  $J$  = 5.2 Гц, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.02-7.87 (m, 2H), 7.63 (dd,  $J$  = 2.8, 9.4 Гц, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.27 (d,  $J$  = 2.8 Гц, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.32 (br s, 3H), 1.71-1.59 (m, 4H), δ 1.25-1.08 (m, 4H), дополнительные сигналы отсутствуют из-за подавления сигнала воды; FXR EC<sub>50</sub> = 185 нМ.

## ПРИМЕР 147

6-(2-(3-Циклогексил-5-циклопропилизоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-метоксихинолин-2-карбоновая кислота

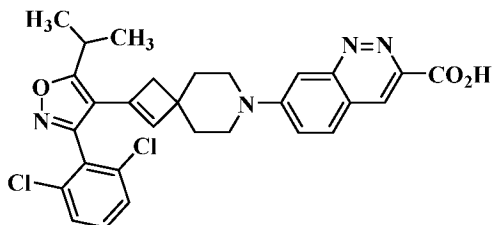


(147)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 108, путем замены 3,5-дихлоризоникотинальдегида на циклогексанкарбальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 514.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.97 (d,  $J=9.2$  Гц, 1H), 7.78-7.68 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.33 (d,  $J=2.8$  Гц, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.58-3.66 (m, 2H), 3.34-3.26 (m, 2H), 2.73 (br s, 3H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.00-1.62 (m, 8H), 1.48-1.18 (m, 6H), 1.11-0.95 (m, 4H); FXR  $EC_{50} = 1063$  нМ.

## ПРИМЕР 148

7-(2-(3-(2,6-Дихлорфенил)-5-изопропилизоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)циннолин-3-карбоновая кислота

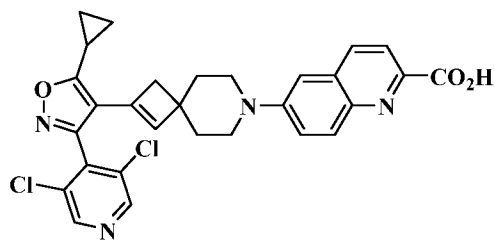


(148)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 53, путем замены циклопропилацетилена на изопропилацетилена. MS (ESI)  $m/z$ : 549.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.52 (br dd,  $J=4.8, 1.3$  Гц, 1H), 7.85-7.74 (m, 1H), 7.72-7.62 (m, 1H), 7.62-7.52 (m, 1H), 7.49-7.37 (m, 2H), 7.37-7.28 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.69-3.58 (m, 1H), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.37-3.25 (m, 2H), 2.59 (s, 2H), 2.35 (s, 1H), 1.78 (br s, 4H), 1.43 (br d,  $J=6.9$  Гц, 6H); FXR  $EC_{50} = 548$  нМ.

## ПРИМЕР 149

6-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)хинолин-2-карбоновая кислота

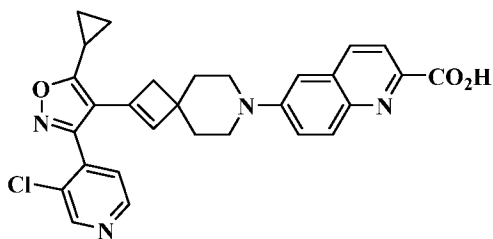


(149)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 20, путем замены 2,6-дихлорбенальдегида на 3,5-дихлоризоникотинальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 547.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.86 (s, 2H), 8.18 (d,  $J=8.5$  Гц, 1H), 7.94 (dd,  $J=12.7, 9.0$  Гц, 2H), 7.75-7.57 (m, 1H), 7.21 (br d,  $J=1.5$  Гц, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.63-3.46 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.40 (s, 2H), 2.39-2.31 (m, 1H), 1.79-1.61 (m, 4H), 1.31-1.21 (m, 4H), 1.17 (br d,  $J=2.6$  Гц, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 205 нМ.

#### ПРИМЕР 150

6-(2-(3-(3-Хлорпиридин-4-ил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)хинолин-2-карбоновая кислота

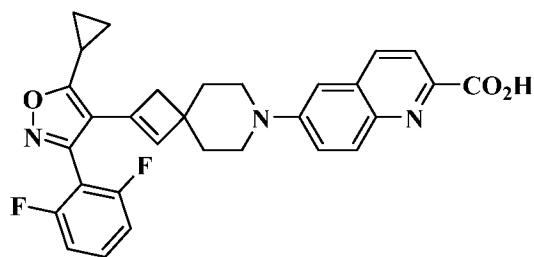


(150)

Указанное в заголовке соединение было получено в виде минорного изолята при получении Примера 149 в результате восстановления одного хлора на стадии сочетания по Бухвальду, катализируемого Pd. MS (ESI)  $m/z$ : 513.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.84 (s, 1H), 8.69 (br d,  $J=4.9$  Гц, 1H), 8.20 (br d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 7.94 (br dd,  $J=12.1, 9.0$  Гц, 2H), 7.68 (br d,  $J=6.9$  Гц, 1H), 7.60 (d,  $J=4.8$  Гц, 1H), 7.22 (br s, 1H), 7.14 (br s, 2H), 6.01 (s, 1H), 3.65-3.44 (m, 3H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.39-2.27 (m, 2H), 1.80-1.61 (m, 3H), 1.28-1.17 (m, 2H), 1.19-1.09 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 4345 нМ.

#### ПРИМЕР 151

6-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)хинолин-2-карбоновая кислота

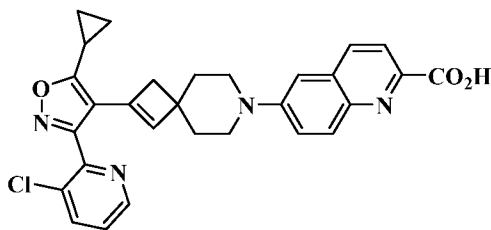


(151)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 20, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 2,6-дифторбензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 514.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.22 (d,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 7.95 (dd,  $J = 9.0, 13.8$  Гц, 2H), 7.74-7.63 (m, 2H), 7.33 (t,  $J = 8.1$  Гц, 2H), 7.23 (d,  $J = 2.6$  Гц, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.59-3.51 (m, 2H), 3.22 (dd,  $J = 12.1, 22.7$  Гц, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.35 (ddd,  $J = 5.2, 8.5, 13.2$  Гц, 1H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.28-1.09 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 1991 нМ.

## ПРИМЕР 152

6-(2-(3-(3-Хлорпиридин-2-ил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)хинолин-2-карбоновая кислота

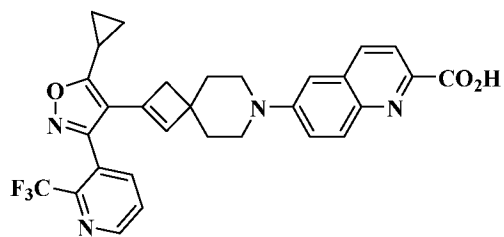


(152)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 20, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 3-хлорпиколинальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 513.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.68 (br d,  $J = 4.0$  Гц, 1H), 8.21 (br s, 1H), 8.13 (br d,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.68 (br d,  $J = 5.7$  Гц, 1H), 7.62 (dd,  $J = 8.0, 4.6$  Гц, 1H), 7.22 (br s, 1H), 5.91 (br s, 1H), 3.51 (br s, 1H), 3.26 (br d,  $J = 5.7$  Гц, 2H), 2.41-2.25 (m, 3H), 1.69 (br s, 4H), 1.20 (br d,  $J = 7.7$  Гц, 2H), 1.14 (br d,  $J = 2.0$  Гц, 2H), дополнительные пики потеряны под сигналом DMSO; FXR EC<sub>50</sub> = 1633 нМ.

## ПРИМЕР 153

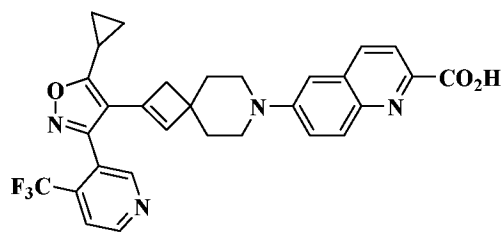
6-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)хинолин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 20, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 2-(трифторметил)никотинальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 547.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.89 (d,  $J = 4.8$  Гц, 1H), 8.19 (d,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 8.09 (d,  $J = 7.9$  Гц, 1H), 7.94 (d,  $J = 8.7$  Гц, 2H), 7.85 (dd,  $J = 4.8, 7.9$  Гц, 1H), 7.65 (d,  $J = 9.4$  Гц, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.52-3.42 (m, 2H), 3.20-3.12 (m, 2H), 2.29 (br s, 3H), 1.67-1.53 (m, 4H), 1.26-1.06 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 1282 нМ.

#### ПРИМЕР 154

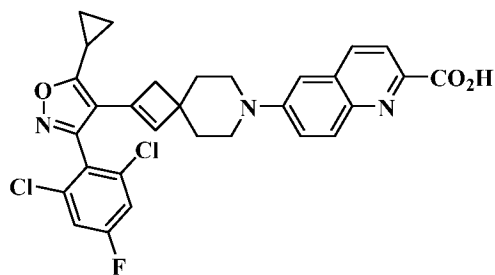
6-(2-(5-Циклопропил-3-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)хинолин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 20, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 4-(трифторметил)никотинальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 547.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.03 (d,  $J = 5.1$  Гц, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.18 (d,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 7.99-7.88 (m, 3H), 7.66 (dd,  $J = 2.5, 9.4$  Гц, 1H), 7.19 (d,  $J = 2.7$  Гц, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.22-3.16 (m, 2H), 2.36-2.19 (m, 3H), 1.70-1.58 (m, 4H), 1.24-1.11 (m, 4H), дополнительные сигналы отсутствуют из-за подавления сигнала воды; FXR EC<sub>50</sub> = 554 нМ.

#### ПРИМЕР 155

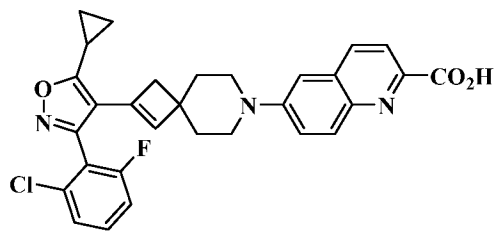
6-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлор-4-фторфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)хинолин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 20, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 2,6-дихлор-4-фторбензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 564.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.20 (br d,  $J=8.5$  Гц, 1H), 7.96 (br t,  $J=9.6$  Гц, 2H), 7.77 (d,  $J=8.5$  Гц, 2H), 7.69 (br d,  $J=9.8$  Гц, 1H), 7.22 (br s, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.54 (br d,  $J=8.2$  Гц, 1H), 3.35-3.07 (m, 2H), 2.42-2.28 (m, 3H), 1.81-1.61 (m, 4H), 1.22 (br d,  $J=7.9$  Гц, 2H), 1.15 (br d,  $J=2.7$  Гц, 2H), дополнительные сигналы потеряны из-за подавления сигнала воды в эксперименте  $^1H$  ЯМР; FXR EC<sub>50</sub> = 523 нМ.

#### ПРИМЕР 156

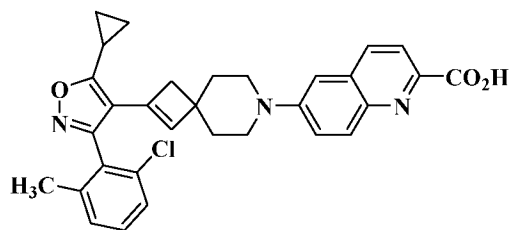
6-(2-(3-(2-Хлор-6-фторфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)хинолин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 20, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 2-хлор-6-фторбензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 530.4  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.20 (d,  $J=8.6$  Гц, 1H), 7.95 (dd,  $J=9.0, 15.1$  Гц, 2H), 7.66 (q,  $J=7.4, 10.2$  Гц, 2H), 7.55 (d,  $J=8.1$  Гц, 1H), 7.45 (t,  $J=8.7$  Гц, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.57-3.48 (m, 2H), 3.21 (br s, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.39-2.28 (m, 1H), 1.76-1.60 (m, 4H), 1.26-1.08 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 326 нМ.

#### ПРИМЕР 157

6-(2-(3-(2-Хлор-6-метилфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)хинолин-2-карбоновая кислота

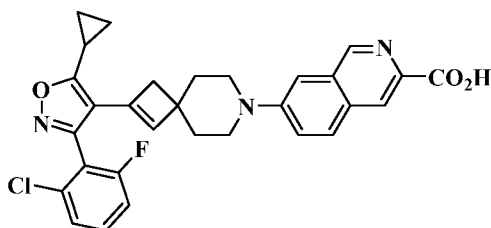


(157)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 20, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 2-хлор-6-метилбензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 526.4  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.21 (d,  $J$  = 8.7 Гц, 1H), 8.01-7.88 (m, 2H), 7.68 (d,  $J$  = 9.4 Гц, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.35 (t,  $J$  = 4.5 Гц, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.24-3.14(m, 2H), 2.35 (q,  $J$  = 12.5 Гц, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.72-1.58 (m, 4H), 1.25-1.08 (m, 4H), дополнительные сигналы отсутствуют из-за подавления сигнала воды; FXR EC<sub>50</sub> = 223 нМ.

#### ПРИМЕР 158

7-(2-(3-(2-Хлор-6-фторфенил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)изохинолин-3-карбоновая кислота



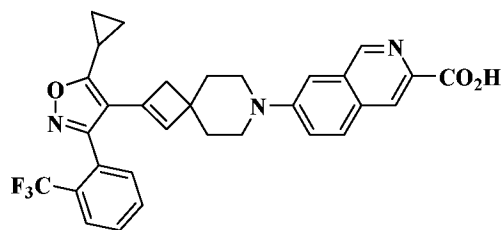
(158)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 129, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 2-хлор-6-фторбензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 530.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.09 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 9.1 Гц, 1H), 7.73-7.59 (m, 2H), 7.54 (d,  $J$  = 8.2 Гц, 1H), 7.50-7.36 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 3.28-3.20 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.34 (tt,  $J$  = 5.0, 8.2 Гц, 1H), 1.73-1.59 (m, 4H), 1.27-1.09 (m, 4H), дополнительные сигналы отсутствуют из-за подавления сигнала воды; FXR EC<sub>50</sub> = 459 нМ.

#### ПРИМЕР 159

7-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)изохинолин-3-карбоновая кислота

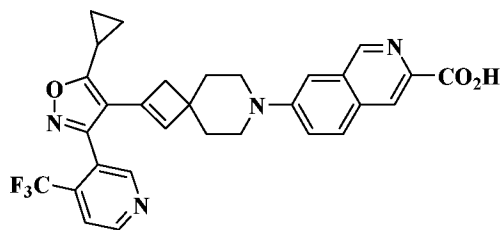




Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 129, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 2-(трифторметил)бензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 546.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.09 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.93 (dd,  $J=13.4, 8.4$  Гц, 2H), 7.85-7.73 (m, 2H), 7.66 (dd,  $J=9.2, 2.3$  Гц, 1H), 7.56 (d,  $J=7.3$  Гц, 1H), 7.39 (d,  $J=1.7$  Гц, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.52 (br dd,  $J=12.6, 5.2$  Гц, 2H), 2.36-2.20 (m, 3H), 1.75-1.56 (m, 4H), 1.26-1.17 (m, 2H), 1.16-1.08 (m, 2H), 1.02 (d,  $J=6.2$  Гц, 1H), дополнительные сигналы протона были потеряны из-за подавления сигнала воды; FXR EC<sub>50</sub> = 254 нМ.

#### ПРИМЕР 160

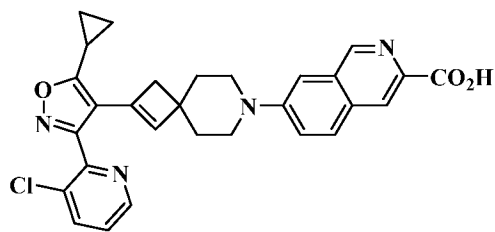
7-(2-(5-Циклопропил-3-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)изохинолин-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 129, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 4-(трифторметил)никотинальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 547.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.08 (s, 1H), 9.03 (d,  $J = 5.2$  Гц, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.97 (d,  $J = 5.2$  Гц, 1H), 7.94 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.26-3.18 (m, 2H), 2.37-2.29 (m, 3H), 1.72-1.57 (m, 4H), 1.25-1.10 (m, 4H), дополнительные сигналы отсутствуют из-за подавления сигнала воды; FXR EC<sub>50</sub> = 1608 нМ.

#### ПРИМЕР 161

7-(2-(3-(3-Хлорпиридин-2-ил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил) изохинолин-3-карбоновая кислота

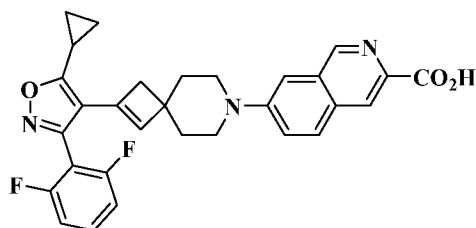


(161)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 129, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 4-(трифторметил)никотинальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 513.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.10 (s, 1H), 8.69 (br d,  $J=4.6$  Гц, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.15 (br d,  $J=7.9$  Гц, 1H), 7.96 (br d,  $J=9.2$  Гц, 1H), 7.69 (br d,  $J=8.2$  Гц, 1H), 7.63 (dd,  $J=8.2, 4.6$  Гц, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.67-3.41 (m, 1H), 3.37-3.12 (m, 2H), 2.41-2.22 (m, 3H), 1.81-1.55 (m, 5H), 1.21 (br d,  $J=7.9$  Гц, 2H), 1.14 (br d,  $J=2.4$  Гц, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 2324 нМ.

## ПРИМЕР 162

7-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)изохинолин-3-карбоновая кислота

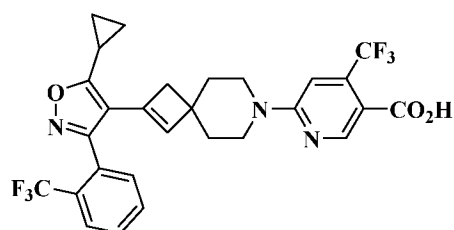


(162)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 129, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 2,6-дифторбензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 514.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.10 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.96 (d,  $J=9.1$  Гц, 1H), 7.70 (q,  $J=6.7, 7.3$  Гц, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (t,  $J=8.2$  Гц, 2H), 6.00 (s, 1H), 3.61-3.53 (m, 2H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.39-2.28 (m, 1H), 1.77-1.57 (m, 4H), 1.28-1.08 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 2824 нМ.

## ПРИМЕР 163

6-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(трифторметил)никотиновая кислота

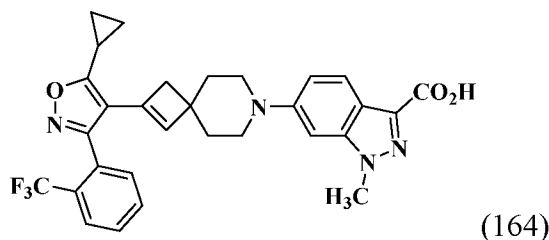


(163)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 116, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 2-(трифторметил)бензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 564.4  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.63 (s, 1H), 7.92 (br d,  $J=7.93$  Гц, 1H), 7.79 (br dd,  $J=7.63, 11.90$  Гц, 2H), 7.56 (br d,  $J=7.02$  Гц, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.72-4.11 (m, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.29 (s, 1H), 1.41-1.64 (m, 4H), 1.15-1.24 (m, 2H), 1.11 (br d,  $J=2.44$  Гц, 2H), дополнительные сигналы отсутствуют из-за подавления сигнала воды; FXR EC<sub>50</sub> = 344 нМ.

#### ПРИМЕР 164

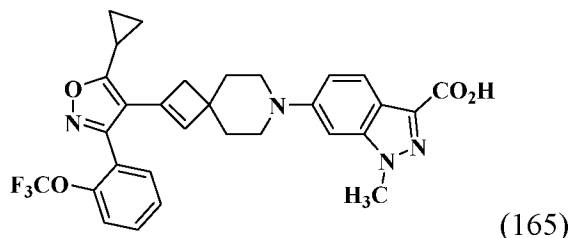
6-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-1-метил-1H-индазол-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 125, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 2-(трифторметил)бензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 549.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8.27 (d,  $J=8.58$  Гц, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89-7.96 (m, 1H), 7.87 (d,  $J=1.98$  Гц, 1H), 7.75-7.82 (m, 2H), 7.51-7.58 (m, 1H), 7.46 (dd,  $J=2.20, 8.80$  Гц, 1H), 5.55-6.26 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.59-3.82 (m, 4H), 2.59 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 2.01-2.21 (m, 5H), 1.01-1.45 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 392 нМ.

#### ПРИМЕР 165

6-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-1-метил-1H-индазол-3-карбоновая кислота

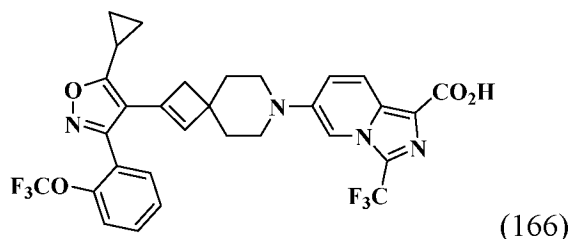


Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 125, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 2-(трифторметокси)бензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 565.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.74-7.67 (m, 1H), 7.65 (br d,  $J=9.2$  Гц, 1H), 7.62-7.47 (m, 4H), 7.38 (br d,  $J=8.5$  Гц, 1H), 5.95

(s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.27 (br d,  $J=4.6$  Гц, 1H), 3.03 (br s, 1H), 2.41 (s, 2H), 2.37-2.27 (m, 1H), 1.82-1.64 (m, 4H), 1.24 (s, 2H), 1.21-1.15 (m, 2H), 1.12 (br d,  $J=2.4$  Гц, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 2975 нМ.

#### ПРИМЕР 166

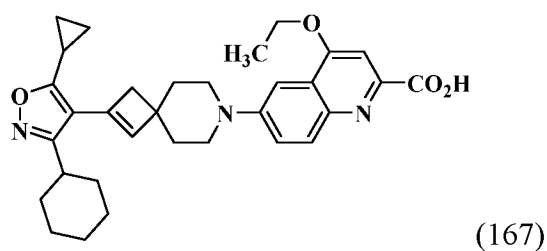
6-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 126, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 2-(трифторметокси)бензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 619.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.04 (d,  $J=9.77$  Гц, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47-7.61 (m, 5H), 5.82-5.99 (m, 1H), 3.20-3.50 (m, 2H), 3.00 (br s, 2H), 2.39 (s, 2H), 2.23-2.35 (m, 1H), 1.56-1.86 (m, 4H), 1.05-1.33 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 494 нМ.

#### ПРИМЕР 167

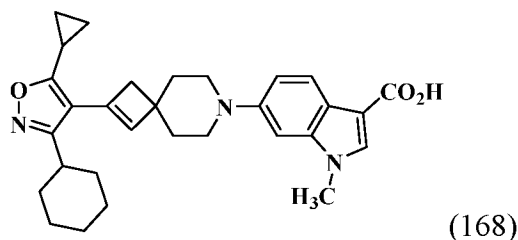
6-(2-(3-Циклогексил-5-циклопропилизоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-этоксихинолин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 72, путем замены 2-(трифторметил)бензальдегида на циклогексанкарбальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 528.4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.99 (d,  $J = 9.3$  Гц, 1H), 7.76 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (d,  $J = 2.8$  Гц, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.41 (q,  $J = 6.9$  Гц, 2H), 3.66-3.55 (m, 2H), 3.33-3.23 (m, 2H), 2.73 (br s, 3H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.17-1.61 (m, 8H), 1.51 (t,  $J = 6.9$  Гц, 3H), 1.47-1.16 (m, 6H), 1.11-0.94 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 3096 нМ.

## ПРИМЕР 168

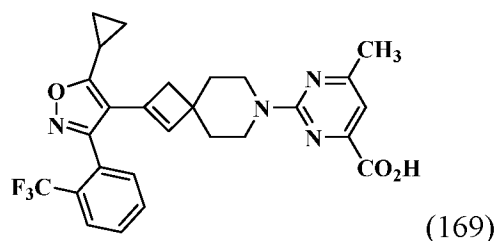
6-(2-(3-Циклогексил-5-циклопропилизоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-1-метил-1Н-индол-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 8, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на циклогексанкарбальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 486.4  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.94 (d,  $J = 7.4$  Гц, 2H), 7.31 br (s, 1H), 7.19 (br s, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.50 (br s, 2H), 2.77-2.69 (m, 3H), 2.20 (tt,  $J = 5.1, 8.7$  Гц, 1H), 2.04-1.64 (m, 8H), 1.52-1.19 (m, 6H), 1.12-0.94 (m, 4H), дополнительные сигналы отсутствуют из-за подавления сигнала воды; FXR EC<sub>50</sub> = 3972 нМ.

## ПРИМЕР 169

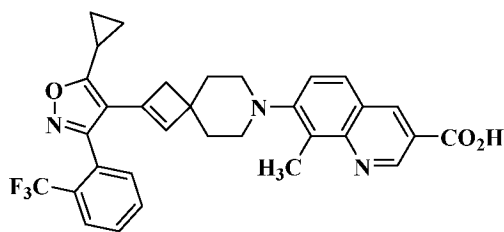
2-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-6-метилпиримидин-4-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 120, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 2-(трифторметил)бензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 511.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.92 (br d,  $J = 7.63$  Гц, 1H), 7.70-7.87 (m, 2H), 7.56 (br d,  $J = 7.32$  Гц, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.64-5.92 (m, 1H), 3.97 (br d,  $J = 13.12$  Гц, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.91 (s, 1H), 1.47 (br s, 4H), 1.15-1.26 (m, 2H), 1.11 (br d,  $J = 2.14$  Гц, 2H), дополнительные сигналы отсутствуют из-за подавления сигнала воды; FXR EC<sub>50</sub> = 1300 нМ.

## ПРИМЕР 170

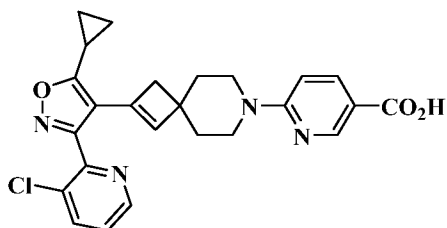
7-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-8-метилхинолин-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 132, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 2-(трифторметил)бензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 560.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8.10-8.23 (m, 1H), 8.04 (d,  $J=8.53$  Гц, 1H), 7.93 (d,  $J=9.35$  Гц, 1H), 7.44-7.67 (m, 3H), 7.18 (d,  $J=2.20$  Гц, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.87 (s, 3H), 3.48 (br dd,  $J=5.09, 11.97$  Гц, 2H), 3.33 (br s, 2H), 3.04-3.25 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.18-2.35 (m, 1H), 1.61-1.97 (m, 4H), 1.04-1.36 (m, 4H); FXR  $EC_{50} = 1747$  нМ.

#### ПРИМЕР 171

6-(2-(3-(3-Хлорпиридин-2-ил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)никотиновая кислота

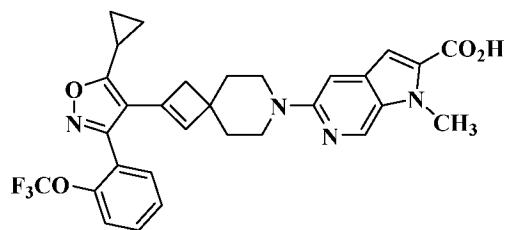


(171)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 2, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 3-хлорпиколинальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 463.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.68 (d,  $J=4.6$  Гц, 1H), 8.58 (d,  $J=1.5$  Гц, 1H), 8.13 (d,  $J=8.2$  Гц, 1H), 7.89 (dd,  $J=9.2, 1.8$  Гц, 1H), 7.62 (dd,  $J=8.2, 4.9$  Гц, 1H), 6.82 (d,  $J=9.2$  Гц, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.88-3.76 (m, 1H), 3.45-3.33 (m, 1H), 3.27 (dd,  $J=10.5, 6.0$  Гц, 1H), 3.21-3.11 (m, 1H), 2.41-2.24 (m, 3H), 1.53 (br t,  $J=5.2$  Гц, 4H), 1.29-1.16 (m, 2H), 1.16-1.08 (m, 2H), 1.01 (d,  $J=6.1$  Гц, 1H); FXR  $EC_{50} = 1871$  нМ.

#### ПРИМЕР 172

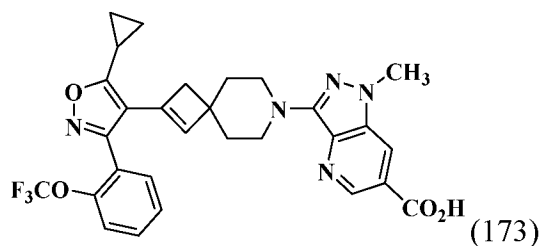
5-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 17, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на этил 5-хлор-1-метил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 565.9  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.46 (s, 1H), 7.66-7.77 (m, 1H), 7.47-7.64 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.52-3.68 (m, 2H), 3.15 (br d,  $J=9.16$  Гц, 2H), 2.38 (m, 3H), 1.52-1.78 (m, 4H), 1.09-1.37 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 2366 нМ.

#### ПРИМЕР 173

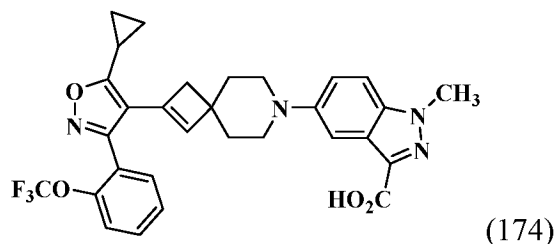
3-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин-6-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 113, путем замены метил 6-бром-4-этоксихинолин-2-карбоксилата на метил 3-бром-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин-6-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 566.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.78 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.65-7.74 (m, 2H), 7.40-7.63 (m, 3H), 5.91 (s, 1H), 3.83-3.84 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.36-2.44 (m, 2H), 2.32 (br s, 1H), 1.59-1.77 (m, 4H), 1.15-1.23 (m, 2H), 1.11 (br d,  $J=2.44$  Гц, 2H), дополнительные сигналы отсутствуют из-за подавления сигнала воды; FXR EC<sub>50</sub> = 2791 нМ.

#### ПРИМЕР 174

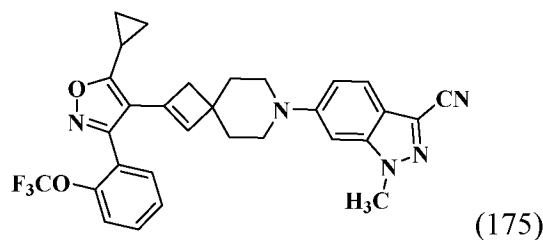
5-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-1-метил-1Н-индазол-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали путем гидролиза 5-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-1-метил-1H-индазол-3-карбонитрила в условиях, описанных в Общем Способе D для получения Примера 100. MS (ESI)  $m/z$ : 565.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.67-7.76 (m, 1H), 7.65 (br d,  $J=9.16$  Гц, 1H), 7.48-7.61 (m, 3H), 7.38 (br d,  $J=8.54$  Гц, 1H), 7.02-7.31 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.27 (br d,  $J=4.58$  Гц, 2H), 3.03 (br s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.37-2.45 (m, 2H), 2.33 (br s, 1H), 1.59-1.89 (m, 4H), 1.05-1.21 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 236 нМ.

#### ПРИМЕР 175

6-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-1-метил-1H-индазол-3-карбонитрил



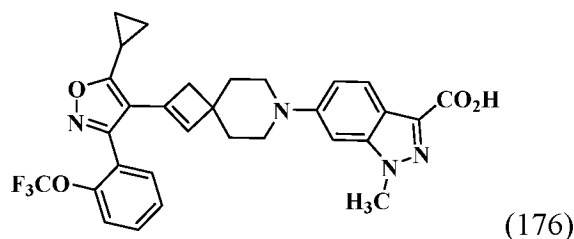
Кашицу 5-циклопропил-4-(7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-2-ил)-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола (18 мг, 0.046 ммоль), 6-бром-1-метил-1H-индазол-3-карбонитрила (16.3 мг, 0.069 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30.0 мг, 0.092 ммоль) в диоксане (154 мкл) дегазировали барботированием азота через смесь в течение 5 мин. Добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II) (RuPhos-Pd-G2) (1.791 мг, 2.305 мкмоль), и реакционную смесь герметично закрывали и нагревали до 90°C. Через 24 ч добавляли 2 мл метанола, твердые вещества отфильтровывали, и фильтрат очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 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: 35-75% В на протяжении 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с получением 6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-



1-метил-1H-индазол-3-карбонитрила (11.1 мг, 0.019 ммоль, 42% выход). MS (ESI)  $m/z$ : 545.9  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.63-7.80 (m, 4H), 7.48-7.62 (m, 3H), 7.32 (br d,  $J=9.77$  Гц, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.80-6.18 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.19-3.51 (m, 2H), 3.04 (br t,  $J=9.16$  Гц, 2H), 2.35-2.42 (m, 2H), 2.31 (br s, 1H), 1.54-1.81 (m, 4H), 1.03-1.33 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 3244 нМ.

### ПРИМЕР 176

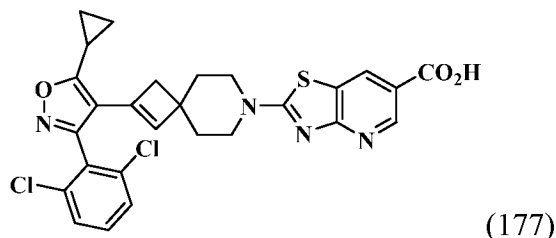
6-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-1-метил-1H-индазол-3-карбоновая кислота



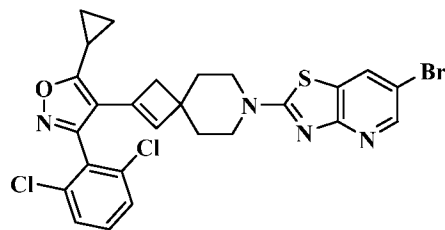
Указанное в заголовке соединение получали путем гидролиза 6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-1-метил-1H-индазол-3-карбонитрила (Пример 175) при условиях, описанных в Общем Способе D для получения Примера 100. MS (ESI)  $m/z$ : 565.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.82 (br d,  $J=8.85$  Гц, 1H), 7.64-7.75 (m, 1H), 7.49-7.62 (m, 4H), 7.08 (br d,  $J=8.54$  Гц, 1H), 6.94 (br s, 1H), 5.80-6.02 (m, 1H), 4.01 (br s, 3H), 3.08 (br t,  $J=9.16$  Гц, 2H), 2.39 (s, 2H), 2.22-2.35 (m, 1H), 1.59-1.74 (m, 4H), 1.18 (br d,  $J=7.93$  Гц, 2H), 1.11 (br d,  $J=2.14$  Гц, 2H), дополнительные сигналы отсутствуют из-за подавления сигнала воды; FXR EC<sub>50</sub> = 2975 нМ.

### ПРИМЕР 177

2-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-карбоновая кислота

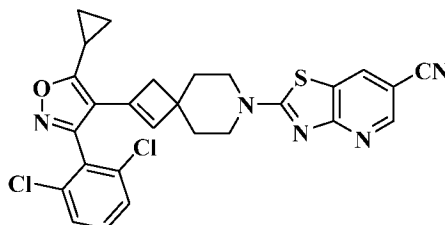


Стадия 1. 4-(7-(6-Бромтиазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-2-ил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол



Карбонат цезия (83 мг, 0.26 ммоль) добавляли к раствору 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-2-ил)изоксазола (50 мг, 0.102 ммоль, синтез описан в Общем Способе А) и 6-бром-2-хлортиазоло[4,5-*b*]пиридина (38.2 мг, 0.15 ммоль) в DMA (0.25 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 4 ч, и сырую реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (0-100% EtOAc/гексаны, колонка Isco 12 г) с получением 4-(7-(6-бромтиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-2-ил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазола (51 мг, 0.082 ммоль, 81% выход). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.40 (d, *J*=2.20 Гц, 1H), 7.93 (d, *J*=1.93 Гц, 1H), 7.41-7.50 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.68-3.94 (m, 2H), 3.40-3.63 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.14-2.28 (m, 1H), 1.67-1.85 (m, 5H), 1.28-1.39 (m, 3H), 1.10-1.22 (m, 2H).

Стадия 2. 2-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)тиазоло[4,5-*b*]пиридин-6-карбонитрил



Вials для микроволновой обработки, содержащую 4-(7-(6-бромтиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-2-ил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (30 мг, 0.051 ммоль), Xantphos (5.9 мг, 10.2 мкмоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (9.3 мг, 10.2 мкмоль) и цианид цинка (6.0 мг, 0.051 ммоль), продували азотом три раза и затем добавляли безводный DMF (0.5 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновом излучении при 110°C в течение 1.5 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали рассолом. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом досуха. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (0-100% EtOAc/гексаны, колонка Isco 12 г) с получением 2-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)тиазоло[4,5-*b*]пиридин-6-карбонитрила (15.5 мг, 0.028 ммоль, 54% выход) в виде смолы. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.54-8.79 (m, 1H), 7.87-8.19 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.29-7.41 (m, 2H), 5.71-5.87 (m, 1H), 3.75-4.02 (m, 2H), 3.63 (br d, *J*=3.96

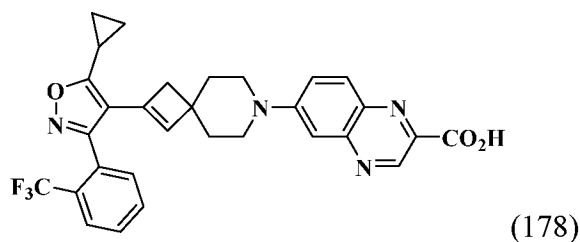
Гц, 2H), 2.44 (s, 2H), 2.12-2.36 (m, 2H), 1.79 (t,  $J=5.72$  Гц, 4H), 1.62 (br s, 3H), 1.29-1.38 (m, 2H), 1.09-1.25 (m, 3H), 0.88 (dd,  $J=3.30, 7.92$  Гц, 1H).

Пример 177. 2-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-карбоновая кислота

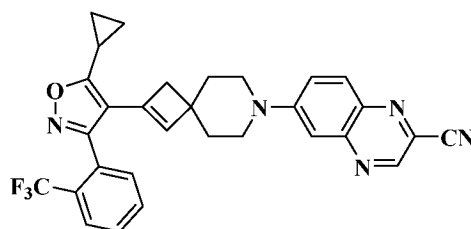
Указанное в заголовке соединение получали путем гидролиза 2-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)тиазоло[4,5-b]пиридин-6-карбонитрила при условиях, описанных в Общем Способе D для получения Примера 100. MS (ESI)  $m/z$ : 552.9  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8.93 (d,  $J=1.76$  Гц, 1H), 8.81 (d,  $J=1.76$  Гц, 1H), 7.45-7.70 (m, 4H), 5.87 (s, 1H), 3.58-4.43 (m, 5H), 2.52 (s, 2H), 2.33 (s, 1H), 1.83 (t,  $J=5.72$  Гц, 4H), 1.10-1.43 (m, 5H); FXR  $EC_{50} = 121$  нМ.

### ПРИМЕР 178

6-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)хиноксалин-2-карбоновая кислота



Стадия 1. 6-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)хиноксалин-2-карбонитрил



Кашицу 5-циклопропил-4-(7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-2-ил)-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазола (30 мг, 0.08 ммоль, синтез описан в Общем Способе А), 6-хлорхиноксалин-2-карбонитрила (18.7 мг, 0.10 ммоль) и  $Cs_2CO_3$  (52.2 мг, 0.16 ммоль) в диоксане (0.40 мл) дегазировали барботированием азота через смесь в течение 5 мин. Затем добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II) (RuPhos-Pd-G2) (3.11 мг, 4.01 мкмоль), и реакционную смесь герметично закрывали и нагревали до 90°C в течение 6 ч. Сырую смесь сразу очищали с помощью флэш-хроматографии на  $SiO_2$  (0-100% EtOAc/гексаны, колонка Isco 12 г) с получением 6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)-7-

азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)хиноксалин-2-карбонитрила (31 мг, 0.056 ммоль, 70% выход) в виде смолы. MS (ESI)  $m/z$ : 528.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.83 (s, 1H), 7.89 (d,  $J=9.7$  Гц, 1H), 7.84-7.77 (m, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.58 (dd,  $J=9.6, 2.8$  Гц, 1H), 7.44 (dd,  $J=7.0, 1.8$  Гц, 1H), 7.18 (d,  $J=2.9$  Гц, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.61 (dt,  $J=13.4, 5.0$  Гц, 2H), 3.38 (ddd,  $J=13.0, 8.1, 4.4$  Гц, 2H), 2.39 (s, 2H), 2.15 (tt,  $J=8.4, 5.1$  Гц, 1H), 1.80-1.69 (m, 4H), 1.32-1.26 (m, 2H), 1.19-1.12 (m, 2H).

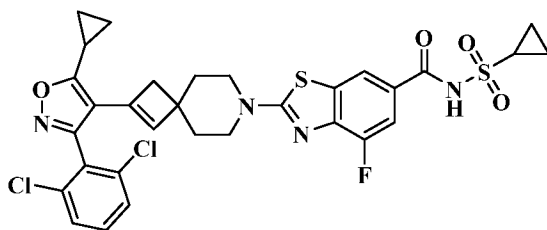
Пример 178. 6-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)хиноксалин-2-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали путем гидролиза 6-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)хиноксалин-2-карбонитрила при условиях, описанных в Общем Способе D для получения Примера 100. MS (ESI)  $m/z$ : 547.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.45 (s, 1H), 7.93 (d,  $J=9.35$  Гц, 1H), 7.82 (br d,  $J=7.43$  Гц, 1H), 7.55-7.74 (m, 3H), 7.39-7.55 (m, 1H), 7.31 (d,  $J=1.93$  Гц, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.51-3.66 (m, 2H), 3.31-3.51 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 1.98-2.20 (m, 1H), 1.62-1.81 (m, 4H), 1.24-1.37 (m, 2H), 1.09-1.24 (m, 2H); FXR  $EC_{50} = 172$  нМ.

## Общий Способ E

### ПРИМЕР 179

2-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-N-(циклопропилсульфонил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксамид



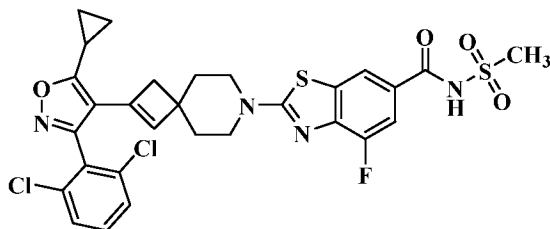
(179)

2-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновую кислоту (Пример 1, 15 мг, 0.03 ммоль, синтез описан в Общем Способе A) растворяли в THF (0.26 мл) в 5 мл круглодонной колбе, которую оснащали магнитной мешалкой, в атмосфере азота. Добавляли CDI (12.8 мг, 0.08 ммоль), и смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч с последующим добавлением циклопропансульфонамида (12.7 мг, 0.10 ммоль) и DBU (11.9 мкл, 0.08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Сырую смесь очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 × 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% TFA; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% TFA; градиент: 5-100% B на протяжении

20 минут, затем удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с получением 2-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-N-(циклопропилсульфонил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксамид (12.0 мг, 0.02 ммоль, 64% выход). MS (ESI)  $m/z$ : 673.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.11 (d,  $J=1.54$  Гц, 1H), 7.65 (dd,  $J=1.43, 11.99$  Гц, 1H), 7.36 (d,  $J=1.76$  Гц, 1H), 7.34 (d,  $J=0.66$  Гц, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.64-3.74 (m, 2H), 3.27-3.35 (m, 2H), 2.06-2.18 (s, 2H), 1.88-1.93 (m, 2H), 1.04-1.16 (m, 4H), 0.64-0.92 (m, 8H); FXR  $EC_{50} = 13$  нМ.

#### ПРИМЕР 180

2-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фтор-N-(метилсульфонил)бензо[d]тиазол-6-карбоксамид

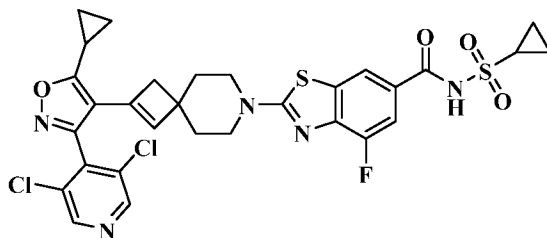


(180)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе Е для получения Примера 179, путем замены циклопропансульфонамида на метансульфонамид. MS (ESI)  $m/z$ : 646.9  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.11 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.54-7.65 (m, 2H), 6.94-7.35 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.28-2.44 (s, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.60-1.71 (m, 4H), 1.22 (br d,  $J=7.93$  Гц, 2H), 1.12-1.18 (m, 2H), дополнительные сигналы отсутствуют из-за подавления сигнала воды; FXR  $EC_{50} = 35$  нМ.

#### ПРИМЕР 181

2-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-N-(циклопропилсульфонил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксамид



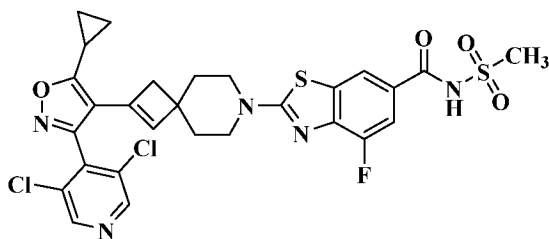
(181)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе Е для получения Примера 179, путем замены 2,6-дихлорбензальдегида на 3,5-дихлоризоникотинальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 674.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.68

(br s, 1H), 8.66 (s, 2H), 7.92 (d,  $J=1.38$  Гц, 1H), 7.53 (dd,  $J=1.24, 10.87$  Гц, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.71-3.94 (m, 2H), 3.58 (ddd,  $J=4.54, 7.84, 12.93$  Гц, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.07-2.30 (m, 2H), 1.73-1.88 (m, 4H), 1.47 (dd,  $J=1.93, 4.68$  Гц, 2H), 1.34 (dd,  $J=2.34, 4.81$  Гц, 2H), 1.10-1.29 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 60 нМ.

### ПРИМЕР 182

2-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фтор-N-(метилсульфонил)бензо[d]тиазол-6-карбоксамид

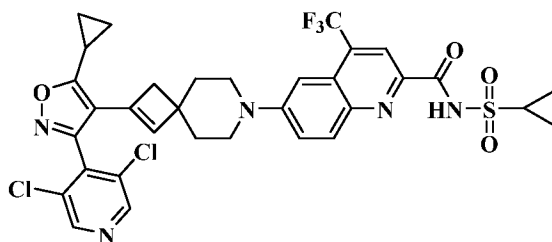


(182)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе Е для получения Примера 181, путем замены циклопропансульфонамида на метансульфонамид. MS (ESI)  $m/z$ : 648.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.65 (s, 2H), 8.03 (d,  $J=9.24$  Гц, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.40 (d,  $J=2.64$  Гц, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.44-3.59 (m, 2H), 3.12-3.37 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.82 (br d,  $J=2.42$  Гц, 7H), 1.13-1.44 (m, 8H), 0.91 (s, 3H); FXR EC<sub>50</sub> = 688 нМ.

### ПРИМЕР 183

6-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-N-(циклопропилсульфонил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоксамид



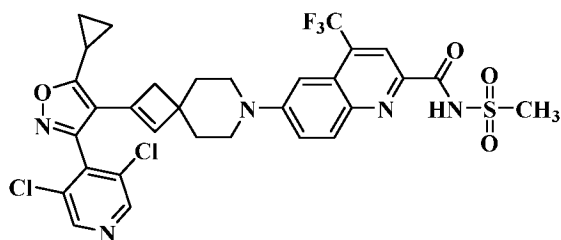
(183)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе Е для получения Примера 179, путем замены 2-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновой кислоты (Пример 1) на 6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоновую кислоту (Пример 85). MS (ESI)  $m/z$ : 718.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетон-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.62-8.83 (m, 1H), 8.43 (br d,  $J=1.76$  Гц, 1H), 8.11 (br dd,  $J=1.87, 8.69$  Гц, 1H), 7.88 (s,

2H), 7.32-7.69 (m, 2H), 3.89-4.29 (m, 2H), 3.47-3.80 (m, 2H), 2.38-2.62 (m, 2H), 2.13-2.28 (m, 1H), 1.65-1.78 (m, 1H), 0.95-1.34 (m, 5H); FXR EC<sub>50</sub> = 55 нМ.

#### ПРИМЕР 184

6-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-N-(метилсульфонил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоксамид

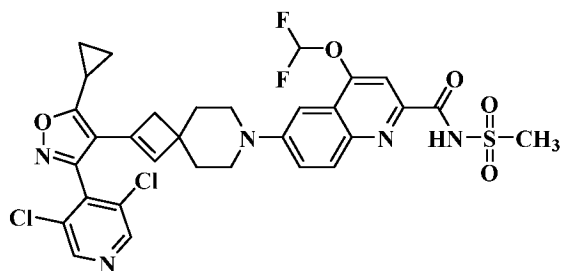


(184)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе Е для получения Примера 183, путем замены циклопропансульфонамида на метансульфонамид. MS (ESI)  $m/z$ : 691.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетон-*d*<sub>6</sub>) δ 8.62-8.83 (m, 1H), 8.43 (br d,  $J=1.76$  Гц, 1H), 8.11 (br dd,  $J=1.87, 8.69$  Гц, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.32-7.69 (m, 2H), 3.89-4.29 (m, 2H), 3.47-3.80 (m, 2H), 2.38-2.62 (m, 2H), 2.13-2.28 (m, 1H), 1.65-1.78 (m, 1H), 0.95-1.34 (m, 5H); FXR EC<sub>50</sub> = 73 нМ; мышь *in vivo* (3 мг/кг, @ 6h): *Cyp7a1* = -99%, *Fgf15* = +28х.

#### ПРИМЕР 185

6-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(дифторметокси)-N-(метилсульфонил)хинолин-2-карбоксамид

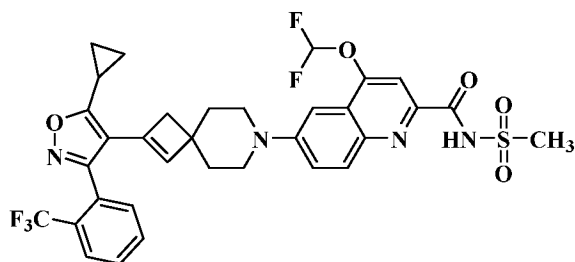


(185)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе Е для получения Примера 184, путем замены этил 6-хлор-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоксилата на метил 6-бром-4-(дифторметокси)хинолин-2-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 690.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8.75 (br s, 2H), 8.14 (br d,  $J=8.53$  Гц, 1H), 7.83 (br s, 2H), 7.10-7.65 (m, 2H), 5.81-6.14 (m, 1H), 3.67 (br d,  $J=5.50$  Гц, 2H), 3.42 (br s, 2H), 2.68 (br s, 2H), 2.54 (br s, 3H), 2.23-2.48 (m, 1H), 1.70-1.93 (m, 4H), 1.11-1.56 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 16 нМ.

## ПРИМЕР 186

6-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(дифторметокси)-N-(метилсульфонил)хинолин-2-карбоксамид

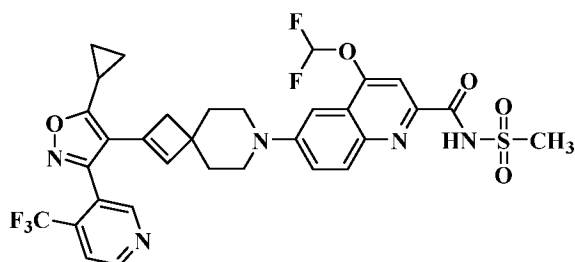


(186)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе Е для получения Примера 185, путем замены 3,5-дихлоризоникотинальдегида на 2-(трифторметил)бензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 689.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8.03 (d,  $J=9.35$  Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.67-7.81 (m, 4H), 7.51 (d,  $J=7.15$  Гц, 1H), 7.20-7.49 (m, 1H), 7.32 (d,  $J=2.75$  Гц, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.50-3.68 (m, 1H), 3.23-3.32 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.67-1.87 (m, 4H), 1.14-1.29 (m, 4H); FXR  $EC_{50}$  = 13 нМ.

## ПРИМЕР 187

6-(2-(5-Циклопропил-3-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(дифторметокси)-N-(метилсульфонил)хинолин-2-карбоксамид



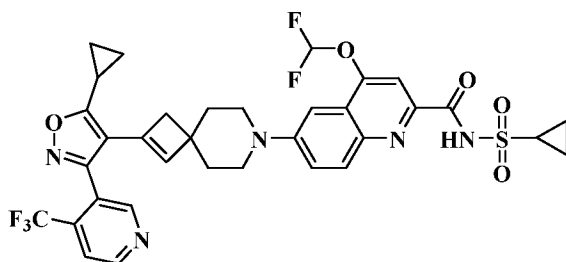
(187)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе Е для получения Примера 185 путем замены 3,5-дихлоризоникотинальдегида на 4-(трифторметил)никотинальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 690.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.93 (d,  $J=4.7$  Гц, 1H), 8.15 (d,  $J=7.9$  Гц, 1H), 8.02 (d,  $J=9.4$  Гц, 1H), 7.89 (dd,  $J=4.8$ , 7.9 Гц, 1H), 7.86-7.55 (m, 3H), 7.15 (d,  $J=2.7$  Гц, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.38-2.28 (m, 3H), 1.66 (q,  $J=7.1$ , 7.7 Гц, 4H), 1.25-1.08 (m, 4H), дополнительные сигналы отсутствуют из-за подавления сигнала воды; FXR  $EC_{50}$  = 63 нМ.

## ПРИМЕР 188



6-(2-(5-Циклопропил-3-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-N-(циклопропилсульфонил)-4-(дифторметокси)хинолин-2-карбоксамид

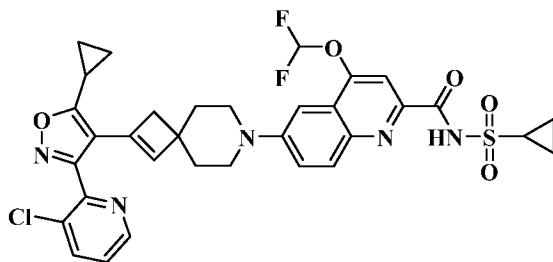


(188)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе Е для получения Примера 187, путем замены метансульфонамида на циклопропансульфонамид. MS (ESI)  $m/z$ : 716.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.92 (d,  $J = 4.6$  Гц, 1H), 8.13 (d,  $J = 7.9$  Гц, 1H), 8.02 (d,  $J = 9.4$  Гц, 1H), 7.88 (dd,  $J = 4.7, 8.0$  Гц, 1H), 7.84-7.49 (m, 3H), 7.15 (d,  $J = 2.7$  Гц, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.38-3.19 (m, 2H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.36-2.28 (m, 3H), 1.70-1.59 (m, 4H), 1.25-1.01 (m, 8H), дополнительные сигналы отсутствуют из-за подавления сигнала воды; FXR EC<sub>50</sub> = 43 нМ.

ПРИМЕР 189

6-(2-(3-(3-Хлорпиридин-2-ил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-N-(циклопропилсульфонил)-4-(дифторметокси)хинолин-2-карбоксамид

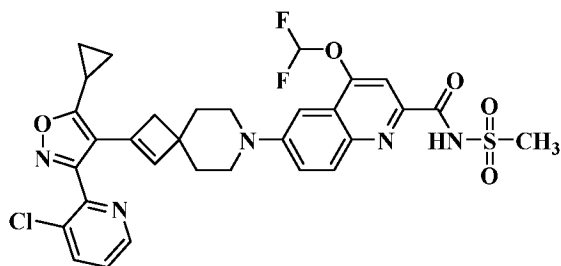


(189)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе Е для получения Примера 188, путем замены 4-(трифторметил)никотинальдегида на 3-хлорпиридинальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 682.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.68 (d,  $J = 4.6$  Гц, 1H), 8.14 (d,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 7.98 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 7.84-7.45 (m, 4H), 7.15 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.26-3.16 (m, 2H), 3.04 (br s, 1H), 2.38-2.28 (m, 3H), 1.73-1.61 (m, 4H), 1.26-0.87 (m, 8H), дополнительные сигналы отсутствуют из-за подавления сигнала воды; FXR EC<sub>50</sub> = 48 нМ.

ПРИМЕР 190

6-(2-(3-(3-Хлорпиридин-2-ил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(дифторметокси)-N-(метилсульфонил)хинолин-2-карбоксамид

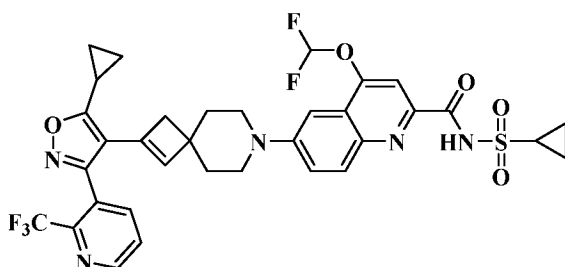


(190)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе Е для получения Примера 189, путем замены циклопропансульфонамида на метансульфонамид. MS (ESI)  $m/z$ : 655.8  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.69 (d,  $J = 4.6$  Гц, 1H), 8.15 (d,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 8.02 (d,  $J = 9.5$  Гц, 1H), 7.90-7.55 (m, 4H), 7.16 (d,  $J = 2.7$  Гц, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.61-3.53 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.30-3.22 (m, 2H), 2.39-2.29 (m, 3H), 1.74-1.61 (m, 4H), 1.23-1.10 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 168 нМ.

#### ПРИМЕР 191

6-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-N-(циклопропилсульфонил)-4-(дифторметокси)хинолин-2-карбоксамид

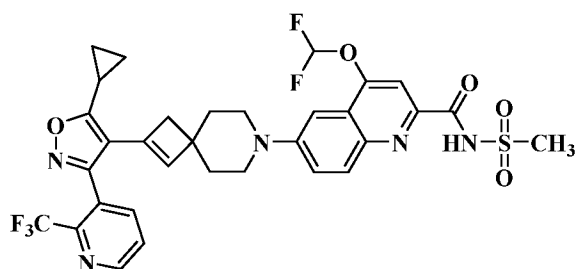


(191)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе Е для получения Примера 188, путем замены 4-(трифторметил)никотинальдегида на 2-(трифторметил)никотинальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 716.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.04 (d,  $J = 5.2$  Гц, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.04-7.96 (m, 2H), 7.88-7.54 (m, 3H), 7.15 (d,  $J = 2.7$  Гц, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.27-3.18 (m, 2H), 3.09 (dq,  $J = 3.6, 4.2, 8.1$  Гц, 1H), 2.39-2.29 (m, 3H), 1.73-1.58 (m, 4H), 1.26-0.97 (m, 8H), дополнительные сигналы отсутствуют из-за подавления сигнала воды; FXR EC<sub>50</sub> = 140 нМ.

#### ПРИМЕР 192

6-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(дифторметокси)-N-(метилсульфонил)хинолин-2-карбоксамид

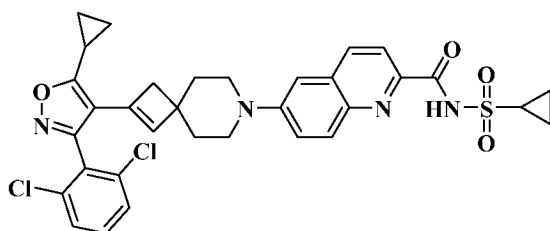


(192)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе Е для получения Примера 191, путем замены циклопропансульфонамида на метансульфонамид. MS (ESI)  $m/z$ : 690.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.03 (d,  $J = 5.2$  Гц, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.01-7.90 (m, 2H), 7.77-7.42 (m, 3H), 7.13 (d,  $J = 2.7$  Гц, 1H), 5.81 (d,  $J = 2.4$  Гц, 1H), 3.51-3.40 (m, 2H), 3.19-3.09 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.39-2.27 (m, 3H), 1.74-1.57 (m, 4H), 1.26-1.07 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 238 нМ.

## ПРИМЕР 193

6-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-N-(циклопропилсульфонил)хинолин-2-карбоксамид

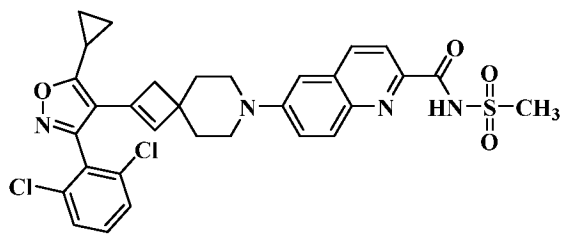


(193)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 179, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на метил 6-бромхинолин-2-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 649.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.26 (d,  $J = 8.58$  Гц, 1H), 7.94-8.05 (m, 2H), 7.73 (br d,  $J = 9.51$  Гц, 1H), 7.65-7.69 (m, 2H), 7.60 (dd,  $J = 7.24, 8.92$  Гц, 1H), 7.18-7.33 (m, 1H), 5.76-6.04 (m, 1H), 3.55 (br d,  $J = 12.79$  Гц, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.27-2.41 (m, 2H), 1.56-1.74 (m, 4H), 1.05-1.27 (m, 8H) дополнительные сигналы отсутствуют из-за подавления сигнала воды; FXR EC<sub>50</sub> = 178 нМ.

## ПРИМЕР 194

6-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-N-(метилсульфонил)хинолин-2-карбоксамид

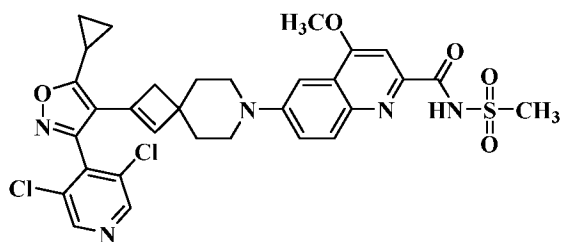


(194)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе Е для получения Примера 193, путем замены циклопропансульфонамида на метансульфонамид. MS (ESI)  $m/z$ : 623.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.28 (d,  $J=8.54$  Гц, 1H), 7.94-8.07 (m, 2H), 7.75 (dd,  $J=2.14$ , 9.46 Гц, 1H), 7.65-7.71 (m, 2H), 7.57-7.64 (m, 1H), 7.26 (d,  $J=2.14$  Гц, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.47-3.69 (m, 2H), 3.06-3.39 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.37 (m, 3H), 1.53-1.84 (m, 4H), 0.93-1.29 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 255 нМ.

#### ПРИМЕР 195

6-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-метокси-N-(метилсульфонил)хинолин-2-карбоксамид

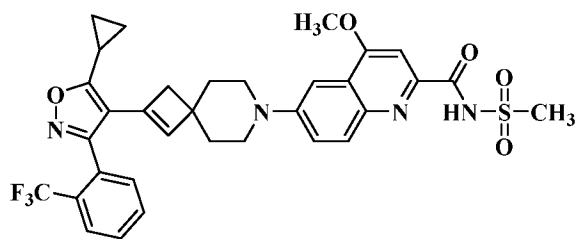


(195)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе Е для получения Примера 184, путем замены этил 6-хлор-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоксилата на метил 6-бром-4-метоксихинолин-2-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 653.9  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8.73 (s, 2H), 8.15 (d,  $J=9.35$  Гц, 1H), 7.83-7.98 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65-7.74 (m, 1H), 5.85-6.07 (m, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.59-3.80 (m, 2H), 3.47 (br d,  $J=13.20$  Гц, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.54 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 1.74-2.02 (m, 4H), 1.19-1.32 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 75 нМ.

#### ПРИМЕР 196

6-(2-(5-Циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-метокси-N-(метилсульфонил)хинолин-2-карбоксамид

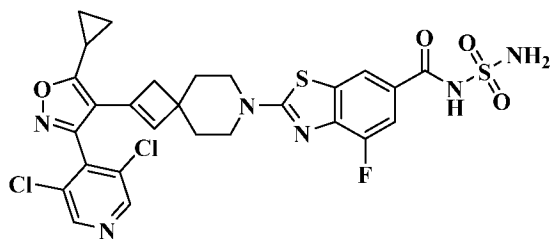


(196)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе Е для получения Примера 195, путем замены 3,5-дихлоризоникотинальдегида на 2-(трифторметил)бензальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 653.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8.08 (d,  $J=9.35$  Гц, 1H), 7.89 (br d,  $J=7.15$  Гц, 1H), 7.69-7.83 (m, 4H), 7.42-7.57 (m, 2H), 5.63-5.98 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.51-3.63 (m, 2H), 3.33-3.38 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 2.31 (m, 1H), 1.79 (m, 4H), 1.21 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 155 нМ.

## ПРИМЕР 197

2-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фтор-N-сульфамойлбензо[d]тиазол-6-карбоксамид



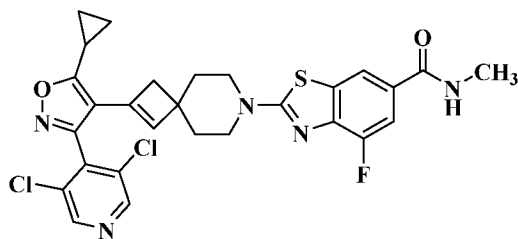
(197)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе Е для получения Примера 181, путем замены циклопропансульфонамида на сернокислый диамид. MS (ESI)  $m/z$ : 649.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.58 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.53 (br d,  $J=11.28$  Гц, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.66-3.84 (m, 2H), 3.44-3.59 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.07-2.21 (m, 1H), 1.72 (br s, 4H), 1.21-1.34 (m, 2H), 1.16 (br d,  $J=6.05$  Гц, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 381 нМ.

## Общий Способ F

## ПРИМЕР 198

2-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фтор-N-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксамид

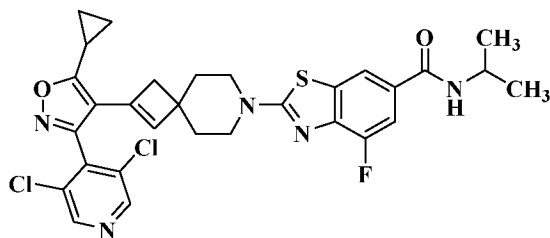


(198)

2-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновую кислоту (15 мг, 0.03 ммоль) растворяли в DCE (1 мл). К реакционной смеси добавляли 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан 2,4,6-триоксид (ТЗР) (0.03 мл, 0.05 ммоль) с последующим добавлением метиламина (1.6 мг, 0.05 ммоль) и пиридина (6.4 мкл, 0.08 ммоль), и полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Сырую реакционную смесь сразу очищали с помощью флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (0-100% EtOAc/гексаны, колонка Isco 12 г) с получением 2-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фтор-N-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксамид (10 мг, 0.016 ммоль, 62% выход) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) *m/z*: 584.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (s, 2H), 7.85 (d, *J*=1.54 Гц, 1H), 7.38 (dd, *J*=1.54, 11.22 Гц, 1H), 6.04 (br d, *J*=4.62 Гц, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.65-3.88 (m, 2H), 3.42-3.60 (m, 2H), 3.01 (d, *J*=4.84 Гц, 3H), 2.44 (s, 2H), 2.06-2.24 (m, 1H), 1.66-1.89 (m, 4H), 1.32 (dd, *J*=2.53, 4.95 Гц, 2H), 1.07-1.21 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 311 нМ.

#### ПРИМЕР 199

2-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фтор-N-изопропилбензо[d]тиазол-6-карбоксамид

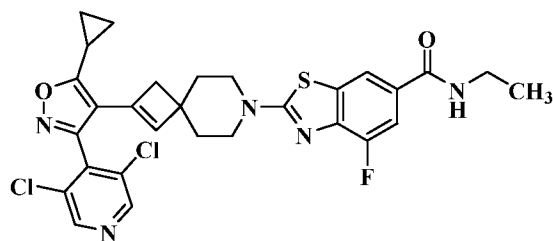


(199)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе F для получения Примера 198, путем замены метиламина на изопропиламин. MS (ESI) *m/z*: 612.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (s, 2H), 7.76-7.95 (m, 1H), 7.38 (d, *J*=11.22 Гц, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.64-3.93 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 2.44 (s, 2H), 2.18 (s, 1H), 1.73-1.94 (m, 4H), 1.32 (m, 2H), 1.26 (d, *J*=6.60 Гц, 6H), 1.20 (m, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 431 нМ.

#### ПРИМЕР 200

2-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-N-этил-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксамид

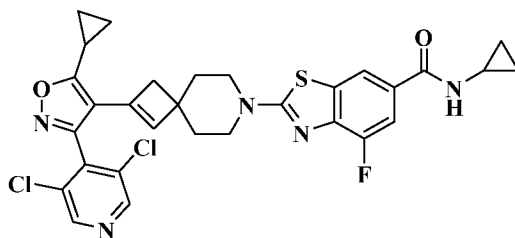


(200)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе F для получения Примера 198, путем замены метиламина на этиламин. MS (ESI)  $m/z$ : 598.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.56 (s, 2H), 7.78 (d,  $J=1.76$  Гц, 1H), 7.33 (dd,  $J=1.54$ , 11.22 Гц, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.60-3.80 (m, 2H), 3.30-3.56 (m, 5H), 2.37 (s, 2H), 1.98-2.21 (m, 2H), 1.45-1.77 (m, 7H), 0.74-1.33 (m, 13H); FXR  $EC_{50}$  = 68 нМ.

## ПРИМЕР 201

N-Циклопропил-2-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксамид

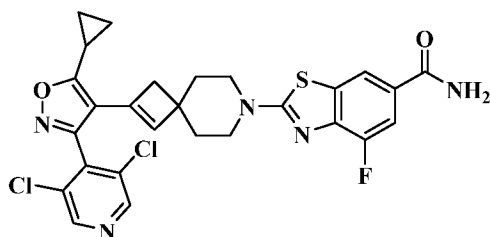


(201)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе F для получения Примера 198, путем замены метиламина на циклопропиламин. MS (ESI)  $m/z$ : 610.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8.63 (s, 2H), 7.83 (d,  $J=1.54$  Гц, 1H), 7.36 (dd,  $J=1.54$ , 11.22 Гц, 1H), 6.20 (br d,  $J=2.64$  Гц, 1H), 3.76 (td,  $J=5.06$ , 13.20 Гц, 2H), 3.45-3.64 (m, 2H), 2.89 (dt,  $J=3.30$ , 6.93 Гц, 1H), 2.44 (s, 2H), 2.18 (tt,  $J=5.03$ , 8.39 Гц, 1H), 1.69-1.81 (m, 4H), 1.31 (dd,  $J=2.53$ , 4.95 Гц, 2H), 1.13-1.24 (m, 2H), 0.87 (br d,  $J=5.50$  Гц, 2H), 0.55-0.69 (m, 2H); FXR  $EC_{50}$  = 150 нМ.

## ПРИМЕР 202

2-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксамид

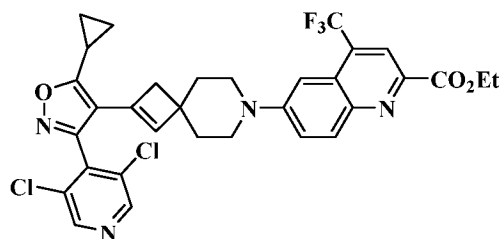


(202)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе F для получения Примера 198, путем замены метиламина на хлорид аммония. MS (ESI)  $m/z$ : 570.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8.63 (s, 2H), 7.92 (d,  $J=1.76$  Гц, 1H), 7.50 (dd,  $J=1.54, 11.66$  Гц, 1H), 5.72-5.99 (m, 1H), 3.72 (br d,  $J=13.64$  Гц, 2H), 3.43-3.57 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.18-2.28 (m, 1H), 1.60-1.79 (m, 4H), 1.08-1.17 (m, 4H); FXR  $EC_{50} = 155$  нМ.

### ПРИМЕР 203

Этил 6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоксилат



(203)

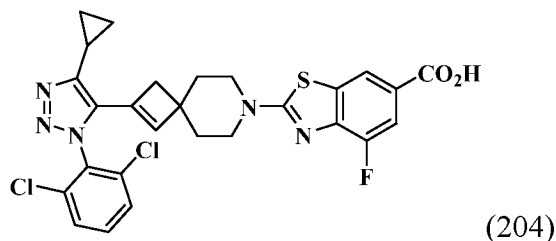
Кашицу 5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-4-(7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-2-ил)изоксазола (0.1 г, 0.27 ммоль, синтез описан в Общем Способе А), этил 6-хлор-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоксилата (0.097 г, 0.32 ммоль) и  $Cs_2CO_3$  (0.17 г, 0.53 ммоль) в диоксане (1.8 мл) дегазировали барботированием азота через смесь в течение 5 мин. Затем добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II) (RuPhos-Pd-G2) (10.3 мг, 0.013 ммоль), и реакционную смесь герметично закрывали и нагревали до 70°C. После нагревания в течение 3 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на  $SiO_2$  (0-80% EtOAc/гексаны, колонка Isco 40 г) с получением этил 6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоксилата (61.7 мг, 0.095 ммоль, 36% выход) в виде красного твердого вещества. MS (ESI)  $m/z$ : 643.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.67 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (d,  $J=9.7$  Гц, 1H), 7.63 (dd,  $J=9.7, 2.6$  Гц, 1H), 7.25 (br s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.57 (q,  $J=7.0$  Гц, 2H), 3.66-3.53 (m, 2H), 3.34 (ddd,  $J=12.8, 8.6, 4.3$  Гц, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.29-2.18 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 4H), 1.50 (t,  $J=7.2$  Гц, 3H), 1.39-1.31 (m, 2H), 1.26-1.18 (m, 2H); FXR  $EC_{50} = 946$  нМ.

### Общий Способ G

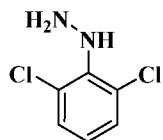
#### ПРИМЕР 204

2-(2-(4-Циклопропил-1-(2,6-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота



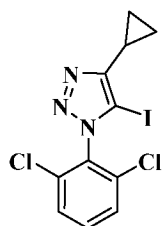


Стадия 1. (2,6-Дихлорфенил)гидразин



К раствору 2,6-дихлоранилина (5.0 г, 30.9 ммоль) в TFA (50 мл) добавляли воду (10 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли нитрит натрия (2.1 г, 30.9 ммоль) на протяжении 0.5 часа с последующим постепенным добавлением азидата натрия (5.1 г, 78.0 ммоль), растворенным в минимальном объеме воды. Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут и оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 2 часа реакционную смесь фильтровали, твердое вещество промывали водой, высушивали на воздухе и собирали. Фильтрат разбавляли EtOAc, промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и рассолом, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (0-20% EtOAc/гексаны). Твердое вещество, выделенное ранее, и продукт после хроматографии объединяли с получением 2-азидо-1,3-дихлорбензола (5.6 г, 29.9 ммоль, 97% выход) в виде рыжеватого-коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.06 (t, J=8.1 Гц, 1H).

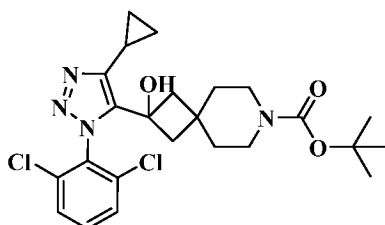
Стадия 2. 4-Циклопропил-1-(2,6-дихлорфенил)-5-иодо-1H-1,2,3-триазол



К раствору 2-азидо-1,3-дихлорбензола (4.5 г, 23.7 ммоль) в THF (120 мл) добавляли иодид калия (15.8 г, 95 ммоль) и перхлорат гексагидрат меди (II) (15.8 г, 42.7 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 5 минут с последующим добавлением DBU (3.9 мл, 26.1 ммоль) и циклопропилацетилена (2.3 мл, 27.3 ммоль). Полученную в результате коричневую смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой SiO<sub>2</sub> и концентрировали досуха под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии

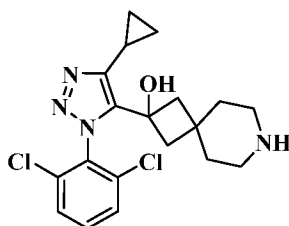
на SiO<sub>2</sub> (0-20% EtOAc/гексаны) с получением 4-циклопропил-1-(2,6-дихлорфенил)-5-иодо-1H-1,2,3-триазола (1.8 г, 4.8 ммоль, 20% выход) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51-7.55 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 1H), 1.85-1.94 (m, 1H), 1.14-1.21 (m, 2H), 1.03-1.10 (m, 2H).

Стадия 3. *трет*-Бутил 2-(4-циклопропил-1-(2,6-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-2-гидрокси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



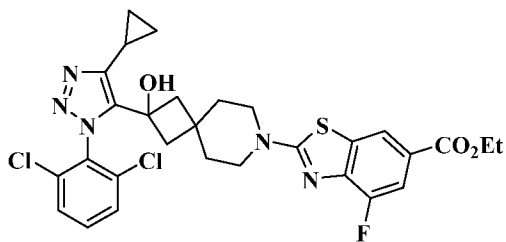
*n*-Бутиллитий (2.5 М в гексанах, 0.26 мл, 0.66 ммоль) медленно добавляли к -78°C раствору 4-циклопропил-1-(2,6-дихлорфенил)-5-иодо-1H-1,2,3-триазола (0.2 г, 0.53 ммоль) в THF (2.1 мл) с получением темно-коричневого раствора. Через 5 минут медленно добавляли раствор *трет*-бутил 2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0.15 г, 0.63 ммоль) в 0.25 мл THF через шприц. Реакцию оставляли при -78°C в течение 2 часов и довели до 0°C в течение 45 минут. Реакцию гасили медленным добавлением приблизительно 1 мл MeOH и затем концентрировали на SiO<sub>2</sub> для очистки. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (0-100% EtOAc/гексаны, колонка Isco 24 г) с получением *трет*-бутил 2-(4-циклопропил-1-(2,6-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-2-гидрокси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (75 мг, 0.15 ммоль, 29% выход) в виде белой пены.

Стадия 4. 2-(4-Циклопропил-1-(2,6-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ол



*трет*-Бутил 2-(4-циклопропил-1-(2,6-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-2-гидрокси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (75 мг, 0.152 ммоль) переносили в TFA (117 мкл, 1.520 ммоль). Через 1 ч избыток TFA удаляли под вакуумом. Твердое вещество высушивали под вакуумом на протяжении ночи и затем сразу использовали на следующей стадии. MS (ESI) *m/z*: 393.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 5. Этил 2-(2-(4-циклопропил-1-(2,6-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-2-гидрокси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилат



Карбонат цезия (61.9 мг, 0.19 ммоль) с последующим этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилатом (34.7 мг, 0.11 ммоль) добавляли к раствору 2-(4-циклопропил-1-(2,6-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ола, TFA (38.6 мг, 0.08 ммоль) в DMA (0.22 мл) при комнатной температуре, и реакционную смесь нагревали до 90°C. Через 2 часа нагревания сырую реакционную смесь сразу загружали на картридж Isco 12 г с SiO<sub>2</sub> для очистки с помощью флэш-хроматографии (0-100% EtOAc/гексаны, колонка Isco 12 г) с получением этил 2-(2-(4-циклопропил-1-(2,6-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-2-гидрокси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата (48 мг, 0.08 ммоль, 100% выход). MS (ESI) *m/z*: 616.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 204. 2-(2-(4-Циклопропил-1-(2,6-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота

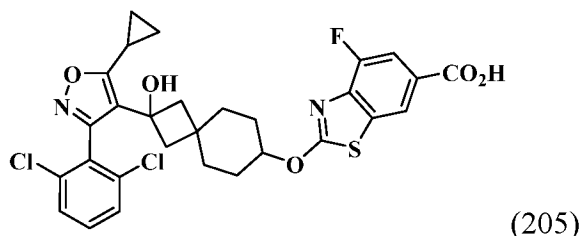
Оксихлорид фосфора (V) (45.4 мкл, 0.49 ммоль) с последующим Et<sub>3</sub>N (22.6 мкл, 0.16 ммоль) добавляли в виалу, содержащую этил 2-(2-(4-циклопропил-1-(2,6-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-2-гидрокси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилат (Промежуточное соединение 33, 10 мг, 0.02 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 5 часов и концентрировали под вакуумом для удаления избытка POCl<sub>3</sub>. Остаток растворяли в THF (133 мкл), воде (53.3 мкл), MeOH (13.33 мкл), и к смеси добавляли гидроксид лития моногидрат (8.4 мг, 0.20 ммоль). Реакционный сосуд герметично закрывали, нагревали до 80°C и после нагревания на протяжении выходных гасили 1 н. HCl, разбавляли MeOH и фильтровали. Полученный раствор очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 × 200 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: 10-60% В на протяжении 19 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением 2-(2-(4-циклопропил-1-(2,6-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновой кислоты (4.6 мг, 8.1 ммоль, 40% выход). MS (ESI) *m/z*: 570.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.19 (s, 1H), 7.85-7.77 (m, 2H), 7.75-7.67 (m, 1H), 7.58 (br d, *J*=11.6 Гц, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.73 (br d, *J*=13.4 Гц, 1H), 3.53 (br d, *J*=11.9 Гц, 1H), 2.36 (s, 2H), 2.13-2.00 (m, 1H),

1.77-1.59 (m, 4H), 1.10-1.02 (m, 2H), 0.99 (br d,  $J=2.7$  Гц, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 26 нМ.

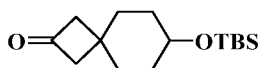
### Общий Способ Н

#### ПРИМЕР 205

2-((2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-2-гидроксиспиро[3,5]нонан-7-ил)окси)-4-фторбензо[*d*]тиазол-6-карбоновая кислота

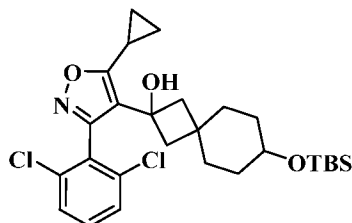


Стадия 1. 7-(*трет*-Бутилдиметилсилилокси)спиро[3,5]нонан-2-он



Раствор *трет*-бутилдиметилхлорсилана (0.28 г, 1.9 ммоль) в DCM (3 мл) медленно добавляли к раствору 7-гидроксиспиро[3.5]нонан-2-она (0.25 г, 1.6 ммоль) и имидазола (0.22 г, 3.2 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C. Ледяную баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток разделяли между EtOAc и насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub>. Органическую фазу отделяли, промывали рассолом, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 7-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)спиро[3.5]нонан-2-она (0.408 г, 1.520 ммоль, 94% выход) в виде бесцветного масла. MS (ESI)  $m/z$ : 269.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.90-3.56 (m, 1H), 2.75 (br d,  $J=5.5$  Гц, 4H), 1.94-1.80 (m, 2H), 1.77-1.64 (m, 2H), 1.62-1.40 (m, 4H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

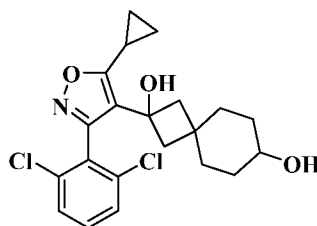
Стадия 2. 7-((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)-2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)спиро[3.5]нонан-2-ол



*n*-Бутиллитий (0.74 мл, 1.8 ммоль) медленно добавляли к -78°C раствору 4-бром-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазола (0.49 г, 1.5 ммоль, синтез описан в Общем Способе А) в THF (5.9 мл) с получением светло-коричневого раствора. Через 10 минут добавляли 7-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)спиро[3.5]нонан-2-он (0.40 г, 1.5 ммоль) в

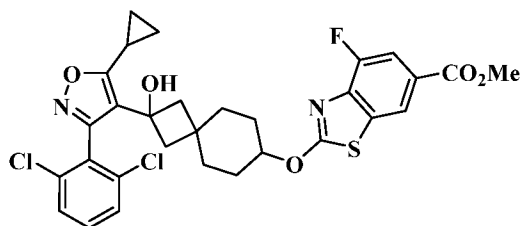
виде раствора в ~3 мл THF. Реакцию продолжали при  $-78^{\circ}\text{C}$ , через 30 минут гасили медленным добавлением 5 мл MeOH и затем концентрировали под вакуумом. Полученный в результате остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на  $\text{SiO}_2$  (0-30% EtOAc/гексаны, картридж Isco 40 г  $\text{SiO}_2$ ) с получением 7-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)спиро[3.5]нонан-2-ола (0.48 г, 0.92 ммоль, 62% выход) в виде белой пены.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47-7.41 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 1H), 3.61-3.47 (m, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.21-2.08 (m, 3H), 2.04-1.88 (m, 3H), 1.60 (br d,  $J=12.1$  Гц, 2H), 1.45-1.36 (m, 1H), 1.34-1.18 (m, 6H), 1.17-1.08 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 6H).

Стадия 3. 2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)спиро[3.5]нонан-2,7-диол



К раствору 7-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)спиро[3.5]нонан-2-ола (0.23 г, 0.43 ммоль) в THF (2 мл) добавляли фторид тетрабутиламмония (1 М в THF, 0.86 мл, 0.86 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи, останавливали 1.5 М водным раствором фосфата калия и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали рассолом, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на  $\text{SiO}_2$  (24 г, 0-100% EtOAc/гексаны на протяжении 7 минут, затем удерживание при 100% в течение 5 минут, колонка Isco 24 г  $\text{SiO}_2$ ) с получением 2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)спиро[3.5]нонан-2,7-диола (0.16 г, 0.39 ммоль, 91% выход) в виде белой пены.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47-7.42 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 1H), 3.57 (br s, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.22-2.09 (m, 3H), 2.04-1.92 (m, 3H), 1.80-1.63 (m, 2H), 1.52-1.50 (m, 1H), 1.48-1.36 (m, 1H), 1.36-1.23 (m, 6H), 1.18-1.08 (m, 3H).

Стадия 4. Метил 2-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-2-гидроксиспиро[3,5]нонан-7-илокси)-4-фторбензо[*d*]тиазол-6-карбоксилат



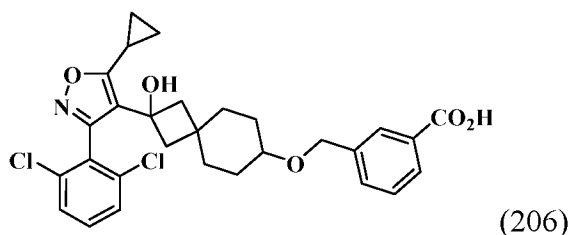
К раствору 2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)спиро[3.5]нонан-2,7-диола (33 мг, 0.081 ммоль) в безводном THF (1 мл) при комнатной температуре добавляли KO<sub>t</sub>Bu (19.0 мг, 0.17 ммоль). Через 5 минут добавляли метил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилат (28.1 мг, 0.097 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl, и полученную в результате смесь три раза экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали рассолом, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (0-50% EtOAc/гексаны, колонка Isco 12 г) с получением метил 2-((2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-2-гидроксиспиро[3.5]нонан-7-ил)окси)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата (33 мг, 0.053 ммоль, 66% выход) в виде белой пены. MS (ESI) *m/z*: 617.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 205. 2-((2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-2-гидроксиспиро[3,5]нонан-7-ил)окси)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота

К смеси метил 2-((2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-2-гидроксиспиро[3.5]нонан-7-ил)окси)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата (33 мг, 0.053 ммоль) добавляли MeOH (0.1 мл), воду (0.40 мл) и THF (0.50 мл) с последующим добавлением гидроксида лития моногидрата (9.1 мг, 0.22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 30 мин и концентрировали под вакуумом для удаления THF и MeOH. Реакционную смесь нейтрализовали 1 н. водн. HCl до ~pH 4, и полученную в результате суспензию экстрагировали три раза EtOAc. Объединенные EtOAc экстракты концентрировали под вакуумом, и сырой материал очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 x 200 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: 20-100% В на протяжении 19 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В. Целевые фракции объединяли и концентрировали с получением 2-((2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-2-гидроксиспиро[3,5]нонан-7-ил)окси)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновой кислоты (5 мг, 8.2 мкмоль, 15% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. MS (ESI) *m/z*: 603.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.31 (br s, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 5.18-5.02 (m, 1H), 3.60-3.42 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 2H), 2.00-1.85 (m, 3H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.40-1.32 (m, 1H), 1.31-1.17 (m, 2H), 1.17-1.02 (m, 4H); GAL-FXR EC<sub>50</sub> = 2618 нМ.

## ПРИМЕР 206

3-(((2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-2-гидроксиспиро[3.5]нонан-7-ил)окси)метил)бензойная кислота

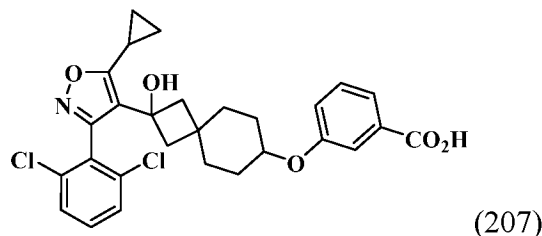


Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе Н для получения Примера 205, путем замены метил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на метил 3-(бромметил)бензоат. MS (ESI)  $m/z$ : 542.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.90-7.78 (m, 2H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.50 (br d,  $J=7.3$  Гц, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.39-2.29 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.95-1.82 (m, 3H), 1.73-1.55 (m, 2H), 1.41-1.17 (m, 4H), 1.16-1.03 (m, 5H); GAL-FXR EC<sub>50</sub> = 4711 нМ.

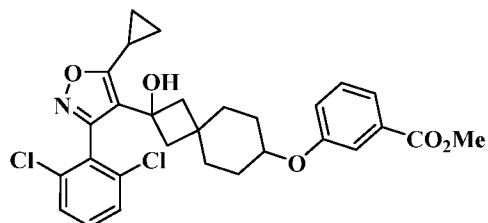
## Общий Способ I

## ПРИМЕР 207

3-((2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-2-гидроксиспиро[3.5]нонан-7-ил)окси)бензойная кислота



Стадия 1. Метил 3-(((2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-2-гидроксиспиро[3.5]нонан-7-ил)окси)бензоат



2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)спиро[3.5]нонан-2,7-диол (30 мг, 0.073 ммоль, синтез описан в Общем Способе Н), метил 3-гидроксибензоат (12.3 мг, 0.081 ммоль), ВuзР (0.029 мл, 0.12 ммоль) и 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин (29.7 мг, 0.12 ммоль) растворяли в сухом диоксане (0.3 мл) в герметично закрытой виае. Реакционную

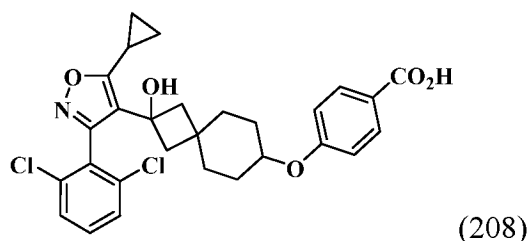
смесь нагревали с перемешиванием при 110°C в течение двух часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой и три раза экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали рассолом, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (0-50% EtOAc/гексаны, колонка Isco 12 г) с получением метил 3-((2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-2-гидроксиспиро[3.5]нонан-7-ил)окси)бензоата (10 мг, 0.018 ммоль, 25% выход) в виде белой пены. MS (ESI) *m/z*: 542.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 207. 3-((2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-2-гидроксиспиро[3.5]нонан-7-ил)окси)бензойная кислота

Гидролиз метил 3-((2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-2-гидроксиспиро[3.5]нонан-7-ил)окси)бензоата проводили, как описано в Общем Способе H для получения Примера 206. MS (ESI) *m/z*: 528.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.64-7.58 (m, 2H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.46 (br d, *J*=7.9 Гц, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.12 (br d, *J*=6.4 Гц, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.35-4.21 (m, 1H), 2.42-2.27 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 3H), 1.79-1.68 (m, 1H), 1.68-1.59 (m, 1H), 1.54-1.43 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 2H), 1.15-1.02 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 4473 нМ.

#### ПРИМЕР 208

4-((2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-2-гидроксиспиро[3.5]нонан-7-ил)окси)бензойная кислота

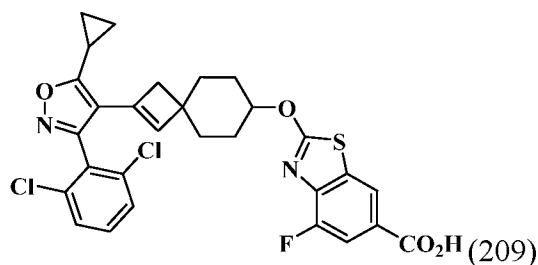


Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе I для получения Примера 207, путем замены метил 3-гидроксибензоата на этил 4-гидроксибензоат. MS (ESI) *m/z*: 528.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.82 (br d, *J*=8.5 Гц, 2H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 6.92 (br d, *J*=8.5 Гц, 2H), 5.33 (s, 1H), 4.32-4.21 (m, 1H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 2H), 1.97-1.84 (m, 3H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.55-1.44 (m, 1H), 1.43-1.31 (m, 2H), 1.30-1.18 (m, 2H), 1.15-1.03 (m, 4H); GAL-FXR EC<sub>50</sub> = 6660 нМ.

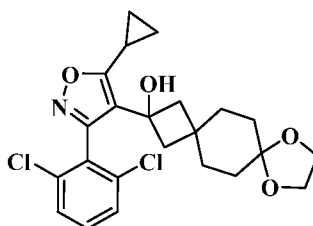
#### ПРИМЕР 209



2-((2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)спиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)окси)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота



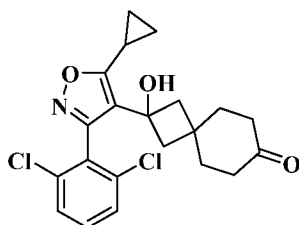
Стадия 1. 2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-8,11-диоксаспиро[3.2.4<sup>7</sup>.2<sup>4</sup>]тридекан-2-ол



*n*-Бутиллитий (2.5 М в гексанах, 1.2 мл, 3.0 ммоль) медленно добавляли к -78°C раствору 4-бром-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазола (0.80 г, 2.4 ммоль, синтез описан в Общем Способе А) в THF (9.6 мл). Через 10 минут добавляли 8,11-диоксаспиро[3.2.4<sup>7</sup>.2<sup>4</sup>]тридекан-2-он (0.47 мг, 2.4 ммоль) в виде раствора в ~0.5 мл THF. Через 30 минут реакцию гасили медленным добавлением приблизительно 5 мл MeOH и затем концентрировали под вакуумом досуха. Полученный в результате остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (0-60% EtOAc/гексаны, колонка Isco 40 г) с получением

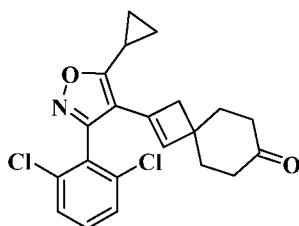
2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-8,11-диоксаспиро[3.2.4<sup>7</sup>.2<sup>4</sup>]тридекан-2-ола (0.76 г, 1.69 ммоль, 70% выход) в виде белой пены.

Стадия 2. 2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-2-гидроксиспиро[3.5]нонан-7-он

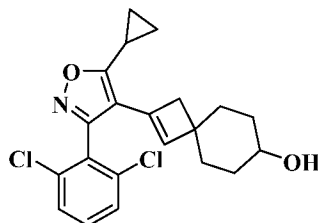


К смеси 2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-8,11-диоксаспиро[3.2.4<sup>7</sup>.2<sup>4</sup>]тридекан-2-ола (0.40 г, 0.89 ммоль) в MeOH (4 мл) и воде (4 мл) при комнатной температуре добавляли *p*-толуолсульфоновую кислоту моногидрат (84 мг, 0.44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и добавляли дополнительную *p*-толуолсульфоновую кислоту моногидрат (84 мг, 0.44

ммоль). Через 1 час реакцию гасили 1 М  $K_2HPO_4$  (20 мл) и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали рассолом, высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на  $SiO_2$  (0-100% EtOAc/гексаны, колонка Isco 24 г) с получением 2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-2-гидроксиспиро[3.5]нонан-7-она (0.32 г, 0.79 ммоль, 89% выход) в виде не совсем белой пены.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.48-7.43 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 1H), 2.36-2.33 (m, 1H), 2.33-2.30 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 2H), 2.21-2.12 (m, 5H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.75 (t,  $J=6.6$  Гц, 2H), 1.33-1.24 (m, 3H), 1.19-1.10 (m, 2H). Стадия 3. 2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)спиро[3.5]нон-1-ен-7-он



В реакционную колбу, содержащую 2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-2-гидроксиспиро[3.5]нонан-7-он (0.37 г, 0.91 ммоль), добавляли TFA (1 мл, 13.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли EtOAc, промывали 1 М  $K_2HPO_4$ , рассолом, высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на  $SiO_2$  (0-30% EtOAc/гексаны, картридж Isco 24 г) с получением 2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)спиро[3.5]нон-1-ен-7-она (0.28 г, 0.73 ммоль, 80% выход) в виде белой пены.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.45-7.40 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 2.47 (s, 2H), 2.39-2.28 (m, 4H), 2.18 (tt,  $J=8.4, 5.0$  Гц, 1H), 1.99-1.82 (m, 4H), 1.34-1.28 (m, 2H), 1.21-1.12 (m, 2H). Стадия 4. 2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)спиро[3.5]нон-1-ен-7-ол



К раствору 2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)спиро[3.5]нон-1-ен-7-она (165 мг, 0.42 ммоль) в MeOH (2.1 мл) при  $0^\circ C$  добавляли  $NaBH_4$  (17.7 мг, 0.47 ммоль) несколькими порциями. Реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ C$  в течение 30 мин и концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли EtOAc, промывали  $H_2O$  и рассолом, высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали

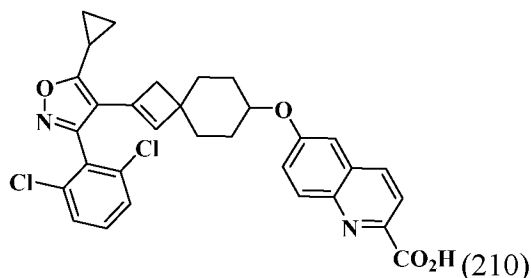
с помощью флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (0-100% EtOAc/гексаны, колонка Isco 12 г) с получением 2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)спиро[3.5]нон-1-ен-7-ола (0.14 г, 0.36 ммоль, 84% выход) в виде белого твердого вещества.

Пример 209. 2-((2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)спиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)окси)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота

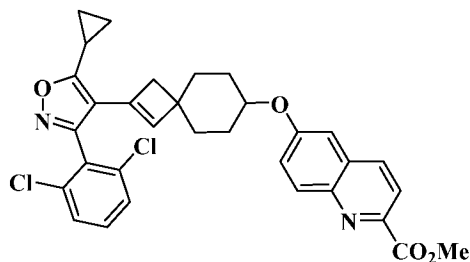
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе Н для получения Примера 205, путем замены 2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)спиро[3.5]нон-2,7-диола на 2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)спиро[3.5]нон-1-ен-7-ол. MS (ESI) *m/z*: 585.1 [M+H]<sup>+</sup>; ЯМР показал 1:1 смесь изомеров. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.35 (s, 2H), 7.78-7.56 (m, 8H), 6.00 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.29-5.11 (m, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.38-2.19 (m, 4H), 2.09-1.74 (m, 8H), 1.69-1.47 (m, 8H), 1.23-1.17 (m, 4H), 1.13-1.08 (m, 4H); FXR EC<sub>50</sub> = 1281 нМ.

#### ПРИМЕР 210

6-((2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)спиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)окси)хинолин-2-карбоновая кислота



Стадия 1. Метил 6-((2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)спиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)окси)хинолин-2-карбоксилат



2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)спиро[3.5]нон-1-ен-7-ол (32 мг, 0.082 ммоль), метил 6-гидроксихинолин-2-карбоксилат (20 мг, 0.098 ммоль), 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин (33 мг, 0.13 ммоль) и Вu<sub>3</sub>P (32 мкл, 0.13 ммоль) растворяли в сухом диоксане (0.41 мл). Реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи при 100°C в герметично закрытой виале под давлением. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду, и полученную в результате смесь дважды экстрагировали

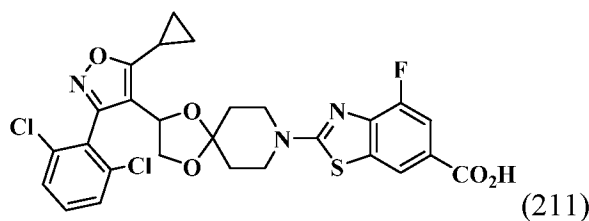
EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на  $\text{SiO}_2$  (0-60% EtOAc/гексаны, градиент 10 минут, затем удерживание при 60% в течение 5 минут, картридж Isco 12 г) с получением метил 6-((2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)спиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)окси)хинолин-2-карбоксилата (24 мг, 0.042 ммоль, 51% выход, смесь диастереомеров) в виде бесцветного масла.

Пример 210. 6-((2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)спиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)окси)хинолин-2-карбоновая кислота

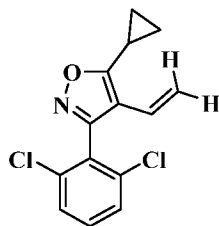
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе Н для получения Примера 205, путем замены метил 2-((2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-2-гидроксиспиро[3.5]нонан-7-ил)окси)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на метил 6-((2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)спиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)окси)хинолин-2-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 560.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР показала смесь 1:1.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.41-8.32 (m, 2H), 8.03 (d,  $J=8.5$  Гц, 4H), 7.70-7.56 (m, 6H), 7.50-7.38 (m, 4H), 6.00 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.64-4.43 (m, 2H), 3.16 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.35-2.29 (m, 2H), 2.27 (s, 1H), 2.21 (s, 1H), 2.02-1.80 (m, 4H), 1.71-1.41 (m, 12H), 1.24-1.18 (m, 4H), 1.12-1.07 (m, 4H); FXR  $\text{EC}_{50}$  = 485 нМ.

#### ПРИМЕР 211

2-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота



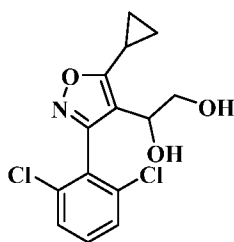
Стадия 1. 5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-винилизоксазол



К раствору бромид метилтрифенилфосфония (1.1 г, 3.2 ммоль) в THF (7.5 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (1 М в THF, 3.8 мл, 3.8 ммоль) по каплям на протяжении 10 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут с последующим добавлением 5-

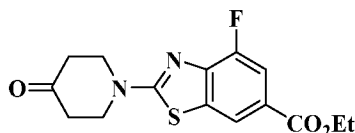
циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-карбальдегида (0.6 г, 2.1 ммоль, синтез описан в Общем Способе С). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут и сразу очищали с помощью флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (0-25% EtOAc/гексаны) с получением 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-винилизоксазола (0.59 г, 2.1 ммоль, 99% выход) в виде белого кристаллического твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45-7.40 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 1H), 6.39 (dd, J=17.9, 11.6 Гц, 1H), 5.11 (d, J=11.6 Гц, 1H), 5.07-4.98 (m, 1H), 2.21-2.04 (m, 1H), 1.32-1.24 (m, 2H), 1.15 (br dd, J=8.1, 2.3 Гц, 2H).

Стадия 2. 1-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)этан-1,2-диол



К 0°C раствору 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-винилизоксазола (0.50 г, 1.8 ммоль) в THF (5.3 мл) и воде (5.3 мл) добавляли 4-метилморфолин n-оксид (0.31 г, 2.7 ммоль) и затем тетраоксид осмия (2.5% в *t*BuOH, 0.36 мл, 0.036 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры. После перемешивания на протяжении ночи реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Органическое вещество концентрировали до сырого твердого вещества, которое затем очищали с помощью флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (0-75% EtOAc/гексаны) с получением 1-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)этан-1,2-диола (0.49 г, 1.5 ммоль, 87% выход) в виде не совсем белого кристаллического твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40-7.45 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 1H), 4.49-4.68 (m, 1H), 3.71-3.78 (m, 1H), 3.61-3.69 (m, 1H), 2.42 (br d, J=1.93 Гц, 1H), 2.34 (ddd, J=3.58, 5.02, 8.46 Гц, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.29-1.36 (m, 1H), 1.21-1.28 (m, 1H), 1.09-1.17 (m, 2H).

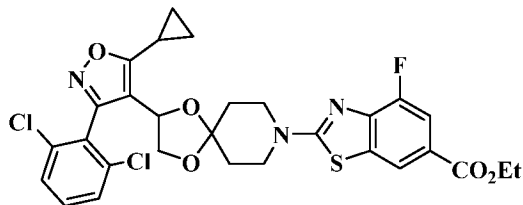
Стадия 3. Этил 4-фтор-2-(4-оксопиперидин-1-ил)бензо[d]тиазол-6-карбоксилат



Смесь пиперидин-4-она (48.9 мг, 0.49 ммоль), этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата (150 мг, 0.49 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (402 мг, 1.2 ммоль) в DMF (1.5 мл) нагревали при 60°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой концентрировали под вакуумом, и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (0-60% EtOAc/гексаны) с получением этил 4-фтор-2-(4-оксопиперидин-1-ил)бензо[d]тиазол-6-карбоксилата (41 мг, 0.13 ммоль, 26% выход) в виде

рыжевато-коричневого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14 (d,  $J=0.8$  Гц, 1H), 7.80-7.68 (m, 1H), 4.46-4.32 (m, 2H), 4.09-3.94 (m, 4H), 2.67 (t,  $J=6.3$  Гц, 4H), 1.47-1.34 (m, 3H).

Стадия 4. Этил 2-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилат



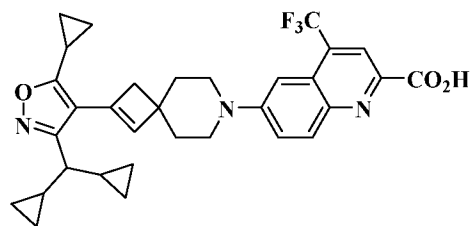
К смеси 1-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)этан-1,2-диола (20.0 мг, 0.064 ммоль, со стадии 2) и этил 4-фтор-2-(4-оксопиперидин-1-ил)бензо[d]тиазол-6-карбоксилата (20.5 мг, 0.064 ммоль, со стадии 3) в DCE (0.5 мл) добавляли *p*-толуолсульфоновую кислоту моногидрат (24.2 мг, 0.13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь сразу очищали с помощью флэш-хроматографии на  $\text{SiO}_2$  (0-30% EtOAc/гексаны) с получением этил 2-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата (19.0 мг, 0.031 ммоль, 48% выход) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11-8.07 (m, 1H), 7.72 (dd,  $J=11.3, 1.4$  Гц, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.40 (d,  $J=8.0$  Гц, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.09-5.03 (m, 1H), 4.41-4.34 (m, 2H), 4.16 (dd,  $J=8.3, 6.1$  Гц, 1H), 3.86-3.67 (m, 4H), 3.60-3.52 (m, 1H), 2.21-2.15 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.44-1.37 (m, 3H), 1.30 (br dd,  $J=5.0, 2.2$  Гц, 3H), 1.20-1.13 (m, 2H).

Пример 211. 2-(2-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота

Гидролиз этил 2-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата с получением указанного в заголовке соединения проводили, как описано в Общем Способе С для получения Примера 39. MS (ESI)  $m/z$ : 590.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.12-8.21 (m, 1H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.56-7.62 (m, 2H), 5.23 (br t,  $J=7.36$  Гц, 1H), 4.24 (t,  $J=7.15$  Гц, 1H), 3.51 (br d,  $J=9.51$  Гц, 1H), 3.21-3.40 (m, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.34-2.40 (m, 1H), 1.68-1.83 (m, 2H), 1.37 (br s, 1H), 1.17 (br d,  $J=8.25$  Гц, 2H), 1.09 (br s, 2H), 0.93-1.07 (m, 2H); FXR  $\text{EC}_{50} = 1360$  нМ.

Пример 212

6-(2-(5-Циклопропил-3-(дициклопропилметил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоновая кислота

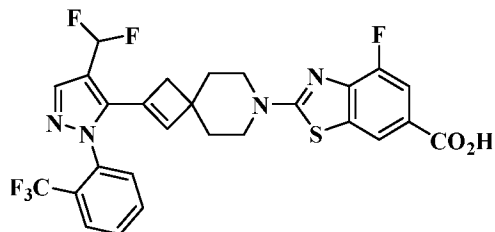


(212)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 82, путем замены 2,6-дифторбензальдегида на 2,2-дициклопропилацетальдегид. MS (ESI)  $m/z$ : 564.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.14 (s, 1H), 8.03 (br d,  $J=9.5$  Гц, 1H), 7.83 (br d,  $J=9.5$  Гц, 1H), 7.04 (br s, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.60 (br s, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.49-2.46 (m, 2H), 2.14 (br s, 1H), 1.82 (br t,  $J=8.7$  Гц, 1H), 1.70 (br s, 4H), 1.15 (br s, 2H), 1.10 (br d,  $J=7.9$  Гц, 2H), 1.01 (br d,  $J=7.9$  Гц, 2H), 0.93 (br s, 2H), 0.43 (br d,  $J=3.7$  Гц, 2H), 0.32-0.24 (m, 2H), 0.21 (br dd,  $J=9.0, 4.4$  Гц, 2H); FXR EC<sub>50</sub> = 1546 нМ.

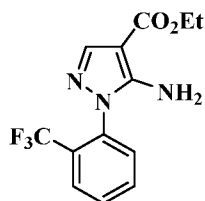
#### ПРИМЕР 213

2-(2-(4-(Дифторметил)-1-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота



(213)

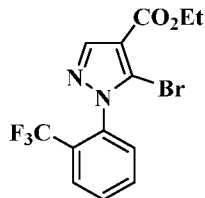
Стадия 1. Этил 5-амино-1-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксилат



Раствор этил (*E*)-2-циано-3-этоксикарилата (1.6 г, 9.4 ммоль) и (2-(трифторметил)фенил)гидразина (1.5 г, 8.5 ммоль) в этаноле (8.52 мл) нагревали до 85°C в герметично закрытой пробирке. Продолжали нагревание на протяжении ночи, реакционную смесь концентрировали до минимального объема, и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (0-100% EtOAc/гексаны, колонка Isco 40 г) с получением этил 5-амино-1-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (2.6 г, 8.5 ммоль, 100% выход) в виде коричневого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)

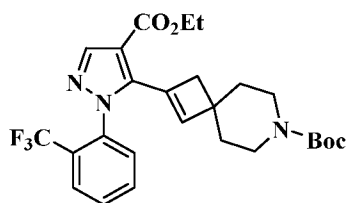
$\delta$  7.89 (dd,  $J=7.6, 1.2$  Гц, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78-7.71 (m, 1H), 7.71-7.64 (m, 1H), 7.48 (d,  $J=7.7$  Гц, 1H), 5.00 (br s, 2H), 4.32 (q,  $J=7.3$  Гц, 2H), 1.38 (t,  $J=7.2$  Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -60.60 (s).

Стадия 2. Этил 5-бром-1-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксилат



*трет*-Бутилнитрит (0.14 мл, 1.0 ммоль) медленно добавляли к суспензии бромида меди (II) (0.20 г, 0.92 ммоль) и этил 5-амино-1-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (0.25 г, 0.84 ммоль) в ацетонитриле (8.4 мл) при комнатной температуре. Через 1 час реакцию гасили насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$ . Смесь переносили в EtOAc и промывали водой и рассолом. Объединенные водные слои подвергали обратной экстракции EtOAc, и объединенные органические вещества высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали досуха под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на  $\text{SiO}_2$  (0-50% EtOAc/гексаны, колонка Isco 12 г) с получением этил 5-бром-1-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (0.19 г, 0.52 ммоль, 62% выход) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.17 (s, 1H), 7.92-7.86 (m, 1H), 7.80-7.69 (m, 2H), 7.43 (dd,  $J=7.4, 1.4$  Гц, 1H), 4.40 (q,  $J=7.3$  Гц, 2H), 1.42 (t,  $J=7.2$  Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -60.52 (s).

Стадия 3. *трет*-Бутил 2-(4-(этоксикарбонил)-1-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-карбоксилат

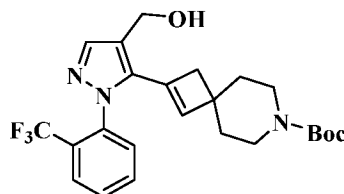


Три-*о*-толилфосфин (15.8 мг, 0.05 ммоль), *трет*-бутил 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-карбоксилат (0.20 г, 0.57 ммоль), этил 5-бром-1-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (0.19 г, 0.52 ммоль) и 2.0 М водный фосфат калия (0.85 мл, 1.7 ммоль) растворяли в диоксане (3.3 мл), и смесь дегазировали барботированием азота в течение 20 минут. Добавляли  $\text{PdOAc}_2$  (5.8 мг, 0.03 ммоль), и азот барботировали через полученную в результате смесь в течение 10 минут. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до  $80^\circ\text{C}$ . Через 3 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и рассолом. Объединенные водные слои



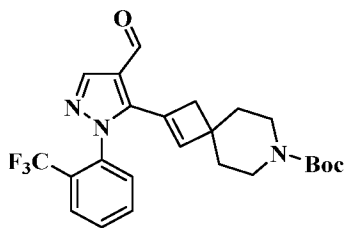
подвергали обратной экстракции EtOAc. Органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (0-80% EtOAc/гексаны, колонка Isco 12 г) с получением *трет*-бутил 2-(4-(этоксикарбонил)-1-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-карбоксилата (0.24 г, 0.48 ммоль, 92% выход) в виде клейкого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.07 (s, 1H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.47-7.39 (m, 1H), 6.39 (br s, 1H), 4.34 (q, J=7.0 Гц, 2H), 3.47 (dt, J=13.2, 5.1 Гц, 2H), 3.20-3.09 (m, 2H), 2.18 (br s, 2H), 1.55-1.44 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.40 (t, J=7.0 Гц, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -60.51 (s, 1F).

Стадия 4. *трет*-Бутил 2-(4-(гидроксиметил)-1-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-карбоксилат



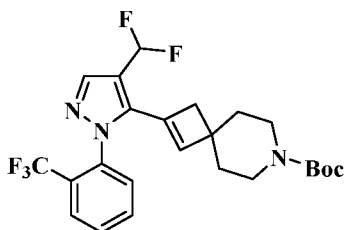
Алюмогидрид лития (2.5 мл, 2.5 ммоль, 1 М раствор в THF) добавляли по каплям к -50°C раствору *трет*-бутил 2-(4-(этоксикарбонил)-1-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-карбоксилата (1.1 г, 2.1 ммоль) в THF (8.3 мл). Смесь нагревали до -10°C в течение 35 минут и затем доводили до 0°C в течение 40 минут. Реакцию гасили при 0°C последовательными добавлениями 0.1 мл воды, 0.1 мл 15% водного NaOH и 0.3 мл воды. Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут и при комнатной температуре в течение 30 минут. Слои разделяли, и органический слой промывали водой и рассолом. Водные слои подвергали обратной экстракции EtOAc, и объединенные органические вещества высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (0-100% EtOAc/гексаны, колонка Isco 24 г) с получением *трет*-бутил 2-(4-(гидроксиметил)-1-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-карбоксилата (0.78 г, 1.7 ммоль, 81% выход) в виде не совсем белой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88-7.83 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75-7.64 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 1H), 4.64 (d, J=5.7 Гц, 2H), 1.59 (t, J=5.8 Гц, 1H). <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -60.46 (s).

Стадия 5. *трет*-Бутил 2-(4-формил-1-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-карбоксилат



Триэтиламин (97 мкл, 0.69 ммоль) с последующим 1-пропанфосфиновым ангидридом (0.41 мл, 0.69 ммоль, 50% раствор в EtOAc) добавляли к 0°C раствору *tert*-бутил 2-(4-(гидроксиметил)-1-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-карбоксилата (0.11 г, 0.23 ммоль) в дихлорметане (1.3 мл) и DMSO (1.0 мл). Через 20 минут реакцию гасили рассолом и разбавляли EtOAc. Водный слой снова экстрагировали EtOAc, и объединенные органические вещества высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (0-100% EtOAc/гексаны, колонка Isco 12 г) с получением *tert*-бутил 2-(4-формил-1-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-карбоксилата (0.085 г, 0.18 ммоль, 80% выход) в виде белой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.05 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91-7.84 (m, 1H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.49-7.44 (m, 1H), 6.27 (br d, *J*=2.2 Гц, 1H), 3.56-3.43 (m, 2H), 3.16 (ddd, *J*=13.2, 8.9, 3.7 Гц, 2H), 2.22 (s, 2H), 1.44 (m, 13H).

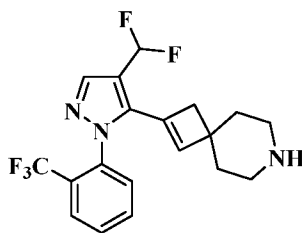
Стадия 6. *tert*-Бутил 2-(4-(дифторметил)-1-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-карбоксилат



Диэтиламиносеры трифторид (73.0 мкл, 0.55 ммоль) добавляли к раствору *tert*-бутил 2-(4-формил-1-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-карбоксилата (85 мг, 0.18 ммоль) в дихлорметане (1.8 мл) при комнатной температуре. После перемешивания на протяжении выходных, реакционную смесь сразу очищали с помощью флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (0-80% EtOAc/гексаны, колонка Isco 12 г) с получением *tert*-бутил 2-(4-(дифторметил)-1-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-карбоксилата (66 мг, 0.14 ммоль, 74% выход) в виде белой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.91-7.83 (m, 2H), 7.78-7.68 (m, 2H), 7.51-7.45 (m, 1H), 6.98-6.61 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.61-3.45 (m, 2H), 3.16 (ddd, *J*=13.2, 8.7, 4.1 Гц, 2H), 2.21 (s, 2H), 1.55-1.48 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).

Стадия 7. 2-(4-(Дифторметил)-1-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)-7-

азаспиро[3.5]нон-1-ен



Трифторуксусную кислоту (0.21 мл, 2.7 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил 2-(4-(дифторметил)-1-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-карбоксилата (66 мг, 0.14 ммоль) в дихлорметане (1.4 мл) при комнатной температуре. Через 2 часа реакционную смесь концентрировали досуха с получением 2-(4-(дифторметил)-1-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ена, TFA. Продукт использовали на последующих стадиях без дополнительной очистки или определения характеристик.

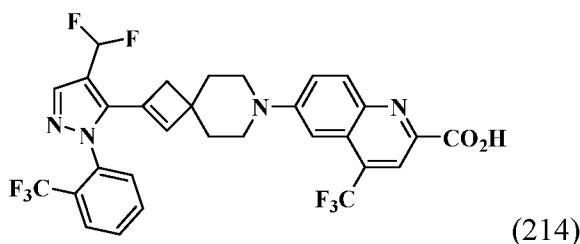
Пример 213. 2-(2-(4-(Дифторметил)-1-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота

Кашицу 2-(4-(дифторметил)-1-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ена, TFA (30 мг, 0.06 ммоль, со стадии 7), этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата (19 мг, 0.06 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (59 мг, 0.18 ммоль) в диоксане (0.3 мл) нагревали до 80°C в герметично закрытой колбе. Через 1.5 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли THF/H<sub>2</sub>O/MeOH (10:4:1, 0.6 мл) и LiOH моногидрат (13 мг, 0.3 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали до 80°C в течение 2 ч. Реакцию гасили путем добавления 0.5 мл AcOH и концентрировали досуха под вакуумом. Остаток растворяли в 2 мл MeOH, фильтровали, и сырой материал очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм × 19 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: 0 минут удерживание при 19% В, 19-59% В на протяжении 20 минут, затем 4 минуты удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировался сигналами МС. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением 2-(2-(4-(дифторметил)-1-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновой кислоты (23 мг, 0.04 ммоль, 67% выход). MS (ESI) *m/z*: 579.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.17 (s, 1H), 8.03-7.93 (m, 2H), 7.93-7.81 (m, 2H), 7.66 (d, *J*=7.6 Гц, 1H), 7.57 (d, *J*=11.6 Гц, 1H), 7.30-7.02 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.76-3.65 (m, 1H), 3.62-3.49 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 1H), 2.22 (br s,

2H), 1.69-1.48 (m, 4H), дополнительные пики отсутствовали из-за подавления сигнала воды;  $EC_{50} = 48$  нМ.

#### ПРИМЕР 214

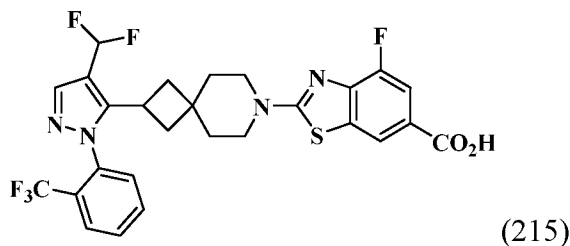
6-(2-(4-(Дифторметил)-1-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоновая кислота



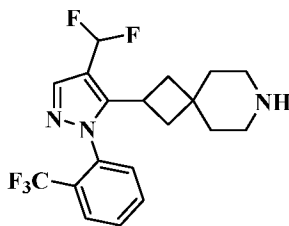
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 82, путем замены 5-циклопропил-3-(2,6-дифторфенил)-4-(7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-2-ил)изоксазола на 2-(4-(дифторметил)-1-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен. MS (ESI)  $m/z$ : 623.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.20 (s, 1H), 8.07 (d,  $J=9.4$  Гц, 1H), 8.04-7.93 (m, 2H), 7.93-7.80 (m, 3H), 7.73-7.65 (m, 1H), 7.33-7.02 (m, 2H), 5.98-5.92 (m, 1H), 3.33-3.22 (m, 1H), 2.23 (br s, 2H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.60 (br s, 2H), дополнительные пики отсутствовали из-за подавления сигнала воды;  $EC_{50} = 26$  нМ.

#### ПРИМЕР 215

2-(2-(4-(Дифторметил)-1-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота



Стадия 1. 2-(4-(Дифторметил)-1-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



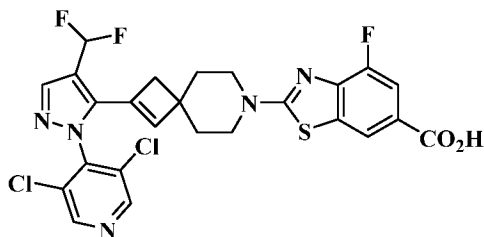
Раствор *трет*-бутил 2-(4-(дифторметил)-1-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-карбоксилата (23.4 мг, 0.048 ммоль) в MeOH (0.69 мл) восстанавливали барботированием азота через смесь в течение 5 минут. К смеси добавляли палладиевый катализатор на углеродном носителе (10% масс., 25.8 мг, 0.024 ммоль), и через реакционную колбу барботировали водород. Баллон с водородом отсоединяли, и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 2 ч реакционную смесь фильтровали через целит (промыт EtOAc) и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в дихлорметане (0.47 мл), и к раствору добавляли трифторуксусную кислоту (46.8 мкл). Через 1 ч растворитель удаляли под вакуумом, и полученный в результате материал сразу использовали на следующей стадии.

Пример 215. 2-(2-(4-(Дифторметил)-1-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 213, путем замены 2-(4-(дифторметил)-1-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ена на 2-(4-(дифторметил)-1-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновую кислоту. MS (ESI)  $m/z$ : 581.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.16 (s, 1H), 8.01-7.91 (m, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.62 (br d,  $J=7.9$  Гц, 1H), 7.56 (br d,  $J=11.3$  Гц, 1H), 7.33-7.06 (m, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.97 (br t,  $J=10.4$  Гц, 1H), 1.86 (br d,  $J=8.2$  Гц, 2H), 1.63 (br d,  $J=1.5$  Гц, 2H), 1.50 (br s, 2H), дополнительные пики потеряны под пиком воды;  $EC_{50} = 995$  нМ.

#### ПРИМЕР 216

2-(2-(1-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)-4-(дифторметил)-1H-пиразол-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота

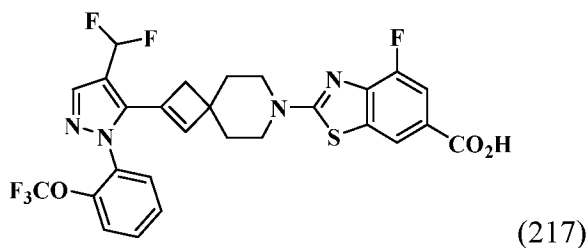


(216)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 213, путем замены (2-(трифторметил)фенил)гидразина на 3,5-дихлор-4-гидразинилпиридин. MS (ESI)  $m/z$ : 580.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.74 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.76 (br d,  $J=11.0$  Гц, 1H), 7.01-6.62 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.91-3.78 (m, 2H), 3.74 (s, 1H), 3.61-3.46 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.89-1.68 (m, 4H);  $EC_{50} = 88$  нМ.

#### ПРИМЕР 217

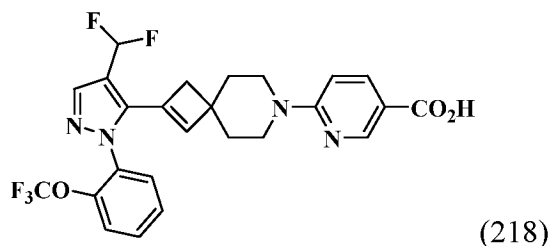
2-(2-(4-(Дифторметил)-1-(2-(трифторметокси)фенил)-1H-пиразол-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 213, путем замены (2-(трифторметил)фенил)гидразина на (2-(трифторметокси)фенил)гидразин. MS (ESI)  $m/z$ : 559.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.16 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 (t,  $J = 7.8$  Гц, 1H), 7.69 (d,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 7.66 – 7.54 (m, 3H), 7.15 (t,  $J = 55.0$  Гц, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.67 – 3.44 (m, 4H), 2.31 (s, 2H), 1.63 (dt,  $J = 4.9, 17.0$  Гц, 4H);  $EC_{50} = 230$  нМ.

#### ПРИМЕР 218

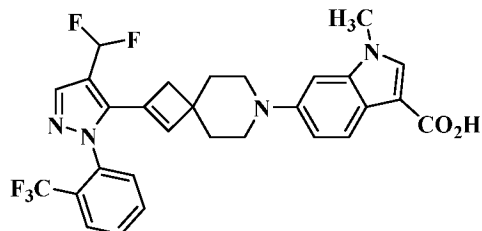
6-(2-(4-(Дифторметил)-1-(2-(трифторметокси)фенил)-1H-пиразол-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)никотиновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 217, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на метил 6-фторникотинат. MS (ESI)  $m/z$ : 521.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.58 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (d,  $J = 8.9$  Гц, 1H), 7.78 – 7.68 (m, 2H), 7.67 – 7.57 (m, 2H), 7.16 (t,  $J = 55.1$  Гц, 1H), 6.83 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.86 – 3.78 (m, 2H), 3.45 – 3.36 (m, 2H), 2.29 (s, 2H), 1.59 – 1.45 (m, 2H);  $EC_{50} = 1085$  нМ.

## ПРИМЕР 219

6-(2-(4-(Дифторметил)-1-(2-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразол-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-1-метил-1Н-индол-3-карбоновая кислота

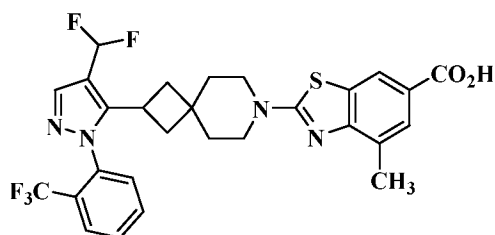


(219)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 214, путем замены этил 6-бром-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоксилата на метил 6-бром-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 557.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.01 (d,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94 – 7.83 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (d,  $J = 8.5$  Гц, 1H), 7.68 (d,  $J = 7.7$  Гц, 1H), 7.18 (t,  $J = 55.1$  Гц, 1H), 6.95 – 6.89 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.27 – 3.19 (m, 2H), 2.91 (br t,  $J = 10.4$  Гц, 2H), 2.18 (s, 2H), 1.72 – 1.63 (m, 2H), 1.60 – 1.53 (m, 2H);  $EC_{50} = 180$  нМ.

## ПРИМЕР 220

2-(2-(4-(Дифторметил)-1-(2-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразол-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-4-метилбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота

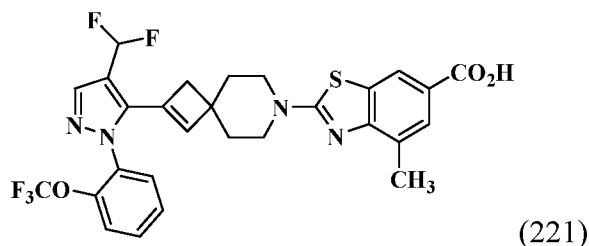


(220)

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 215, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на метил 2-бром-4-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 577.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.12 (s, 1H), 7.98 (d,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 7.91-7.79 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (d,  $J = 7.8$  Гц, 1H), 7.19 (t,  $J = 55.6$  Гц, 1H), 3.70-3.40 (m, 5H), 2.44 (s, 3H), 2.11-2.02 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.86 (br d,  $J = 9.3$  Гц, 2H), 1.63 (br s, 2H), 1.50 (br s, 2H);  $EC_{50} = 378$  нМ.

## ПРИМЕР 221

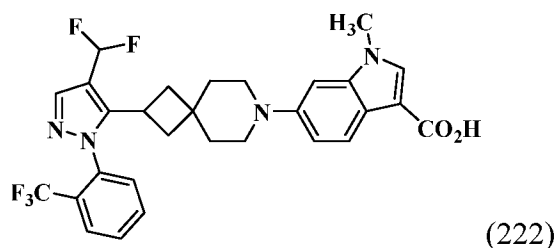
2-(2-(4-(Дифторметил)-1-(2-(трифторметокси)фенил)-1Н-пиразол-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-метилбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 217, путем замены этил 2-бром-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата на метил 2-бром-4-метилбензо[d]тиазол-6-карбоксилат. MS (ESI)  $m/z$ : 591.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.14 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.78-7.56 (m, 5H), 7.16 (t,  $J = 55.0$  Гц, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.63-3.43 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (s, 2H), 1.71-1.56 (m, 4H); EC<sub>50</sub> = 182 нМ.

#### ПРИМЕР 222

6-(2-(4-(Дифторметил)-1-(2-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразол-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-1-метил-1Н-индол-3-карбоновая кислота

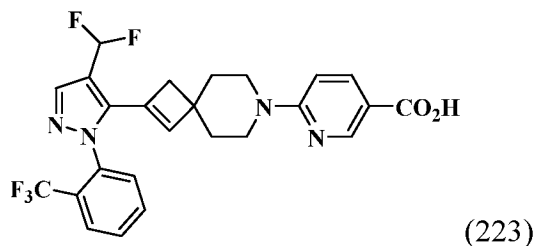


Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе В для получения Примера 219, путем замены 2-(4-(дифторметил)-1-(2-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразол-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ена, TFA, на 2-(4-(дифторметил)-1-(2-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразол-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан, TFA. MS (ESI)  $m/z$ : 559.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.98 (d,  $J = 7.8$  Гц, 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.84-7.79 (m, 2H), 7.76 (d,  $J = 8.7$  Гц, 1H), 7.64 (d,  $J = 7.8$  Гц, 1H), 7.19 (t,  $J = 55.5$  Гц, 1H), 6.94-6.84 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.03 (br s, 2H), 2.93 (br s, 2H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.81 (br d,  $J = 9.5$  Гц, 2H), 1.65 (br s, 2H), 1.52 (br s, 2H), дополнительный пик отсутствовал из-за подавления сигнала воды; EC<sub>50</sub> = 275 нМ.

#### ПРИМЕР 223

6-(2-(4-(Дифторметил)-1-(2-(трифторметокси)фенил)-1Н-пиразол-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)никотиновая кислота

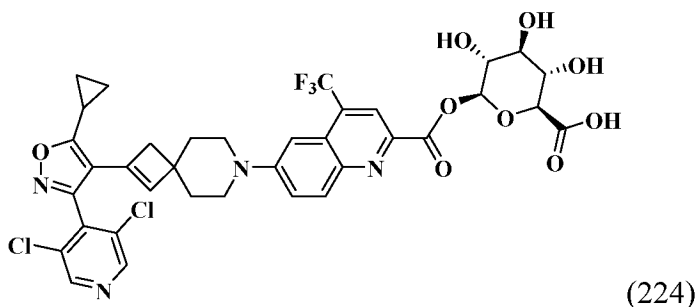




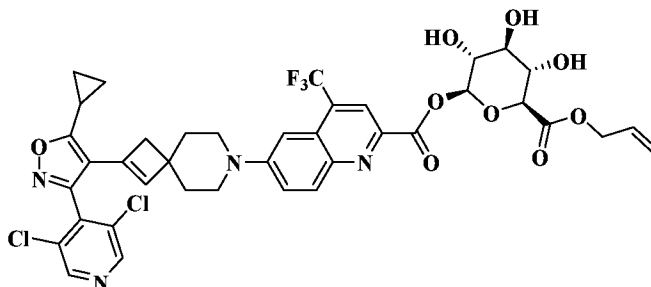
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Общем Способе А для получения Примера 218, путем замены (2-(трифторметокси)фенил)гидразина на (2-(трифторметил)фенил)гидразин. MS (ESI)  $m/z$ : 505.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.56 (d,  $J = 2.4$  Гц, 1H), 7.98 (d,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.92 – 7.81 (m, 3H), 7.64 (d,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 7.14 (t,  $J = 55.0$  Гц, 1H), 6.80 (d,  $J = 9.0$  Гц, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.83-3.74 (m, 2H), 3.39-3.31 (m, 2H), 2.19 (s, 2H), 1.60-1.39 (m, 4H);  $EC_{50} = 205$  нМ.

#### Пример 224

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-((6-(2-(5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбонил)окси)-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2Н-пиран-2-карбоновая кислота



Стадия 1. (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-6-((Аллилокси)карбонил)-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2Н-пиран-2-ил 6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоксилат



К смеси 6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоновой кислоты (Пример 85, 36.5 мг, 0.059 ммоль) и НАТУ (24.8 мг, 0.065 ммоль) в ацетонитриле (0.5 мл) добавляли N-метилморфолин (0.013 мл, 0.12 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 25 мин с последующим добавлением аллил (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5,6-тетрагидрокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксилата (16.7 мг, 0.071 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 часов и продували азотом для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на SiO<sub>2</sub> (0-100% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, колонка Isco 12 г) с получением (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-6-((аллилокси)карбонил)-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил 6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоксилата (31.8 мг, 0.038 ммоль, 64% выход) в виде оранжевого твердого вещества. MS (ESI) *m/z*: 831.5[M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. Пример 224.

К смеси (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-6-((аллилокси)карбонил)-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил 6-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-7-азаспиро[3.5]нон-1-ен-7-ил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоксилата (0.50 г, 0.60 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (69.5 мг, 0.060 ммоль) в THF (8.0 мл) при 0°C добавляли Et<sub>3</sub>N (0.13 мл, 0.96 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 40 минут добавляли ацетонитрил с последующим добавлением целита. Смесь затем выпаривали для удаления растворителей, загружали в картридж и затем очищали с помощью C-18 обращенно-фазовой флэш-хроматографии (колонка Isco HP C-18 100 г, 10-100% В в А, подвижная фаза А = 10:90 ацетонитрил:вода с 0.05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В = 90:10 ацетонитрил:вода с 0.05% трифторуксусной кислоты). Собранные фракции, содержащие целевой продукт, продували азотом для удаления растворителей, и остаток лиофилизировали с получением (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-((6-(2-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбонил)окси)-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоновой кислоты (0.34 г, 0.43 ммоль, 67% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. MS (ESI) *m/z*: 791.2[M+H]<sup>+</sup>; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.98-12.86 (m, 1H), 8.87 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (d, J=9.5 Гц, 1H), 7.89 (br dd, J=9.8, 2.5 Гц, 1H), 7.06 (br s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.76 (d, J=7.6 Гц, 1H), 3.90 (d, J=9.5 Гц, 1H), 3.68-3.57 (m, 2H), 3.46-3.43 (m, 1H), 3.43-3.41 (m, 1H), 3.40-3.38 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.37-2.33 (m, 1H), 1.72-1.63 (m, 4H), 1.26-1.19 (m, 2H), 1.19-1.12 (m, 2H); FXR EC50 = 73 нМ.

## БИОЛОГИЧЕСКИЕ АНАЛИЗЫ

Приведенные в качестве примера соединения по настоящему изобретению были протестированы в транзгентном анализе гена-репортера FXR/Gal4-люциферазы человека,

и результаты анализа были представлены в разделе Примеров с другими аналитическими данными.

Репортерную конструкцию слияния системы Gal4-hFXR использовали в качестве основного анализа для характеристики активности соединения. Конструкция, включающая 5 копий элементов ответа Gal4-промотора перед кДНК репортера люциферазы светлячка, стабильно экспрессировалась в клетках НЕК293. Эту репортерную клеточную линию поддерживали в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла (DMEM; Gibco) с добавлением 1% раствора пенициллин-стрептомицин (P/S), 500 мкг/мл зеоцина и 10% фетальной бычьей сыворотки, обработанной углем/декстраном (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 слитый белок, состоящий из ДНК-связывающего домена из фактора транскрипции Gal4, слитого с лиганд-связывающим доменом из человеческого FXR.

За день до трансфекции репортерные клетки в культуре отделяли от чашки с трипсином и помещали в колбу T75 с достаточной плотностью для достижения около 90% конфлюентности на следующее утро. Реагенты для трансфекции готовили путем отдельного разбавления 25 мкг плазмиды pcDNA3.1-Gal4-FXR в 1.87 мл Opti-MEM (Thermo-Fisher) и 40 мкл липофектамина (Lipofectamine) 2000 (Thermo-Fisher) в 1.87 мл Opti-MEM, и затем добавлением разбавленного раствора ДНК в разбавленный раствор липофектамина 2000 и инкубированием при комнатной температуре в течение 15-20 минут. Смесь дополнительно разбавляли 10 мл раствора, состоящего из DMEM, 10% cs-FBS и 1% P/S, непосредственно перед переносом в клетки. Поддерживающие культуральные среды аспирировали из клеток и добавляли конечную смесь для трансфекции, затем клетки инкубировали в течение ночи при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO<sub>2</sub>. Этот протокол может быть расширен, и транзигентно трансфицированные клетки могут быть криоконсервированы в готовом для анализа формате.

Для тестирования соединений 100 нл соединений (серийные разведения в DMSO) распределяли с помощью акустического дозатора Echo (Labcyte) в лунки 384-луночного белого планшета Corning/Costar с прозрачным дном. Трансфицированные клетки отбирали, подсчитывали и разводили таким образом, чтобы 10-25,000 клеток в 25 мкл высевалось в каждую лунку 384-луночного планшета для анализа соединений. Обработанные соединениями клетки инкубировали в течение ночи при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO<sub>2</sub>. На следующее утро в каждую лунку планшета добавляли 25 мкл Steady-Glo (Promega), смесь инкубировали в течение 15 мин при встряхивании, и измеряли люминесценцию на

планшет-ридере Envision (Perkin Elmer). Фоновые эффекты от клеток, обработанных одним DMSO, вычитали из всех показаний до введения поправок, и скорректированные значения преобразовывали в процентное значение от контрольного ответа, полученного с помощью 8 мкМ GW-4064. Эти данные соответствуют 4-параметрическому логарифмическому уравнению отклика агониста для расчета значения EC<sub>50</sub>.

#### Краткосрочное исследование *in vivo* на мышах

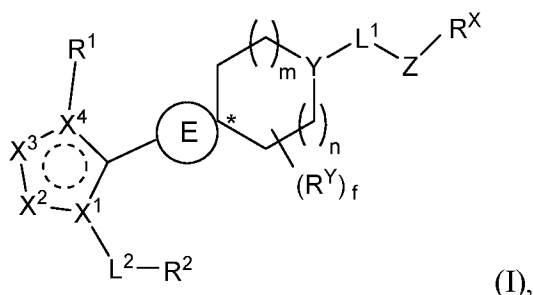
Самцов мышей C57BL6/NTac, весящих 25-28 г, приобретали у Taconic Labs (Hudson, NY) и кормили Teklad Global 18% Protein Rodent Diet (Harlan Laboratories). После 1 недели акклимации мышей сортировали по группам в зависимости от массы тела. Мышам вводили однократную пероральную дозу носителя или экспериментального соединения. Системное воздействие соединения оценивали по плазме, полученной из крови, которую забирали из поднижнечелюстной вены через 1 час после введения дозы и по завершении исследования (6 ч). По завершении исследования животных подвергали эвтаназии и быстро препарировали. Медиальную долю печени разделяли, при этом одну половину гомогенизировали и анализировали на предмет воздействия соединения, а другую половину сохраняли в растворе для стабилизации РНК (RNAlater) (Thermo-Fisher Scientific). Подвздошную кишку также препарировали и сохраняли в RNAlater. Образцы тканей в RNAlater гомогенизировали с гранулами MP Biomedicals. РНК экстрагировали с использованием набора для выделения тотальной РНК MagMax-96 (Thermo-Fisher Scientific) в соответствии с протоколом производителя. Концентрацию РНК определяли с помощью спектрофотометра Nano-Drop 8000 (Thermo Fisher). Обратную транскрипцию осуществляли с помощью набора для синтеза кДНК SuperScript® VILO (Invitrogen) в соответствии с протоколом производителя. ПЦР в реальном времени выполнялась с помощью мастер-микса для ПЦР TaqMan (Applied Biosystems) в соответствии с протоколом производителя. Все праймеры приобретены у Thermo-Fisher Scientific. Анализируемые гены мыши включают NR0B2 (кодирующий малый гетеродимерный партнер, SHP), ABCB11 (кодирующий помпу, экспортирующую желчные кислоты, BSEP), CYP7A1 и CYP8B1 в печени и FGF15, FABP6 (кодирующий белок, связывающий желчные кислоты в подвздошной кишке, I-BABP), SLC51A (кодирующий альфа-субъединицу транспортера органических растворенных веществ, OSTA) и SLC51B (кодирующий бета-субъединицу транспортера органических растворенных веществ, OSTB) в подвздошной кишке. Статистически значимые изменения в экспрессии гена FGF15 выражаются в виде кратного увеличения, а экспрессия CYP7A1 - в процентах снижения по сравнению с контролем с

носителем.

Другие отличительные признаки изобретения должны стать очевидными из приведенного выше описания примерных вариантов осуществления, которые даны для иллюстрации изобретения и не предназначены для его ограничения. Настоящее изобретение может быть воплощено в других конкретных формах без отклонения от его сущности или существенных особенностей. Данное изобретение охватывает все комбинации предпочтительных аспектов изобретения, упомянутых здесь. Следует понимать, что любые 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 предполагается, что каждый отдельный элемент вариантов осуществления является его собственным независимым вариантом осуществления. Кроме того, предполагается, что любой элемент варианта осуществления может быть объединен с любыми и всеми другими элементами любого варианта осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы (I):



или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или 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;

кольцо E представляет собой 4-6-членный карбоциклил или гетероциклил, где карбоциклил и гетероциклил каждый независимо замещены от 0 до 3  $R^3$ ;

\* обозначает спиро-атом углерода;

Y представляет собой  $CR^7$  или N;

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

f представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

Z представляет собой от 6- до 10-членный арил, от 5- до 10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, от 3- до 10-членный карбоциклил или от 4- до 10-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где указанные арил, гетероарил, карбоциклил и гетероциклил независимо замещены от 0 до 5  $R^8$ ;

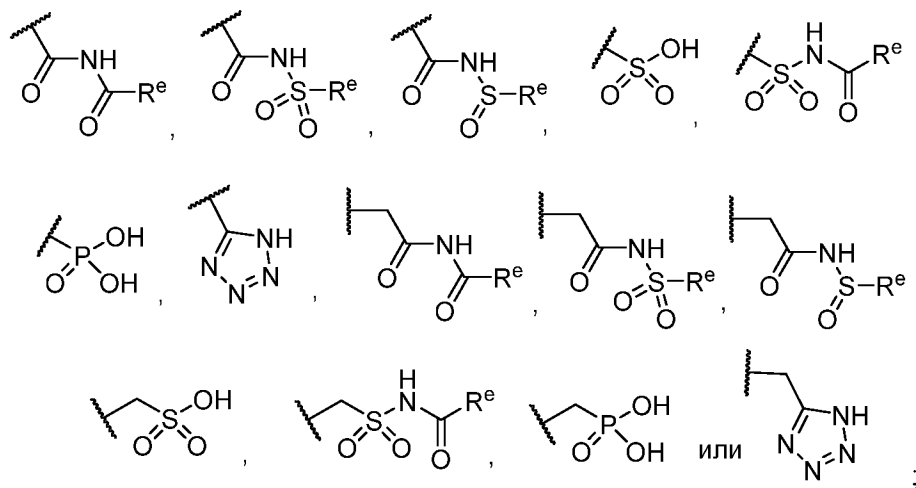
$L^1$  представляет собой ковалентную связь, O, S,  $-NR^{16}-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $C_{1-3}$  алкилен,  $C_{1-3}$  гетероалкилен,  $C_{2-4}$  алкенилен,  $C_{2-4}$  алкинилен, арил или от 5- до 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; где алкилен, алкенилен, арил, гетероалкилен и гетероарил каждый независимо замещены от 0 до 3  $R^{11}$ ;

$L^2$  представляет собой ковалентную связь, O, S,  $-NR^{17}-$ ,  $C_{1-3}$  алкилен или  $C_{1-3}$  гетероалкилен, где алкилен и гетероалкилен независимо замещены от 0 до 3  $R^{15}$ ;

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

$L^3$  представляет собой ковалентную связь,  $C_{1-3}$  алкилен,  $-C(O)NR^{12}-CH_2-$  или  $-OCH_2-$ , где  $C_{1-3}$  алкилен замещен от 0 до 3  $R^4$ ;

$R^Z$  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, галоалкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил или арил;

$R^Y$  каждый независимо представляет собой водород, гало, циано, гидроксил, amino,  $C_{1-6}$  алкил, алкиламино, галоалкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил, алкокси или галоалкокси; или, в качестве альтернативы, два  $R^Y$ , совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют мостиковый фрагмент; и при условии, что когда  $Y$  представляет собой  $N$ , и  $R^Y$  присоединен к атому углерода, смежному с  $Y$ , тогда  $R^Y$  не представляет собой галоген, циано, гидроксил, amino, алкокси или галоалкокси;

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

$R^2$  представляет собой от 6- до 10-членный арил, от 5- до 10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из  $N$ ,  $O$  и  $S$ , от 3- до 10-членный карбоциклил или от 4- до 10-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из  $N$ ,  $O$  и  $S$ , где указанные арил, гетероарил, карбоциклил и гетероциклил независимо замещены от 0 до 5  $R^{10}$ ;

$R^3$ ,  $R^5$  и  $R^7$  каждый независимо представляют собой водород, галоген, циано, гидроксил, amino,  $C_{1-6}$  алкил, алкиламино, галоалкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил, алкокси или галоалкокси;

$R^4$  каждый независимо представляет собой галоген, оксо, циано, гидроксил, amino, алкил, алкокси или алкиламино; или, в качестве альтернативы, два  $R^4$ , взятые совместно с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют карбоциклический или гетероциклический фрагмент;

$R^6$ ,  $R^{16}$  и  $R^{17}$  каждый независимо представляют собой водород,  $C_{1-6}$  алкил, галоалкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил или галоалкоксиалкил;

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

$R^a$  каждый независимо представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, галоалкил, гидроксилалкил, aminoалкил, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил, 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, в качестве альтернативы, два  $R^c$  взятые совместно с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

$R^d$  каждый независимо представляет собой  $R^a$ , алкокси, галоалкокси, алкиламино, циклоалкиламино, гетероциклиламино, галоалкил, гидроксилалкил, aminoалкил, циклоалкокси, гетероциклилокси, галоалкокси, алкоксиалкокси, галоалкиламино, алкоксиалкиламино, галоалкоксиалкиламино, ариламино, аралкиламино, арилокси, аралкилокси, гетероарилокси, гетероарилалкилокси, алкилтио, гало, циано, гидроксил, amino, оксо,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $=S$ ,  $-NR^cR^c$ ,  $=NH$ ,  $=N-OH$ ,  $=NR^a$ ,  $=N-OR^a$ ,  $-NO_2$ ,  $-S(O)_2R^a$ ,  $-S(O)_2NHR^b$ ,  $-S(O)_2NR^cR^c$ ,  $-S(O)_2OR^b$ ,  $-OS(O)_2R^b$ ,  $-OS(O)_2OR^b$ ,  $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-C(NR^b)R^b$ ,  $-C(O)OR^b$ ,  $-C(O)NR^cR^c$ ,  $-C(NR^b)NR^cR^c$ ,  $-OC(O)R^b$ ,  $-NR^bC(O)R^b$ ,  $-OC(O)OR^b$ ,  $-NR^bC(O)OR^b$ ,  $-NR^bC(O)NR^cR^c$ ,  $-NR^bC(NR^b)R^b$  или  $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$ ;

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

$R^{11}$  и  $R^{15}$  каждый независимо представляют собой галоген, оксо, циано, гидроксил, amino,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{4-6}$  гетероциклил, алкиламино, галоалкил, гидроксилалкил, aminoалкил, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил, алкокси или галоалкокси;

$R^{12}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$  алкил;

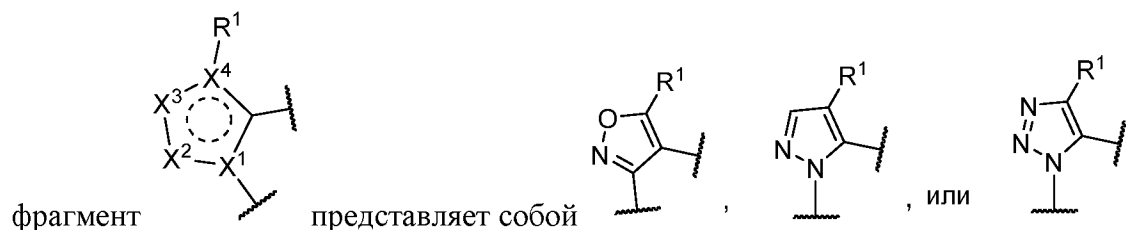
$R^{13}$  представляет собой водород,  $C_{1-10}$  алкил, гликозил или карбокси(тригидрокси)тетрагидропиранил; и

$R^{14a}$  и  $R^{14b}$  каждый независимо представляют собой водород,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-6}$  циклоалкил,



C<sub>4-6</sub> гетероциклил, алкиламино, галоалкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галоалкоксиалкил, алкокси или галоалкоккси.

2. Соединение по п. 1, или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват; где:



3. Соединение по п. 1 или 2, или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват; где:

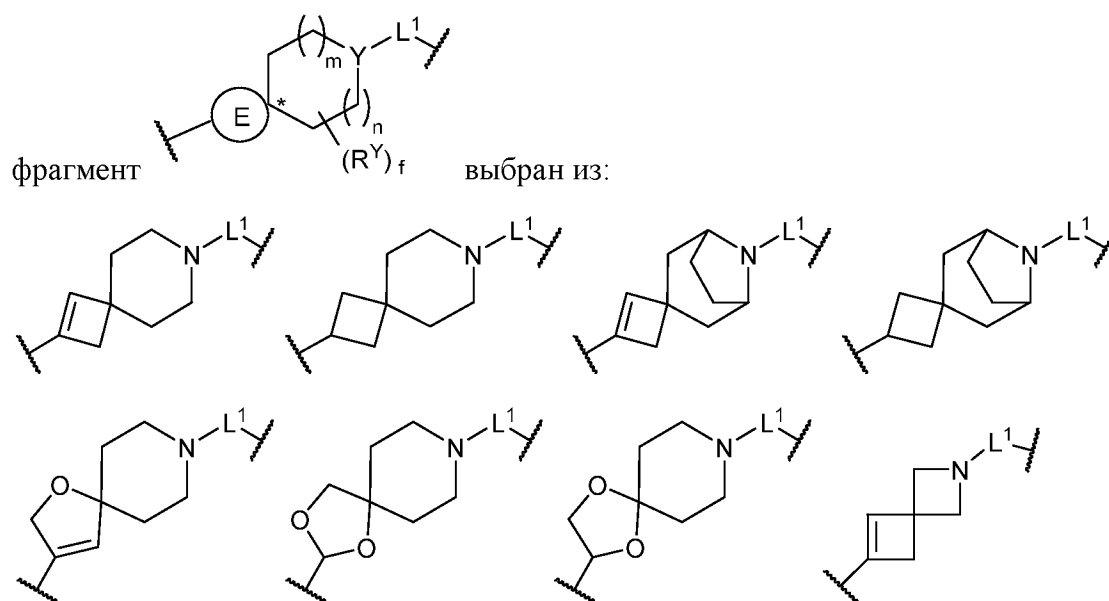
L<sup>1</sup> представляет собой ковалентную связь, O, S, NH, C<sub>1-3</sub> алкилен, -(C<sub>1-3</sub> алкилен)<sub>a</sub>-O-(C<sub>1-3</sub> алкилен)<sub>b</sub>-, -(C<sub>1-3</sub> алкилен)<sub>a</sub>-S-(C<sub>1-3</sub> алкилен)<sub>b</sub>- или -(C<sub>1-3</sub> алкилен)<sub>a</sub>-NH-(C<sub>1-3</sub> алкилен)<sub>b</sub>-, где C<sub>1-3</sub> алкилен замещен от 0 до 3 R<sup>11</sup>;

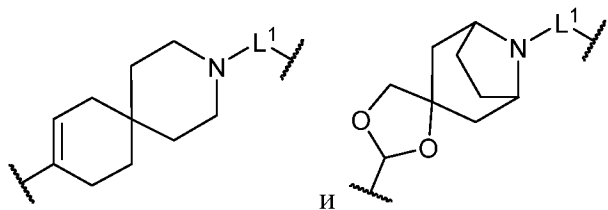
a представляет собой целое число 0 или 1;

b представляет собой целое число 0 или 1; при условии, что a и b оба не равны 1; и

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

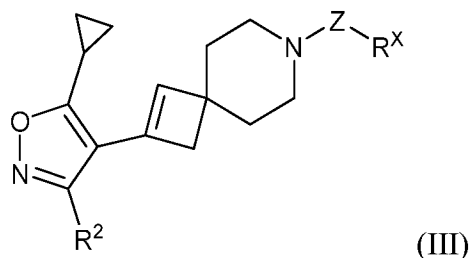
4. Соединение по любому из п.п. 1 – 3, или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват; где:





5. Соединение по любому из п.п. 1 – 4, или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват; где Z представляет собой фенил или от 5- до 10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где фенил и гетероарил независимо замещены от 0 до 5  $R^8$ .

6. Соединение по п. 1, которое представлено Формулой (III):



или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват; где: Z представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1 или 2 атома азота или от 9- до 10-членный бициклический гетероарил, содержащий 1 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где моноциклический или бициклический гетероарил независимо замещен от 0 до 3  $R^8$ ;

$R^2$  представляет собой фенил или пиридирил, где фенил и пиридирил каждый независимо замещены от 0 до 2  $R^{10}$ ;

$R^8$  каждый независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  галоалкил,  $C_{1-4}$  алкокси или  $C_{1-4}$  галоалкокси;

$R^{10}$  каждый независимо представляет собой галоген,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  галоалкил,  $C_{1-4}$  алкокси или  $C_{1-4}$  галоалкокси;

$R^X$  представляет собой  $-C(O)OH$  или  $-C(O)NH-S(O)_2R^e$ ; и

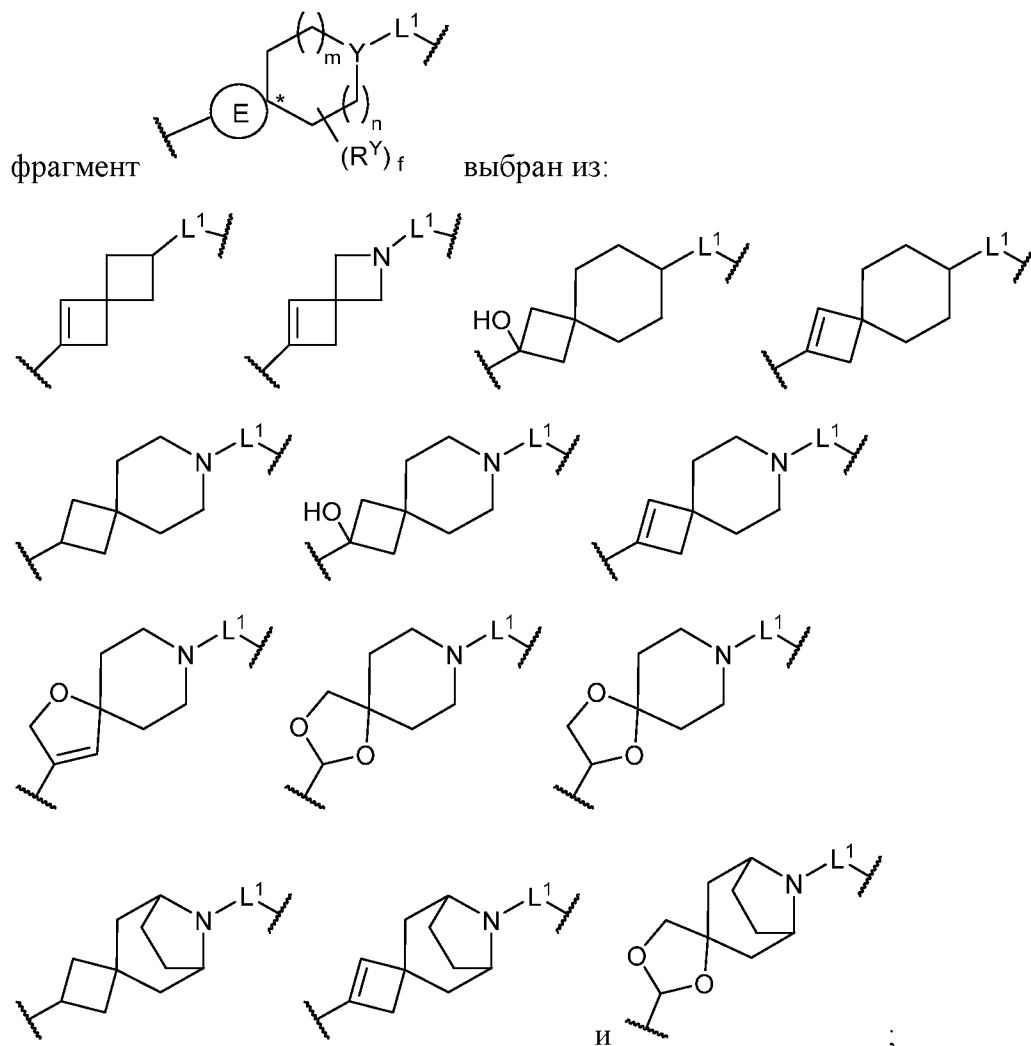
$R^e$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{3-6}$  циклоалкил.

7. Соединение по п. 1, или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват; где:

$X^1$  представляет собой C,  $X^2$  представляет собой N,  $X^3$  представляет собой O, и  $X^4$  представляет собой C; или  $X^1$  представляет собой N,  $X^2$  представляет собой N,  $X^3$

представляет собой С, и  $X^4$  представляет собой С;

Y представляет собой СН или N;



$L^1$  представляет собой ковалентную связь, O или  $-OCH_2-$ , при условии, что  $L^1$  представляет собой ковалентную связь, когда Y представляет собой N;

Z представляет собой фенил, пиридилил, пиридазил, пиримидинил, пирозинил, бензо[d]имидазолил, бензо[d]изоксазолил, бензо[d]оксадиазолил, бензо[d]тиазолил, имидазоло[1,5-a]пиридилил, индазолил, индолил, пиразоло[4,3-b]пиридилил, пирроло[2,1-f][1,2,4]триазинил, пирроло[2,3-b]пиридилил, пирроло[2,3-c]пиридилил, пирроло[2,3-d]пиримидинил, пирроло[3,2-c]пиридилил, тиазоло[4,5-b]пиридилил, тиазоло[5,4-b]пиридилил, циннолинил, изохинолинил, хинолинил или хиноксалинил, где каждый замещен от нуля до 1  $R^8$ ;

$R^8$  представляет собой F,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH(CH_3)_2$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCH_2CH_2OH$  или  $-CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$ ;

$R^x$  представляет собой  $-CN$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OCH_2CH_3$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH(CH_3)$ ,  $-C(O)NHCH_2CH_3$ ,  $-C(O)NHCH(CH_3)_2$ ,  $-C(O)NH(циклопропил)$ ,  $-C(O)NHCH_2C(O)OH$ ,

$-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2$ (циклопропил),  $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$  или  
 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (карбокситригидрокси)тетрагидропиранил);

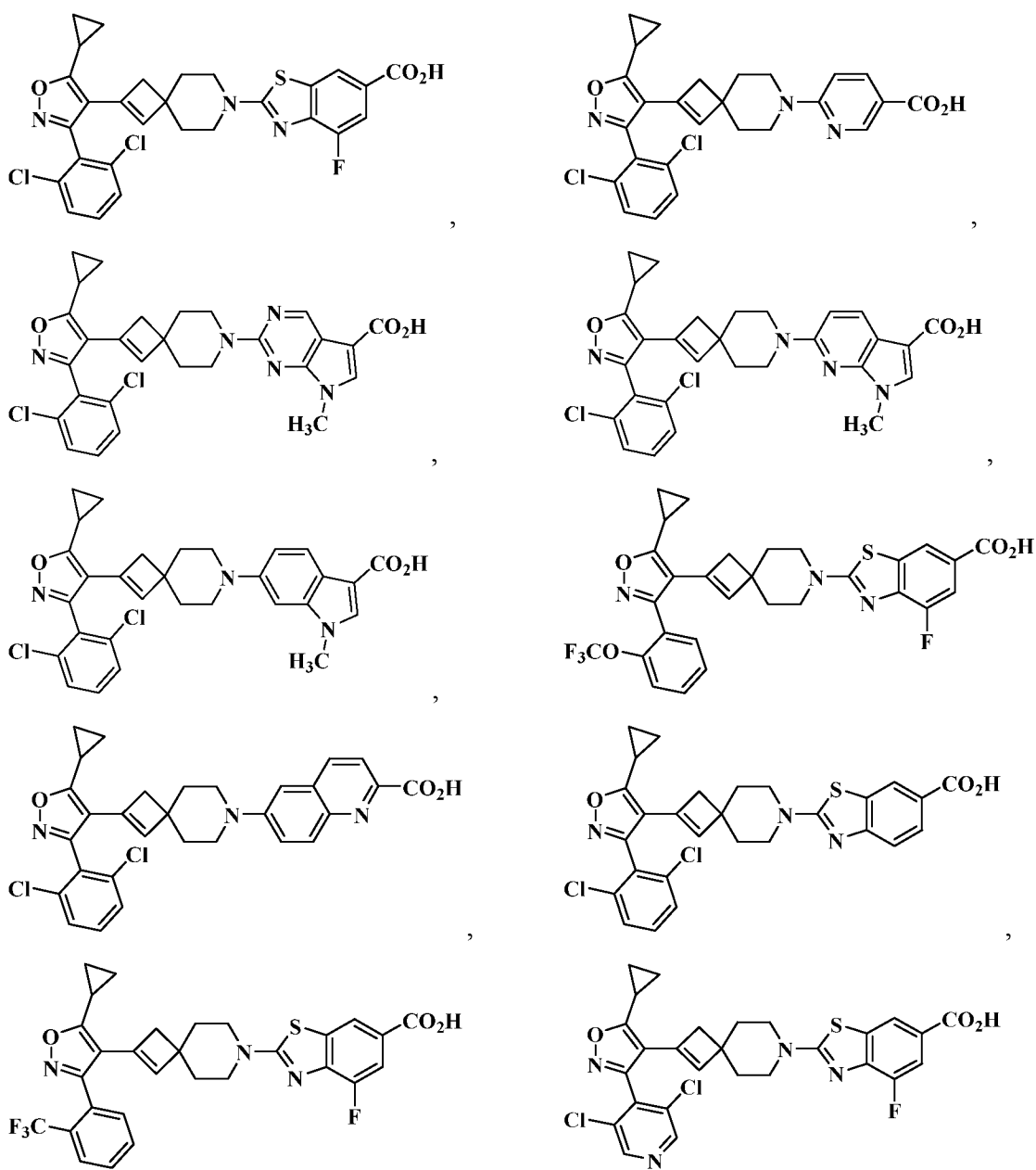
$\text{L}^2$  представляет собой ковалентную связь;

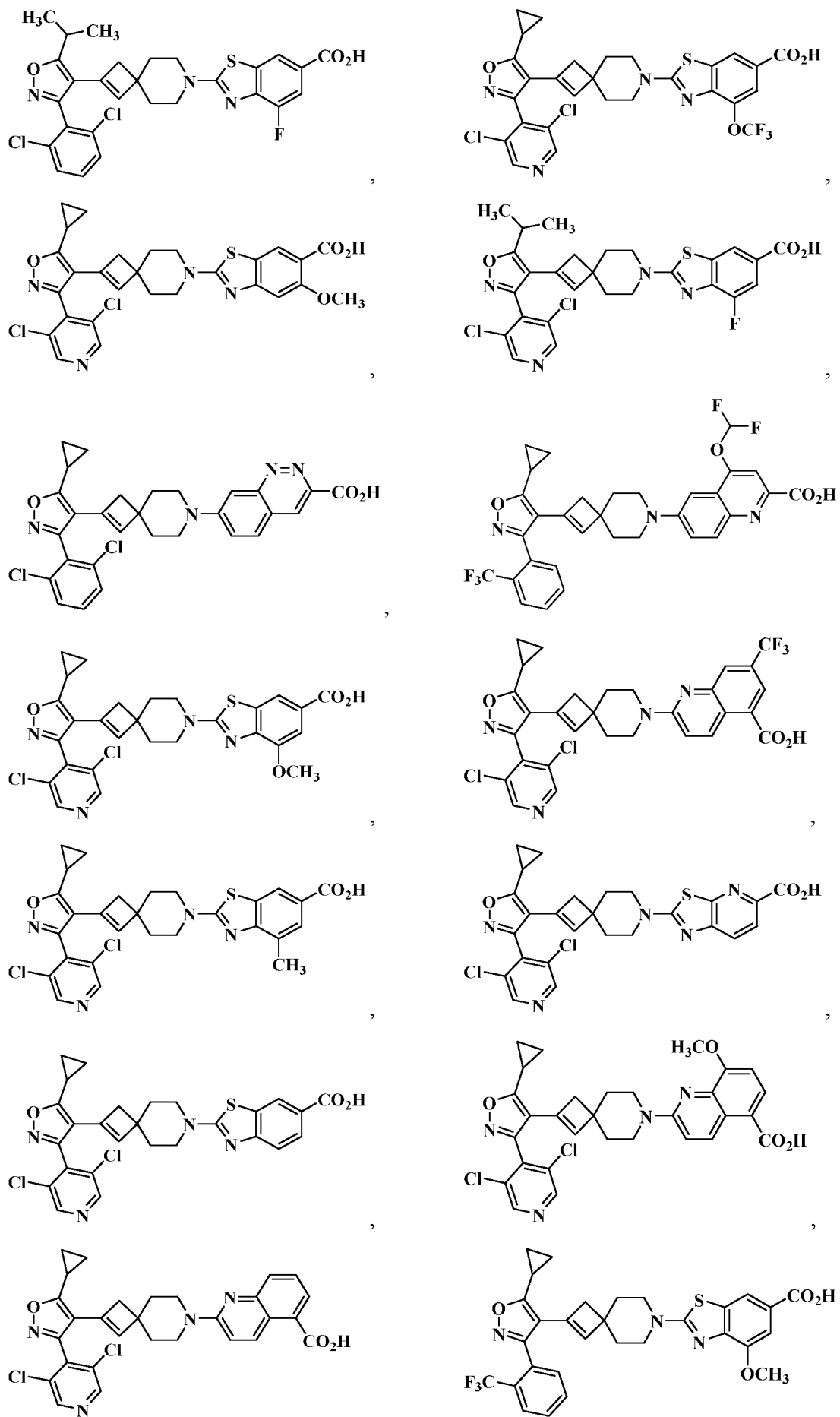
$\text{R}^1$  представляет собой  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , циклопропил или метилциклопропил;

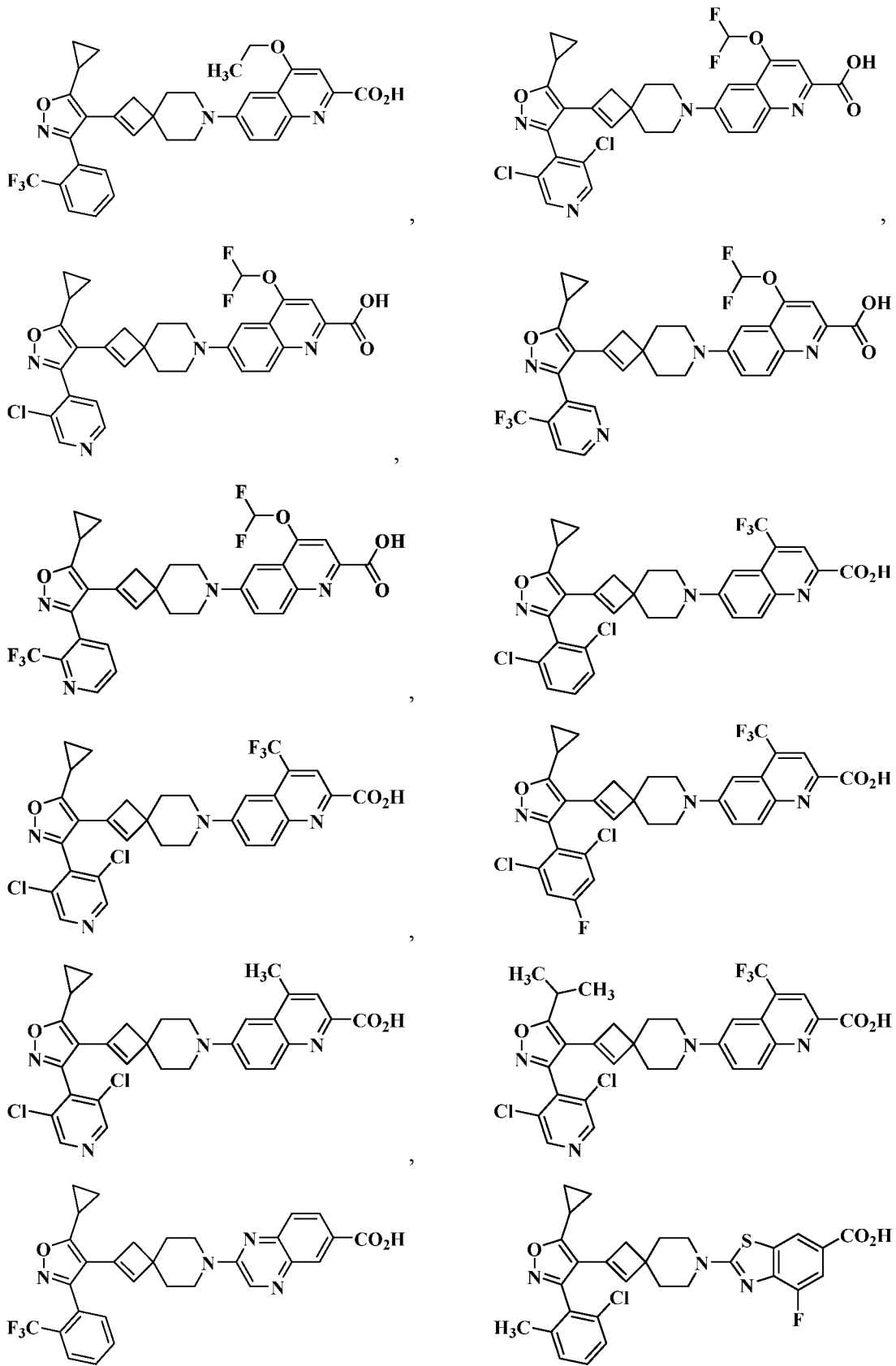
$\text{R}^2$  представляет собой циклогексил, фенил или пиридинил, где указанные фенил и пиридинил независимо замещены от 1 до 3  $\text{R}^{10}$ ; и

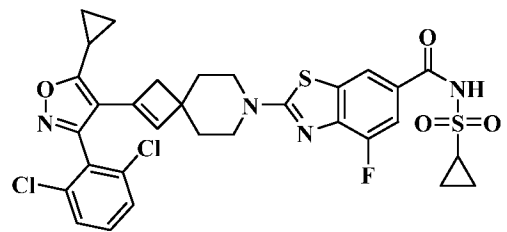
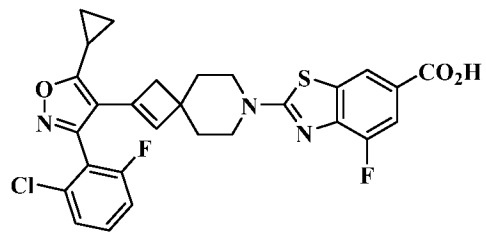
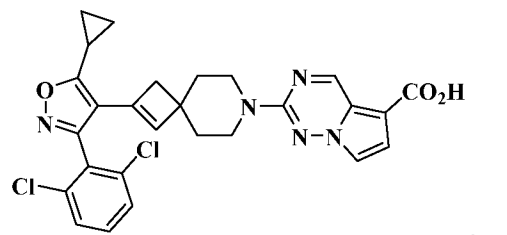
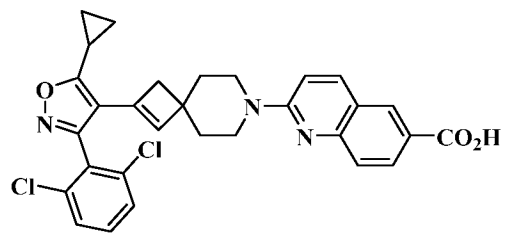
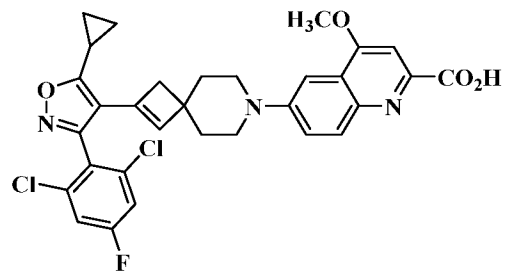
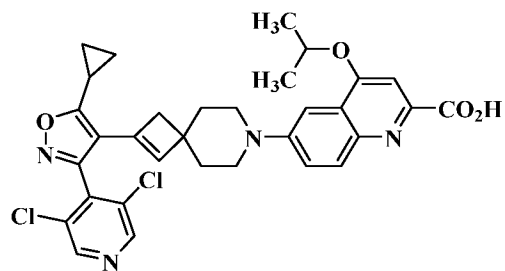
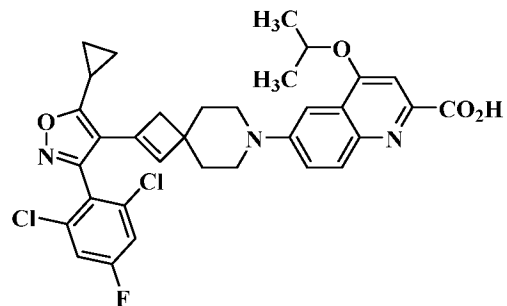
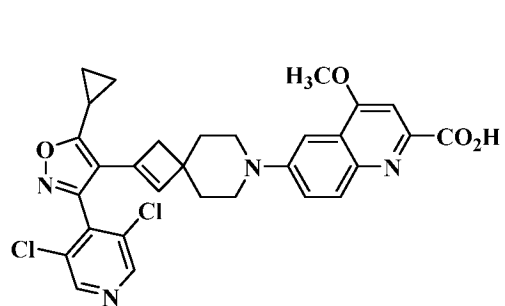
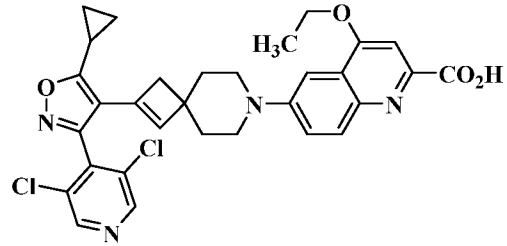
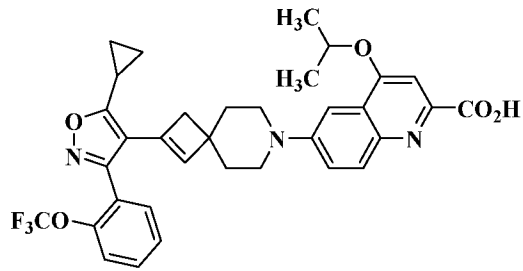
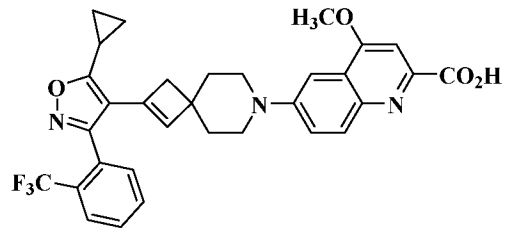
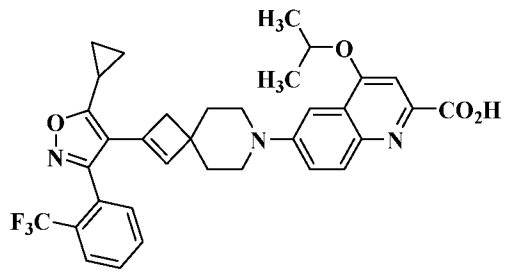
$\text{R}^{10}$  каждый независимо представляет собой F, Cl,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$  или  $-\text{OCF}_3$ .

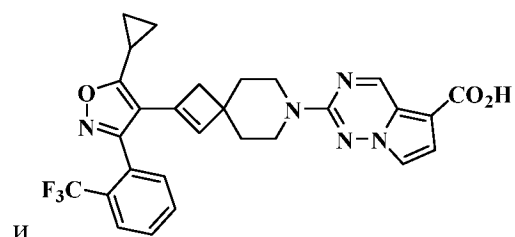
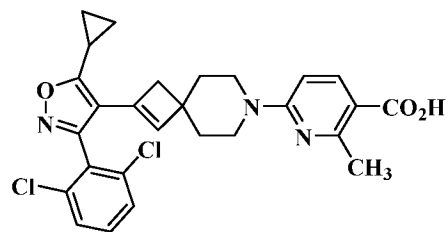
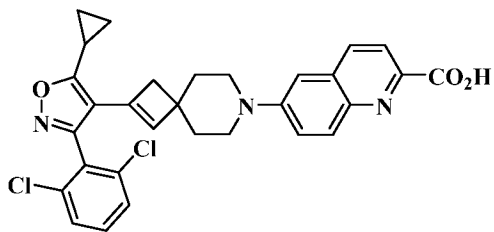
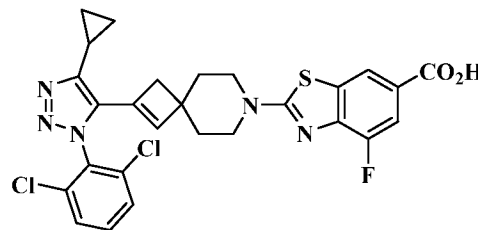
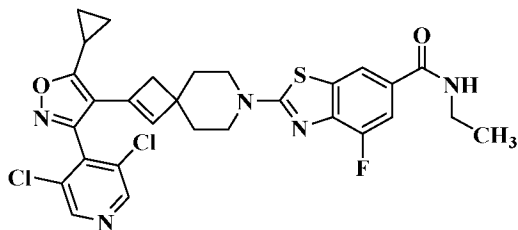
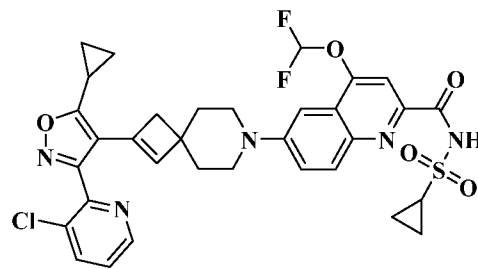
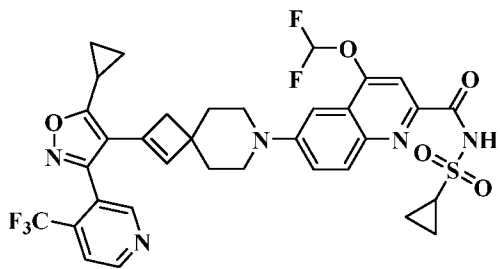
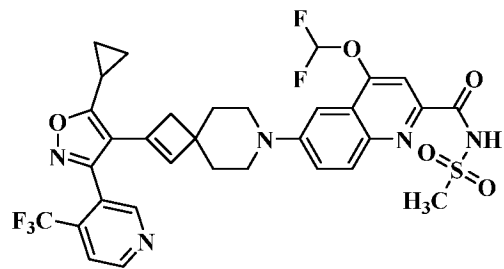
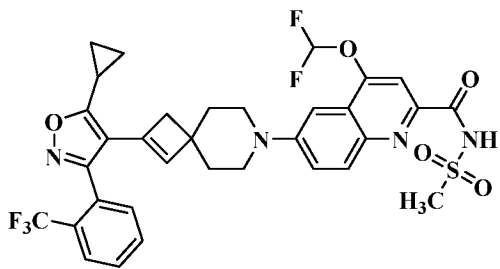
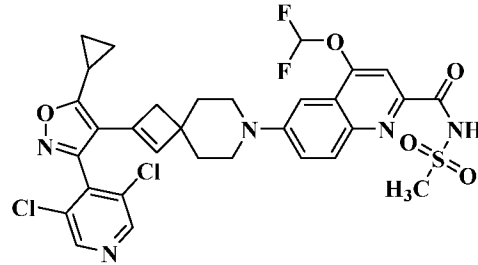
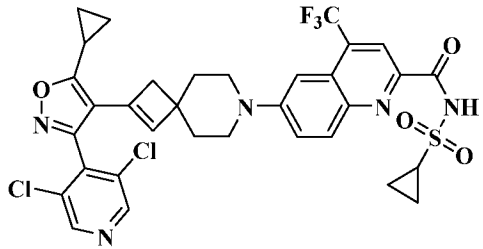
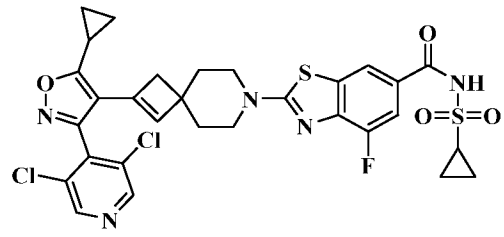
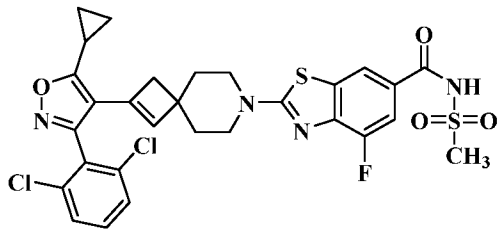
8. Соединение по п. 1, или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват; выбранное из:











И



9. Соединение по п. 1, выбранное из любого из Примеров согласно описанию, или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или 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 сольват.
11. Соединение по любому из п.п. 1-9, или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения в терапии.
12. Соединение по любому из п.п. 1-9, или его стереоизомер, таутомер или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения в терапии для лечения патологического фиброза, рака, воспалительных расстройств, метаболических или холестатических расстройств.
13. Соединение для применения по п. 12, где патологический фиброз представляет собой фиброз печени, почечный фиброз, билиарный фиброз или фиброз поджелудочной железы.
14. Соединение по любому из п.п. 1-9, или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения в терапии для лечения 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 сольват для применения в терапии при лечении идиопатического легочного фиброза (IPF).