

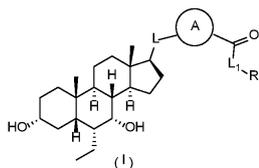
(12) **ИСПРАВЛЕННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К
ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|---|---|
| (15) Информация об исправлении
Версия исправления: 1 (W1 B1)
исправления в формуле: п.1 | (51) Int. Cl. C07J 43/00 (2006.01)
C07J 31/00 (2006.01)
C07J 33/00 (2006.01)
C07J 9/00 (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01) |
| (48) Дата публикации исправления
2021.10.05, Бюллетень №10'2021 | |
| (45) Дата публикации и выдачи патента
2021.09.17 | |
| (21) Номер заявки
201891690 | |
| (22) Дата подачи заявки
2017.01.25 | |

(54) **АГОНИСТ FXR, ПРЕДСТАВЛЯЮЩИЙ СОБОЙ ПРОИЗВОДНОЕ СТЕРОИДОВ**

- | | |
|---|---|
| (31) 201610061293.3; 201610331759.7 | (56) WO-A1-02072598
WO-A2-2005082925
CN-A-106083978
WO-A1-2016173397
WO-A1-2016086134
WO-A1-2016086218
WO-A1-2016161003 |
| (32) 2016.01.28; 2016.05.18 | |
| (33) CN | |
| (43) 2019.04.30 | |
| (86) PCT/CN2017/072567 | |
| (87) WO 2017/129125 2017.08.03 | |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЧИА ТАЙ ТЯНЬЦИН
ФАРМАСЬЮТИКАЛ ГРУП КО.,
ЛТД. (CN) | |
| (72) Изобретатель:
Хэ Хайин, Сяо Хуалин, Ли Пэн, Ду
Чуньянь, Ло Чжи, Чэнь Шухуэй (CN) | |
| (74) Представитель:
Носырева Е.Л. (RU) | |

- (57) Изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и относится к путям их применения для получения лекарственных средств для лечения заболеваний, связанных с FXR



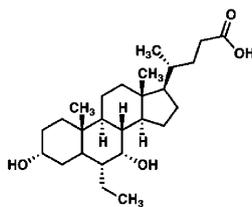
Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к соединению, представленному посредством формулы (I), его таутомеру или его фармацевтически приемлемой соли и относится к его применению для получения лекарственных средств для лечения заболеваний, связанных с FXR.

Предпосылки изобретения

Фарнезоидный X-рецептор (FXR) представляет собой орфанный ядерный рецептор, изначально идентифицированный из библиотеки cDNA печени крысы (B.M. Forman, et al., Cell, 81: 687-693(1995)), который наиболее тесно связан с рецептором экдизона насекомого. FXR представляет собой член семейства ядерных рецепторов с лиганд-активированным фактором транскрипции, которое включает рецепторы для стероидных, ретиноидных и тиреоидных гормонов (D.J. Mangelsdorf, et al., Cell, 83: 841-850(1995)). Нозерн-блот-анализ и анализ *in situ* показывают, что FXR в значительной мере экспрессируется в печени, кишечном тракте, почках и надпочечной железе (B.M. Forman et al., Cell, 81: 687-693(1995) and W. Seol et al., Mol. Endocrinol. 9:72-85(1995)). FXR связывается с ДНК после образования гетеродимера с рецептором 9-цис-ретиноевой кислоты (RXR). Гетеродимер FXR/RXR предпочтительно связывается с элементами, которые состоят из двух полусайтов ядерного рецептора с консенсусной последовательностью AG(G/T)TCA, которая образована в виде инвертированного повтора и разделена с помощью одного нуклеотида (мотив IR-1) (B.M. Forman, et al., Cell, 81: 687-693(1995)). Однако такие соединения не активируют FXR мыши и человека, вследствие чего природа эндогенного лиганда FXR остается неопределенной. Несколько встречающихся в природе желчных кислот связывают и активируют FXR при физиологических концентрациях (PCT WO 00/37077, опубликовано 29 июня 2000 г.). Как рассмотрено в данном документе, желчные кислоты, которые действуют в качестве лигандов FXR, содержат хенодезоксихолевую кислоту (CDCA), дезоксихолевую кислоту (DCA), литохолевую кислоту (LCA) и тауриновые и глициновые конъюгаты таких желчных кислот.

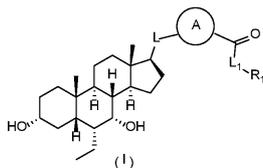
В WO-2005082925 раскрыто применение INT747 для получения лекарственных средств для лечения заболеваний, связанных с FXR



INT-747

Краткое описание изобретения

Цель настоящего изобретения заключается в обеспечении соединения, представленного посредством формулы (I)



где

кольцо А выбрано из 5-12-членного арила, 5-12-членного гетероарила, содержащего от 1 до 2 гетероатомов, 5-6-членного неароматического гетероциклила, содержащего от 1 до 2 гетероатомов, или 5-6-членного циклоалкила, и при этом указанное кольцо А необязательно замещено 1, 2 или 3 R_a или 1, 2 или 3 оксогруппами, и при этом указанный гетероатом выбран из N, O или S;

L выбран из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкилтио, C₁₋₄алкиламино, C₁₋₄алкил-C(=O)NH-, C₂₋₄алкенила или C₁₋₃алкил-O-C₁₋₃алкила, и при этом указанный L необязательно замещен 1, 2 или 3 R_b;

L₁ выбран из O, N(R_d), N(R_d)S(=O)₂ или N(R_d)S(=O);

R₁ выбран из H, C₁₋₆алкила, C₁₋₆гетероалкила, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из серы, кислорода и/или азота, 5-6-членного арила, 4-6-членного гетероарила, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из серы, кислорода и/или азота, C₃₋₆циклоалкила или 3-6-членного гетероциклоалкила, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из серы, кислорода и/или азота, и при этом указанные C₁₋₆алкин, C₁₋₆гетероалкил, 5-6-членный арил, 4-6-членный гетероарил, C₃₋₆циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_c или 1, 2 или 3 оксогруппами;

каждый из R_a, R_b, R_c и R_d независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, NO₂, NH₂, COOH, S(=O)₂OH, C₁₋₃алкиламино, N,N-ди(C₁₋₃алкил)амино, C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкилокси или C₁₋₃алкилтио, и при этом указанные C₁₋₃алкиламино, N,N-ди(C₁₋₃алкил)амино, C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкилокси или C₁₋₃алкилтио необязательно

замещены 1, 2 или 3 R';

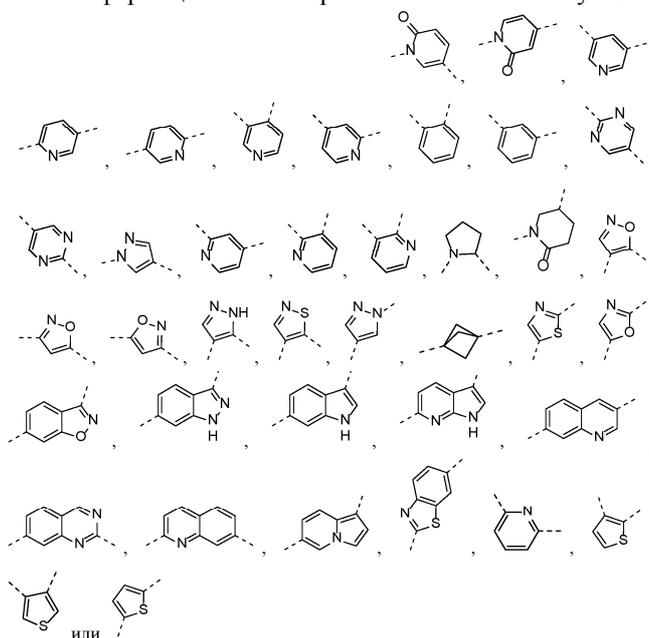
R' выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH₂, NO₂, CN, COOH, Me, Et, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₃O, CH₃S, NH(CH₃) или N(CH₃)₂;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединении, представленном посредством формулы (I), или в его фармацевтически приемлемой соли каждый из вышеуказанных R_a, R_b, R_c и R_d независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, COOH, S(=O)₂OH, Me, CF₃, CHF₂, CH₂F, Et, OMe, NH(CH₃) или N(CH₃)₂.

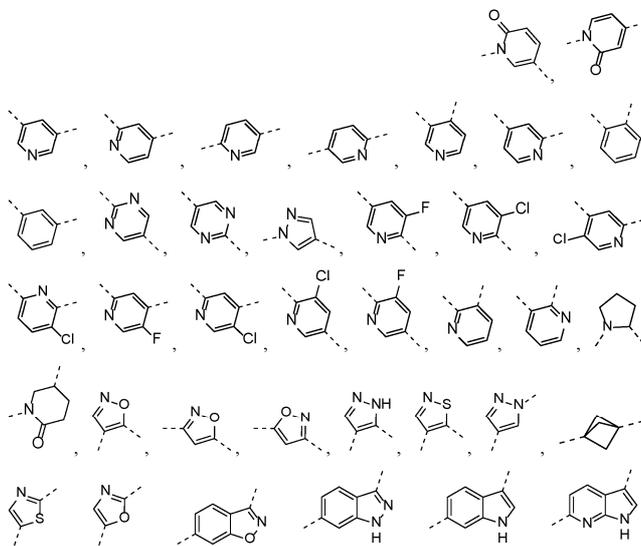
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединении, представленном посредством формулы (I), или в его фармацевтически приемлемой соли вышеуказанное кольцо А выбрано из фенила, пиридила, пиридин-2(1H)-онила, пиримидила, пиразолила, имидазолила, оксазолила, тиазолила, тиенила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, изоксазолила, изотиазолила, бицикло[1.1.1]пентила, бензоксазолила, бензо[d]изоксазолила, индазолила, индолила, хинолинила, изохинолинила, хиназолинила, 1H-пирроло[2,3-B]пиридила, индолизинила, бензотиазолила или бензотиенила, и при этом указанное кольцо А обязательно замещено 1, 2 или 3 R_a.

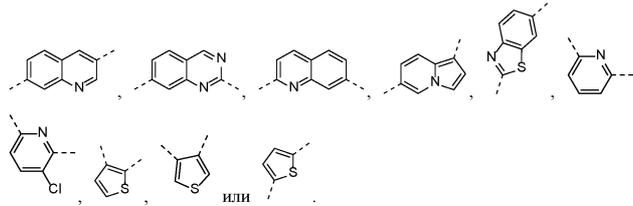
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединении, представленном посредством формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли вышеуказанное кольцо А выбрано из



и при этом указанное кольцо А обязательно замещено 1, 2 или 3 R_a.

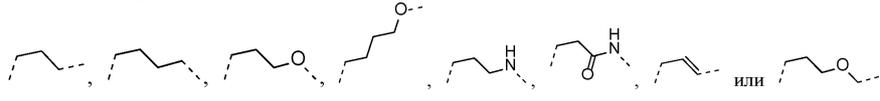
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединении, представленном посредством формулы (I), или в его фармацевтически приемлемой соли вышеуказанное кольцо А выбрано из





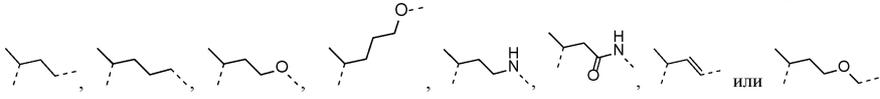
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединении, представленном посредством формулы (I), или в его фармацевтически приемлемой соли вышеуказанный L выбран из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкилтио, C₁₋₄алкиламино, C₁₋₄алкил-C(=O)NH-, C₂₋₄алкенила или C₁₋₃алкил-O-C₁₋₃алкила, и при этом указанный L необязательно замещен 1, 2 или 3 R_b.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединении, представленном посредством формулы (I), или в его фармацевтически приемлемой соли вышеуказанный L выбран из

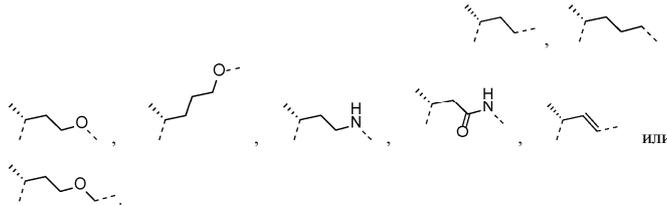


необязательно замещен 1, 2 или 3 R_b.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединении, представленном посредством формулы (I), или в его фармацевтически приемлемой соли L выбран из



В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединении, представленном посредством формулы (I), или в его фармацевтически приемлемой соли вышеуказанный L выбран из



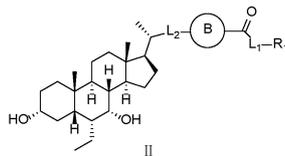
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вышеуказанный L₁ выбран из O, NH, NHS(=O)₂ или NHS(=O).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединении, представленном посредством формулы (I), или в его фармацевтически приемлемой соли вышеуказанный R₁ выбран из H, C₁₋₃алкила, C₃₋₆циклоалкила, фенила, пиридила, пиридазинила, пиазинила, имидазолила, пиразолила, тиазолила, изотиазолила, оксазолила, изоксазолила или тиенила, и при этом указанные C₁₋₃алкил, C₃₋₆циклоалкил, фенил, пиридил, пиридазинил, пиазинил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил или тиенил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_c, и при этом указанный R_c является таким, как определено выше.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединении, представленном посредством формулы (I), или в его фармацевтически приемлемой соли вышеуказанный R₁ выбран из H,



В качестве предпочтительных вариантов осуществления соединения, представленного посредством формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли выбраны из соединения, представленного посредством следующей формулы (II):



где

L₂ выбран из C₁₋₆алкила, C₁₋₆гетероалкила или C₂₋₆алкенила;

кольцо B выбрано из бензольного кольца или 5-6-членного гетероароматического кольца, содержащего от 1 до 2 гетероатомов, и где указанный гетероатом выбран из N, O или S;

указанное кольцо B необязательно замещено 1, 2 или 3 R₂ или 1 оксогруппой, и при этом указанный R₂ выбран из F, Cl, Br, I, OH, CN, NO₂, NH₂, COOH, S(=O)₂OH, C₁₋₃алкиламино, N,N-ди(C₁₋₃алкил)амино, C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкилокси или C₁₋₃алкилтио;

L₁ выбран из O, NH, NHS(=O)₂ или NHS(=O);

R₁ выбран из H, C₁₋₆алкила, C₁₋₆гетероалкила, 5-6-членного арила, 4-6-членного гетероарила, C₃₋₆циклоалкила или 3-6-членного гетероциклоалкила, и при этом указанные C₁₋₆алкил, C₁₋₆гетероалкил, 5-6-членный арил, 4-6-членный гетероарил, C₃₋₆циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены 1, 2, или 3 R_c или 1, 2 или 3 оксогруппами, и при этом указанный R_c выбран из F, Cl, Br, I, OH, CN, NO₂, NH₂, COOH или S(=O)₂OH;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединении, представленном посредством формулы (II), или в его фармацевтически приемлемой соли L₂ выбран из -(CH₂)₁₋₆-, -(CH₂)₀₋₄-X-(CH₂)₀₋₄- или -(CH₂)₀₋₄-Y-(CH₂)₀₋₄-, и при этом указанный X выбран из NH, O или S, и при этом указанный Y выбран из -CH=CH-, при условии, что длина цепи L₂ выбрана из значений от 1 до 6, предпочтительно от 2 до 4.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединении, представленном посредством формулы (II), или в его фармацевтически приемлемой соли L₂ выбран из -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CH₂CH=CH-, -CH=CHCH₂-, -CH₂CH₂O-, -CH₂CH₂CH₂O-, -CH₂CH₂NH-, -CH₂CH₂CH₂NH-, -CH₂CH₂S- или -CH₂CH₂CH₂S-, предпочтительно из -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CH₂CH₂O-, -CH₂CH₂CH₂O- или -CH₂CH₂NH-.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединении, представленном посредством формулы (II), или в его фармацевтически приемлемой соли кольцо В выбрано из бензольного кольца, 5-членного гетероароматического кольца, содержащего от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O или S, или 6-членного гетероароматического кольца, содержащего от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, и при этом указанное кольцо В необязательно замещено 1, 2, или 3 R₂ или 1 оксогруппой, и при этом указанный R₂ является таким, как определено выше.

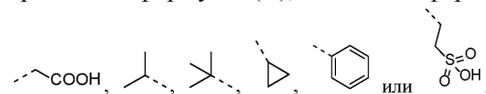
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединении, представленном посредством формулы (II), или в его фармацевтически приемлемой соли кольцо В выбрано из бензольного кольца, пиразолила, имидазолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, пиридила, пиридазинила, пиримидинила или пиазинила, и при этом указанное кольцо В необязательно замещено 1, 2 или 3 R₂ или 1 оксогруппой, и при этом указанный R₂ является таким, как определено выше.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединении, представленном посредством формулы (II), или в его фармацевтически приемлемой соли указанное кольцо В необязательно замещено 1 R₂ или 1 оксогруппой, и при этом указанный R₂ выбран из F, Cl, Br, I, OH, CN, NO₂, NH₂, COOH или S(=O)₂OH, предпочтительно из F, Cl или Br.

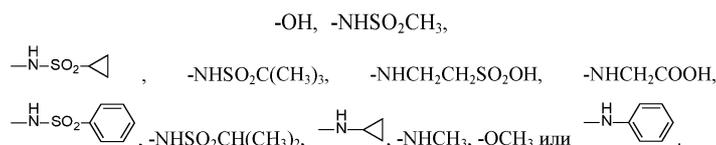
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединении, представленном посредством формулы (II), или в его фармацевтически приемлемой соли R₂-замещенное или оксозамещенное положение находится в орто-положении относительно L₂ на кольцо В (α-положение).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединении, представленном посредством формулы (II), или в его фармацевтически приемлемой соли указанный R₁ выбран из H, C₁₋₃алкила, C₃₋₆циклоалкила, фенила, пиридила, пиридазинила, пиазинила, имидазолила, пиразолила, тиазолила, изотиазолила, оксазолила, изоксазолила или тиенила, и при этом указанные C₁₋₃алкил, C₃₋₆циклоалкил, фенил, пиридил, пиридазинил, пиазинил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил или тиенил необязательно замещены 1, 2, или 3 R_c, и при этом указанный R_c является таким, как определено выше.

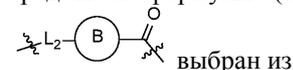
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединении, представленном посредством формулы (II), или в его фармацевтически приемлемой соли указанный R₁ выбран из H, Me,

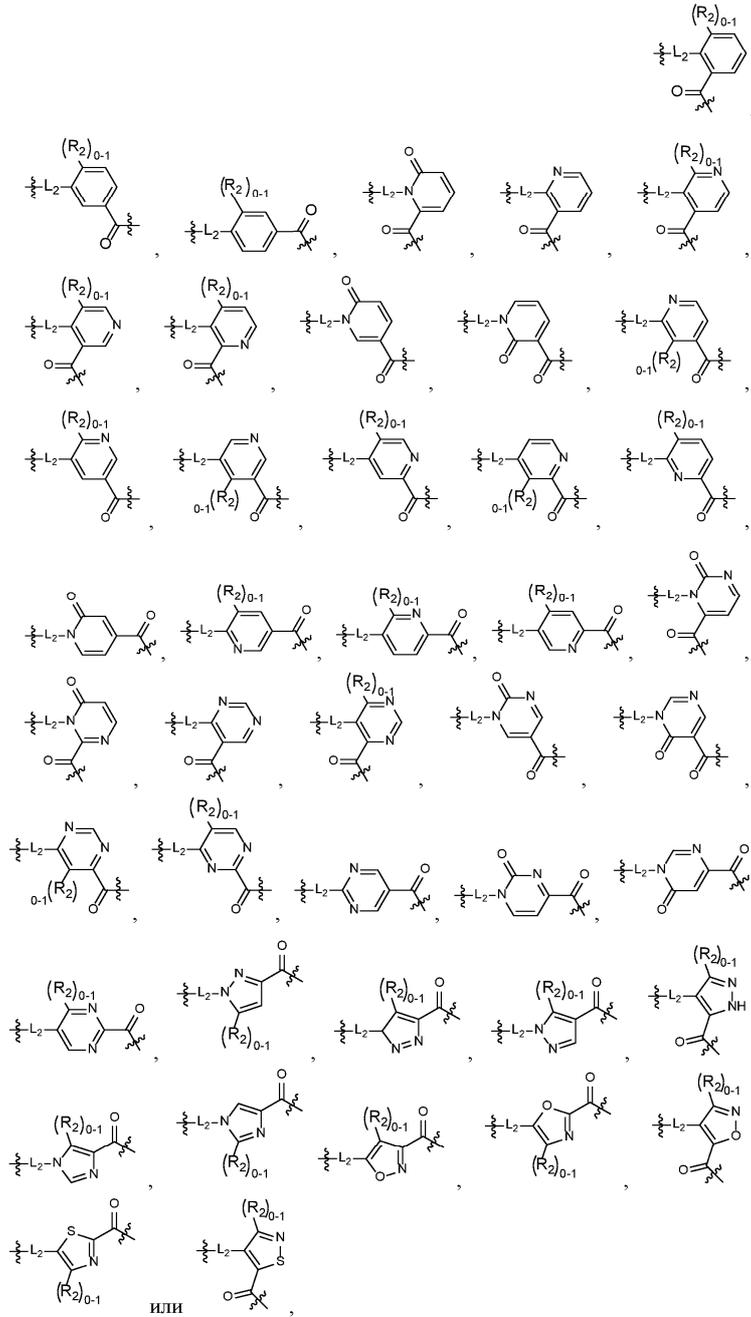


В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединении, представленном посредством формулы (II), или в его фармацевтически приемлемой соли структурный фрагмент L₁-R₁ выбран из



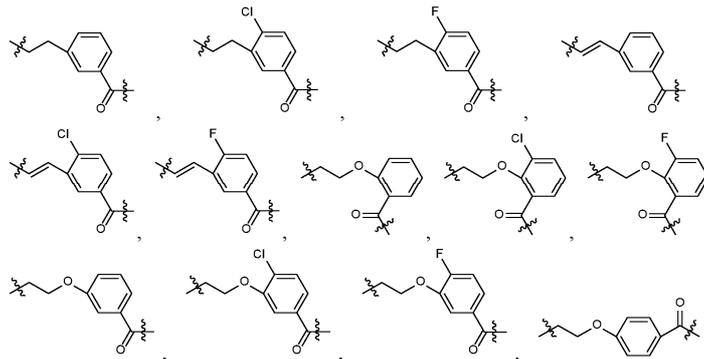
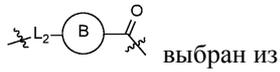
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединении, представленном посредством формулы (II), или в его фармацевтически приемлемой соли структурный фрагмент

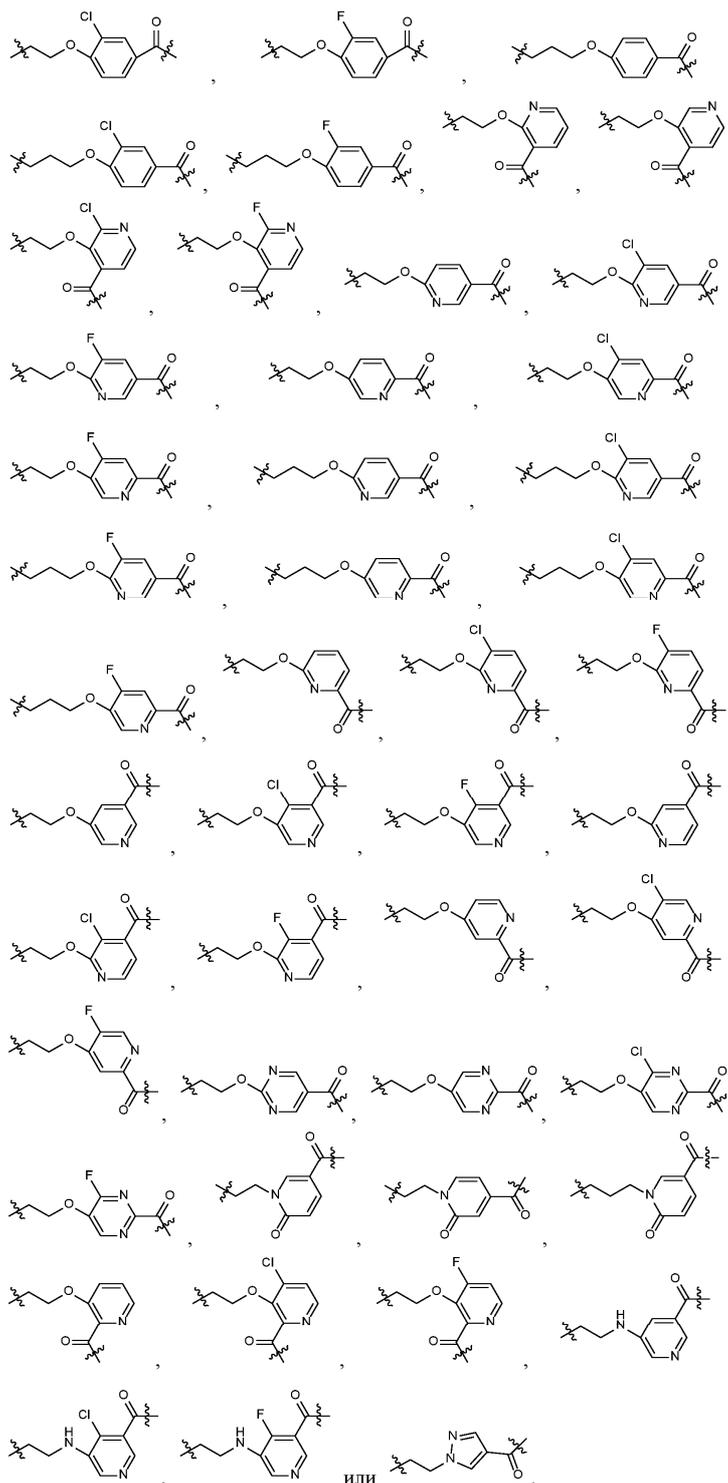




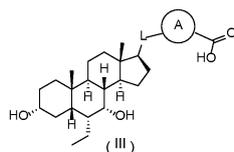
и при этом указанные L_2 и R_2 являются такими, как определено выше.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединении, представленном посредством формулы (II), или в его фармацевтически приемлемой соли структурный фрагмент





Настоящее изобретение также предусматривает соединение, представленное посредством формулы (III)



где
 кольцо А представляет собой 5-12-членный арил, 5-12-членный гетероарил или 5-6-членный неароматический гетероцикл, 5-6-членный циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R;
 L представляет собой C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-гетероалкил, C₂₋₆-алкенил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 R;
 R представляет собой F, Cl, Br, I, OH, CN, NO₂, NH₂, или R выбран из C₁₋₃-алкиламино, N,N-ди

(C₁₋₃алкил)амино, C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкилокси, C₁₋₃алкилтио, необязательно замещенные 1, 2 или 3 R';

R' выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH₂, NO₂, CN, COOH, Me, Et, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₃O, CH₃S, NH(CH₃), N(CH₃)₂;

указанный "гетеро" представляет собой гетероатом или гетероатомную группу, выбранную из -C(=O)NH-, N, -NH-, -C(=NH)-, -S(=O)₂NH-, -S(=O)NH-, -O-, -S-, N, =O, =S, -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O)-, -S(=O)₂- и -NHC(=O)NH-;

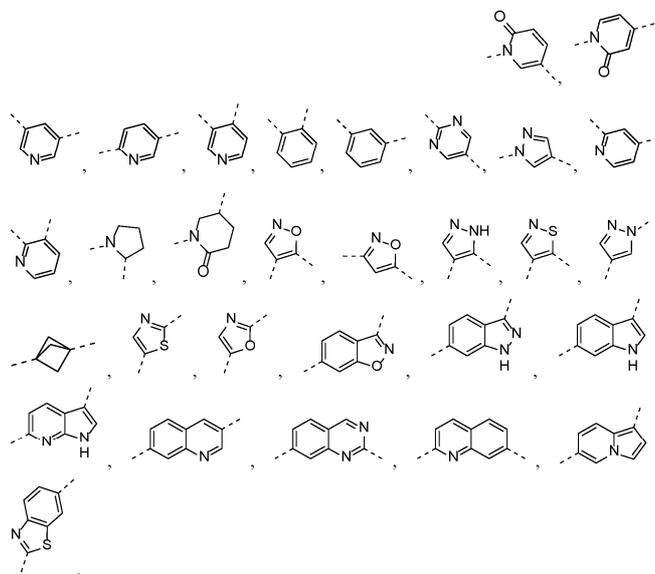
в любом из вышеуказанных случаев число гетероатомов или гетероатомных групп независимо выбрано из 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединении, представленном посредством формулы (III), или в его фармацевтически приемлемой соли вышеуказанный R выбран из F, Cl, Br, I, Me, CF₃, CHF₂, CH₂F, Et, OMe, NH(CH₃), N(CH₃)₂.

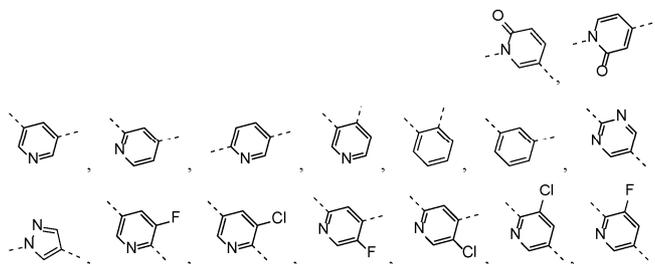
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединении, представленном посредством формулы (III), или в его фармацевтически приемлемой соли вышеуказанное кольцо А представляет собой фенил, пиридил, пиридин-2(1H)-онил, пиримидил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, тиенил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, изоксазолил, изотиазолил, бицикло[1.1.1]пентил, бензоксазолил, бензо[d]изоксазолил, индазолил, индолил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, 1H-пирроло[2,3-B]пиридил, индолизинил, бензотиазолил и бензотиенил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R.

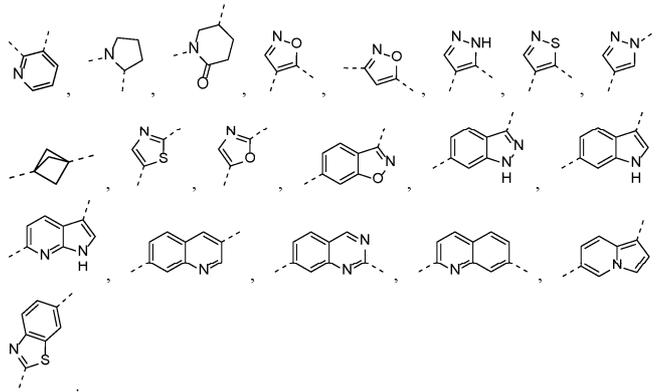
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединении, представленном посредством формулы (III), или в его фармацевтически приемлемой соли вышеуказанное кольцо А выбрано из



необязательно замещенных 1, 2 или 3 R.

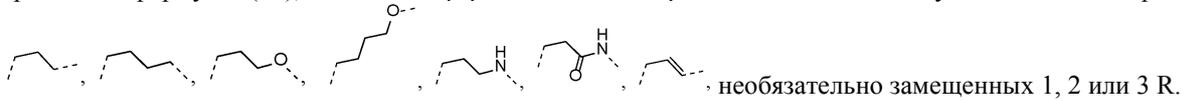
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединении, представленном посредством формулы (III), или в его фармацевтически приемлемой соли вышеуказанное кольцо А выбрано из



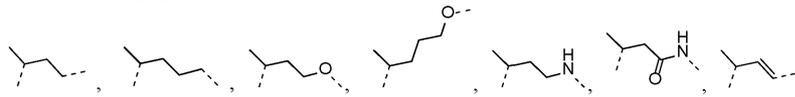


В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединении, представленном посредством формулы (III), или в его фармацевтически приемлемой соли вышеуказанный L выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкиламино, C_{1-4} алкил- $C(=O)NH-$, C_{2-4} алкенила, необязательно замещенных 1, 2 или 3 R.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединении, представленном посредством формулы (III), или в его фармацевтически приемлемой соли вышеуказанный L выбран из



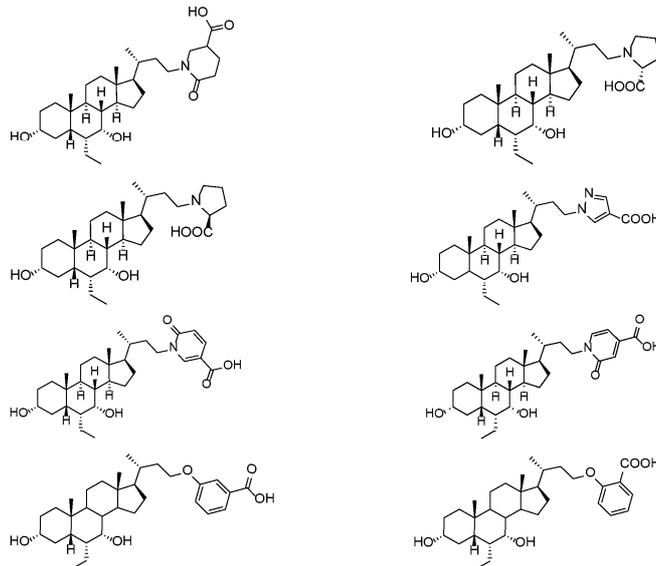
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединении, представленном посредством формулы (III), или в его фармацевтически приемлемой соли вышеуказанный L выбран из

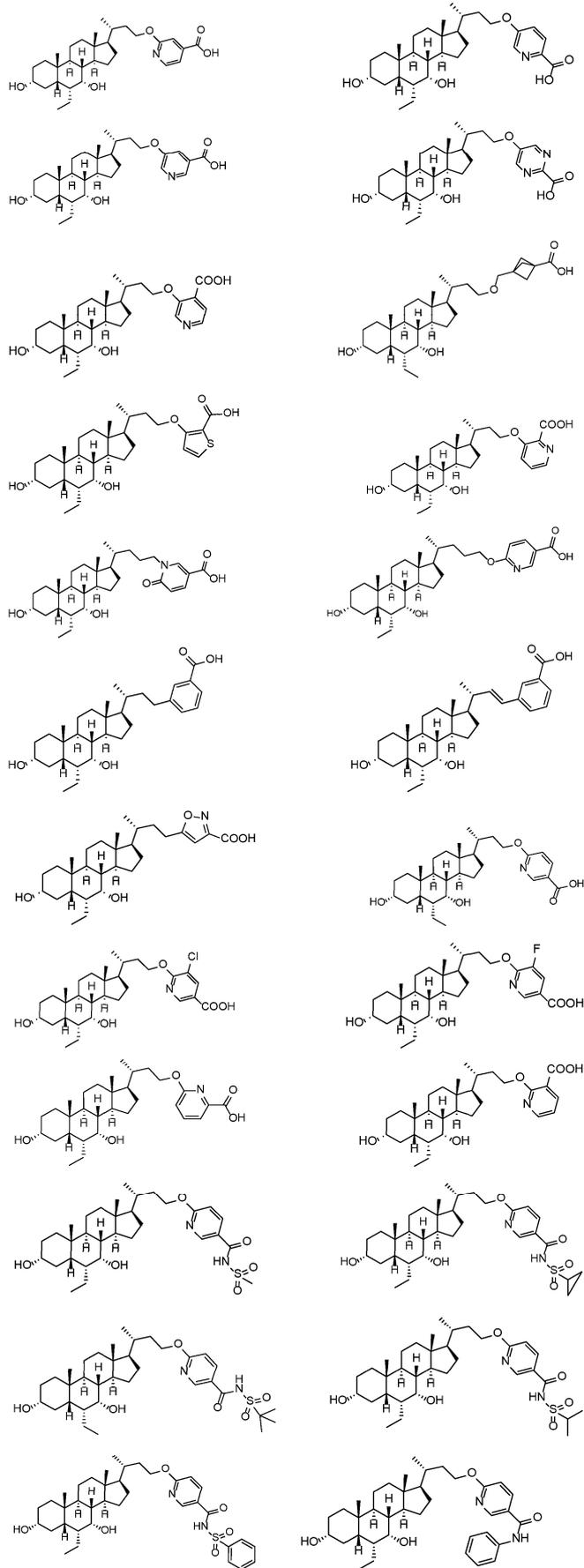


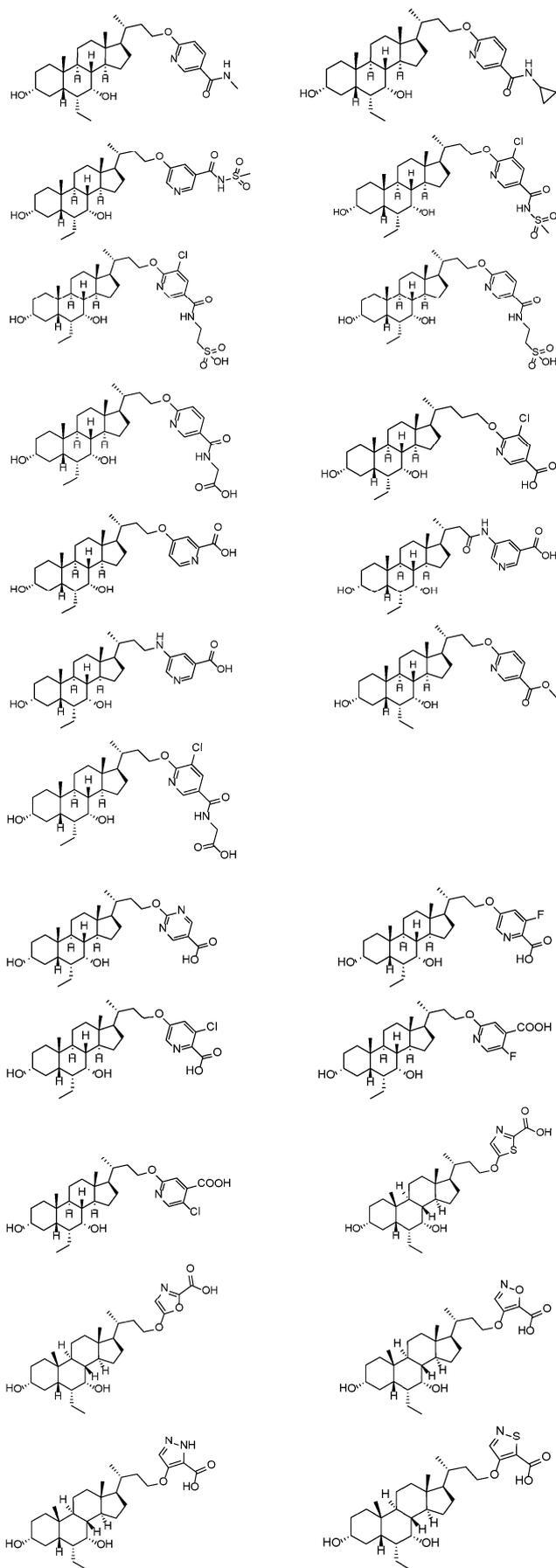
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединении, представленном посредством формулы (III), или в его фармацевтически приемлемой соли вышеуказанный L выбран из

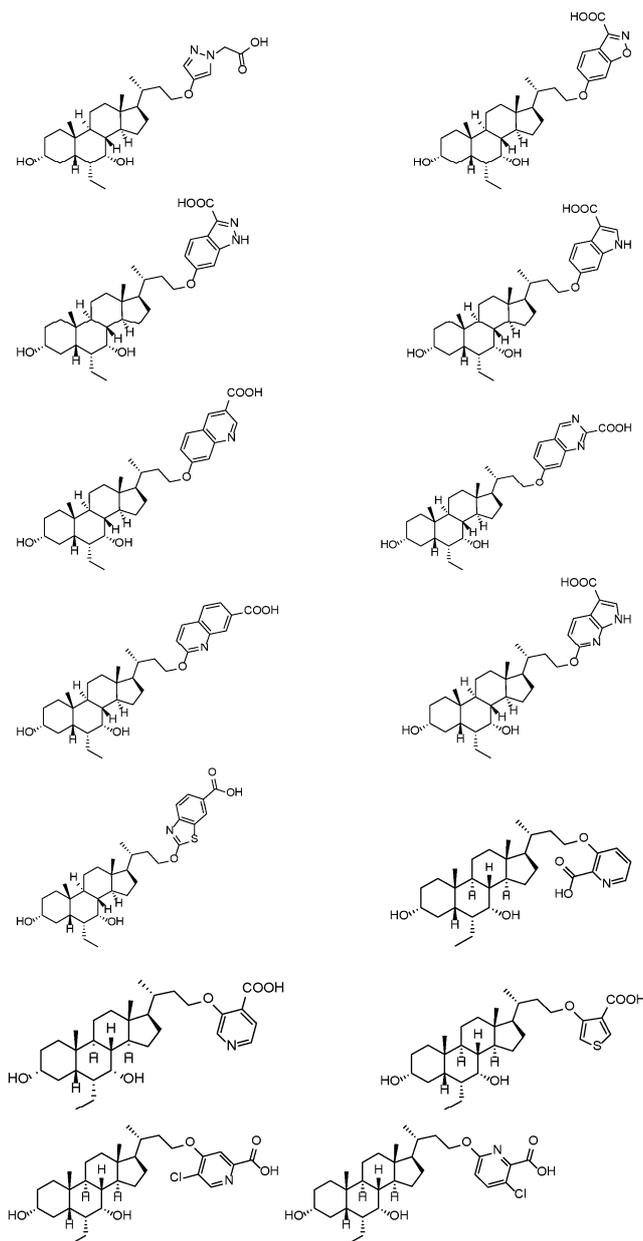


Соединение по настоящему изобретению выбрано из









Настоящее изобретение также предусматривает фармацевтическую композицию для лечения заболеваний, связанных с фарнезоидным X-рецептором, содержащую терапевтически эффективное количество вышеуказанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение также предусматривает применение вышеуказанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли или вышеуказанной фармацевтической композиции для получения лекарственного средства для лечения заболеваний, связанных с фарнезоидным X-рецептором, фиброзных заболеваний, хронического заболевания печени, заболеваний, связанных с высоким уровнем холестерина, заболеваний, связанных с высоким уровнем триглицеридов, или сердечно-сосудистых заболеваний.

Настоящее изобретение также предусматривает применение вышеуказанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли или вышеуказанной фармацевтической композиции для получения лекарственного средства для лечения неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), первичного билиарного цирроза (PBC), холестатической гепатопатии, хронического заболевания печени, инфекции, вызванной вирусом гепатита С, алкогольной болезни печени, фиброза печени, первичного склерозирующего холангита (PSC), камня в желчном пузыре, билиарной атрезии, симптома нижних отделов мочевыводящих путей и доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ВРН), камней в мочеточнике, ожирения, диабета 2 типа, атеросклероза, артериосклероза, нарушения функции печени, обусловленного гиперхолестеринемией или гиперлипидемией.

Соединение по настоящему изобретению представляет собой агонист FXR. Соединение по настоящему изобретению можно применять для способов предупреждения или лечения дислипидемии или за-

болеваний, связанных с дислипидемией, включая введение терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению пациенту, нуждающемуся в нем.

Соединение по настоящему изобретению можно применять для снижения общего уровня холестерина, снижения уровня холестерина LDL, снижения уровня холестерина VLDL, снижения уровня холестерина HDL и/или снижения уровня триглицеридов. Снижение уровня триглицеридов в соответствии с настоящим изобретением означает, что уровень триглицеридов у субъектов, нуждающихся в этом, снижается ниже исходного уровня триглицеридов у субъектов, подлежащих профилактике или лечению, перед приемом соединений согласно настоящей заявке. Например, соединение по настоящему изобретению может снижать выработку триглицеридов в печени или секрецию триглицеридов в печени посредством уменьшения абсорбции жира. Соединение по настоящему изобретению также может уменьшать количество триглицеридов в сыворотке крови и количество триглицеридов в печени.

Соединение по настоящему изобретению можно применять для предупреждения или лечения сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с гипертриглицеридемией и/или гиперхолестеринемией у субъекта (например, у млекопитающего, в частности у человека), таких как без ограничения атеросклероз, артериосклероз, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, тромбоз, коронарно-артериальное заболевание, инсульт или гипертоническая болезнь.

Соединение по настоящему изобретению можно применять для предупреждения или лечения заболеваний печени/желчевыведительной системы у субъекта (например, у млекопитающего, в частности у человека), таких как без ограничения заболевания, связанные с высоким уровнем холестерина, заболевания, связанные с высоким уровнем триглицеридов, или фиброзные заболевания, такие как без ограничения неалкогольный стеатогепатит (NASH), первичный билиарный цирроз (PBC), первичный склерозирующий холангит (PSC), камень в желчном пузыре, неалкогольный цирроз, билиарная атрезия, холестатическая гепатопатия, хроническое заболевание печени, инфекция, вызванная вирусом гепатита (тип В или С), алкогольная болезнь печени или фиброз печени.

Соединение по настоящему изобретению можно применять для предупреждения или лечения ожирения у субъекта (например, у млекопитающего, в частности у человека).

Соединение по настоящему изобретению можно применять для предупреждения или лечения диабета или заболеваний, связанных с резистентностью к инсулину, непереносимостью глюкозы у субъекта (например, у млекопитающего, в частности у человека).

Соединение по настоящему изобретению можно применять для предупреждения или лечения симптома нижних отделов мочевыводящих путей (окружающей области) и доброкачественной гиперплазии предстательной железы (BPH) или камней в мочеточнике у субъекта (например, у млекопитающего, в частности у человека).

Другой аспект настоящего изобретения предусматривает применение соединения, представленного посредством формулы I, II или III, его фармацевтически приемлемой соли или вышеуказанной фармацевтической композиции для получения лекарственного средства для предупреждения или лечения заболевания, при котором агонистическое действие в отношении FXR оказывает благоприятное воздействие, и при этом указанное заболевание, при котором агонистическое действие в отношении FXR оказывает благоприятное воздействие, включает сердечно-сосудистые заболевания, заболевания печени/желчевыведительной системы, ожирение, диабет, симптом нижних отделов мочевыводящих путей (окружающей области) и доброкачественную гиперплазию предстательной железы (BPH) или камни в мочеточнике.

Другой аспект настоящего изобретения предусматривает способ для предупреждения или лечения заболевания, при котором агонистическое действие в отношении FXR оказывает благоприятное воздействие, включает введение терапевтически эффективного количества соединения по формуле I, II или III, его фармацевтически приемлемой соли или вышеуказанной фармацевтической композиции пациенту, и при этом указанное заболевание, при котором агонистическое действие в отношении FXR оказывает благоприятное воздействие, включает сердечно-сосудистые заболевания, заболевания печени/желчевыведительной системы, ожирение, диабет, симптом нижних отделов мочевыводящих путей (окружающая область) и доброкачественную гиперплазию предстательной железы (BPH) или камни в мочеточнике.

Сердечно-сосудистые заболевания включают сердечно-сосудистые заболевания, связанные с гипертриглицеридемией и/или гиперхолестеринемией. Сердечно-сосудистые заболевания дополнительно включают атеросклероз, артериосклероз, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, тромбоз, коронарно-артериальное заболевание, инсульт или гипертонию. Заболевания печени/желчевыведительной системы включают заболевания, связанные с высоким уровнем холестерина, заболевания, связанные с высоким уровнем триглицеридов, или фиброзные заболевания. Заболевания печени/желчевыведительной системы дополнительно включают неалкогольный стеатогепатит (NASH), первичный билиарный цирроз (PBC), первичный склерозирующий холангит (PSC), камень в желчном пузыре, неалкогольный цирроз, билиарную атрезия, холестатическую гепатопатию, хроническое заболевание печени, инфекцию, вызванную вирусом гепатита (тип В или С), алкогольную болезнь печени или фиброз печени.

Определения и представления.

Если не указано иное, следующие термины и выражения, применяемые в данном документе, имеют следующие значения. Конкретный термин или выражение не следует считать неопределенным или неясным в случае отсутствия конкретного определения, а следует понимать в соответствии с его общепринятым значением. Предполагается, что при упоминании в данном документе торгового названия оно относится к соответствующему товару или его активному ингредиенту.

Термин "замещенный" означает, что любой один или более атомов водорода при конкретном атоме замещены заместителем при условии, что валентное состояние конкретного атома является нормальным и замещенное соединение является устойчивым.

Термин "оксо" означает, что два атома водорода при конкретном атоме замещены =O. Если ароматическое кольцо является оксозамещенным, оксозамещенное кольцо может оставаться ароматическим или потерять ароматичность. Будет понятно, что оксозамещенная группа является устойчивой. Например, если бензольное кольцо является оксозамещенным, оно может быть выбрано из  ; если пиридин

является оксозамещенным, он может быть выбран из .

Термин "необязательный" или "необязательно" означает, что далее описанное событие или ситуация могут происходить или нет, и описание включает случаи, если событие или ситуация происходят и если нет. Например, фраза, что этил является "необязательно" замещенным галогеном, означает, что этил может быть незамещенным (CH_2CH_3), монозамещенным (например, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$), полизамещенным (например, CHFCH_2F , CH_2CHF_2 и т. д.) или полностью замещенным (CF_2CF_3). Также, например, "необязательно указанное кольцо В замещено 1, 2 или 3 R_2 или 1 оксогруппой" означает, что кольцо В замещено 1, 2 или 3 R_2 или 1 оксогруппой или кольцо В не замещено R_2 или оксогруппой. Специалисту в данной области техники будет понятно, что для любых групп, содержащих один или более заместителей, любые замещения или схемы замещения, которые не могут пространственно существовать и/или не могут быть синтезированы, не будут введены.

C_{m-n} в данном документе означает, что фрагмент содержит целое число атомов углерода в указанном диапазоне. Например, " C_{1-6} " означает, что группа может содержать 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода.

Числовой диапазон в данном документе означает каждое целое число в указанном диапазоне. Например, " C_{1-3} алкил" означает, что группа может быть выбрана из C_1 , C_2 и C_3 алкила; " C_{3-10} циклоалкил" означает, что группа может быть выбрана из C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 и C_{10} циклоалкила; "5-6-членный циклоалкил" означает, что группа может быть выбрана из 5- и 6-членного гетероциклоалкила.

Если любая переменная (например, R) встречается более одного раза в композиции или структуре соединения, ее определение в каждом случае является независимым. Таким образом, например, если группа замещена 0-2 R, данная группа необязательно может быть замещена не более чем двумя R и R в каждом случае имеет независимые параметры. Кроме того, комбинация заместителей и/или их вариантов допускается только, если такая комбинация приводит к образованию устойчивых соединений.

Если часть групп может быть замещена или оксозамещена в данном документе, замещение или оксозамещение являются независимыми друг от друга, включая случаи, когда группы либо только замещены, либо только оксозамещены или замещены и оксозамещены одновременно. Например, если кольцо А необязательно замещено 1, 2 или 3 R_a или 1, 2 или 3 оксогруппами, оно включает следующее: 1) заместители и оксогруппы на кольце А отсутствуют, 2) кольцо А замещено только 1, 2 или 3 R_a , 3) кольцо А замещено только 1, 2 или 3 оксогруппами, 4) кольцо А замещено R_a и оксогруппами одновременно.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящей заявки часть структуры фрагментов может быть соединена с другими структурами на левом конце и может быть соединена с другими структурами на правом конце в то же время. Если пунктирная линия или жирная линия представляет соединяющую связь, специалист в данной области техники может понять посредством чтения настоящей заявки, что пунктирная линия или жирная линия непосредственно указывают положение свя-

зи структуры фрагмента с другими структурами. Например, если кольцо А выбрано из , левая пунктирная линия указывает, что атом N соединен с L-группой соединения, представленного посредством формулы (I), и правая пунктирная линия указывает, что атом C соединен с карбонильным фрагментом соединения, представленного посредством формулы (I); также, например, если кольцо А выбрано из



левая пунктирная линия указывает, что атом C соединен с L-группой соединения, представленного посредством формулы (I), и правая пунктирная линия указывает, что атом N соединен с карбонильным фрагментом соединения, представленного посредством формулы (I). Левая пунктирная или жирная линия относится к элементам структуры фрагмента, выступающим слева вверху, слева или слева внизу *per se*; и правая пунктирная или жирная линия относится к элементам структуры фрагмента, выступаю-

щим справа вверху, справа или справа внизу *per se*.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения длина цепи относится к числу атомов, применяемых в образовании группы с открытой цепью, и атомы включают атом С, атом N, атом O или атом S с разными валентностями. Например, если L_2 выбран из $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, длина цепи равняется 3; если L_2 выбран из $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$, длина цепи равняется 5; если L_2 выбран из $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-$, длина цепи равняется 6.

Термин "галогено" или "галоген" относится к фтору, хлору, бром и йоду.

Термин "гидрокси" относится к -ОН группе.

Термин "циано" относится к -CN группе.

Термин "тиол" относится к -SH группе.

Термин "амино" относится к -NH₂ группе.

Термин "нитро" относится к -NO₂ группе.

Термин "алкокси" относится к -О-алкилу.

Термин "алкиламино" относится к -NH-алкилу.

Термин "диалкиламино" относится к -N(алкилу)₂.

Термин "алкилсульфонил" относится к -SO₂-алкилу.

Термин "алкилтио" относится к -S-алкилу.

Термин "алкил" относится к гидрокарбилу с общей формулой C_nH_{2n+1}. Алкил может быть линейным или разветвленным. Например, термин "C₁₋₆алкил" относится к алкилу, содержащему от 1 до 6 атомов углерода (например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, неопентил, гексил, 2-метилпентил и т.д.). Подобным образом, алкильные фрагменты (т.е. алкил) алкокси, алкиламино, диалкиламино, алкилсульфонил и алкилтио имеют такое же определение, как указано выше.

Термин "гетероалкил" относится к алкильной структуре, содержащей гетероатом. Если не указано иное, гетероалкил, как правило, представляет собой алкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов (предпочтительно 1 или 2 гетероатома), независимо выбранных из серы, кислорода и/или азота.

Термин "алкенил" относится к линейному или разветвленному ненасыщенному алифатическому гидрокарбилу, который имеет по меньшей мере одну двойную связь, состоящую из атомов углерода и водорода. Неограничивающие примеры алкенила включают без ограничения винил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-бутенил, изобутенил, 1,3-бутадиенил и т.д. Термин "линейный алкенил" относится к алкенилу с прямой цепью.

Термин "арил" относится к моноциклической группе, содержащей только атомы углерода, с сопряженной π-электронной системой или конденсированной полициклической ароматической кольцевой группе. Например, арил может содержать от 6 до 20, от 6 до 14 или от 6 до 12 атомов углерода. Неограничивающие примеры арила включают без ограничения фенил, нафтил, антрил и 1,2,3,4-тетрагидронафталин и т.д.

Термин "гетероарил" относится к моноциклической или конденсированной полициклической системе, содержащей по меньшей мере один атом в цикле, выбранный из N, O, S, при этом оставшиеся атомы в цикле представляют собой С, и содержащей по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Предпочтительный гетероарил содержит одно 4-8-, в особенности 5-8-членное кольцо, или содержит несколько конденсированных колец, содержащих от 6 до 14, в особенности от 6 до 10 циклических атомов. Неограничивающие примеры гетероарила включают без ограничения пирролил, фурил, тиенил, имидазоллил, оксазоллил, пиразолил, пиридил, пиримидинил, пиазинил, хинолинил, изохинолинил, тетразолил, триазолил, триазинил, бензофуранил, бензотиенил, индолил, изоиндолил и т.д.

Термин "циклоалкил" относится к карбоциклическому кольцу, которое является полностью насыщенным и может существовать в виде моноциклического кольца, кольца с внутренним мостиком или спироциклического кольца. Если не указано иное, карбоциклическое кольцо, как правило, представляет собой 3-10-членное кольцо. Неограничивающие примеры циклоалкила включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, норборнил(бицикло[2.2.1]гептил), бицикло[2.2.2]октил, адамантил и т.д.

Термин "неароматический гетероциклический" относится к полностью насыщенному или частично ненасыщенному (но не полностью ненасыщенному гетероароматическому) неароматическому кольцу, которое может присутствовать в виде моноциклического кольца, бициклического кольца или спироциклического кольца. Если не указано иное, гетероциклическое кольцо, как правило, представляет собой 3-6-членное кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов (предпочтительно 1 или 2 гетероатома), независимо выбранных из серы, кислорода, и/или азота. Неограничивающие примеры гетероциклила включают без ограничения оксиранил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, пирролидинил, N-метилпирролидинил, дигидропирролил, пиперидинил, пиперазинил, пиразолидинил, 4Н-пиранил, морфолинил, тиоморфолинил, тетрагидротиенил и т.д.

Применяемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый" относится к таким соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые в пределах объема обоснованного медицинского решения являются подходящими для применения в контакте с тканями человека и

животных без чрезмерных токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или сложностей, соизмеримых с приемлемым соотношением польза/риск.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения по настоящему изобретению, которую получают из соединения с конкретными заместителями, обнаруженными в настоящем изобретении, и относительно нетоксичной кислоты или основания. Если соединение по настоящему изобретению содержит относительно кислотные функциональные группы, его соли присоединения основания можно получить посредством приведения в контакт нейтральной формы такого соединения с достаточным количеством основания в чистом растворе или подходящем инертном растворителе. Если соединение по настоящему изобретению содержит относительно основные функциональные группы, его соли присоединения кислоты можно получить посредством приведения в контакт нейтральной формы такого соединения с достаточным количеством кислоты в чистом растворе или подходящем инертном растворителе. Фармацевтически приемлемые соли, которые можно указать, представляют собой соли металлов, соли аммония, соли, образованные с органическими основаниями, соли, образованные с неорганическими кислотами, соли, образованные с органическими кислотами, соли, образованные с основными или кислотными аминокислотами и т.д.

Предпочтительно соль приводят в контакт с основанием или кислотой традиционным способом и затем выделяют исходное соединение, тем самым восстанавливая нейтральную форму соединения. Исходная форма соединения отличается от различных форм его соли некоторыми физическими свойствами, например разными значениями растворимости в полярных растворителях.

Некоторые соединения по настоящему изобретению могут содержать асимметричные атомы углерода (оптические центры) или двойные связи. В объем настоящего изобретения включены все рацематы, диастереомеры, геометрические изомеры и отдельные изомеры.

Графические представления рацемических, амбискалемических и скалемических или энантиомерно чистых соединений в данном документе взяты из Maehr, J. Chem. Ed. 1985, 62: 114-120. Если не указано иное, абсолютная конфигурация стереоцентра представлена с помощью сплошных и пунктирных клиньев. Если соединения, описанные в настоящем документе, содержат олефиновую двойную связь или другие геометрические асимметричные центры, если не указано иное, они включают геометрические изомеры E, Z. Подобным образом, все таутомерные формы включены в объем настоящего изобретения.

Соединение по настоящему изобретению может существовать в конкретных геометрических или стереоизомерных формах. Все такие соединения, предусмотренные в настоящем изобретении, включают цис- и транс-изомеры, пары (-) и (+)-энантиомеров, (R)- и (S)-энантиомеры, диастереомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры и рацемические смеси и другие их смеси, такие как обогащенные энантиомерами или диастереомерами смеси, все из которых находятся в пределах объема настоящего изобретения. Другие асимметричные атомы углерода могут присутствовать в составе заместителей, таких как алкил. Все такие изомеры и их смеси включены в объем настоящего изобретения.

Оптически активные (R)- и (S)-изомеры, а также D- и L-изомеры могут быть получены с помощью хирального синтеза, или хиральных реагентов, или других традиционных методик. Если необходим энантиомер определенного соединения по настоящему изобретению, он может быть получен посредством асимметричного синтеза или посредством дериватизации с помощью хирального вспомогательного средства, где полученную в результате диастереомерную смесь разделяют и вспомогательную группу отщепляют с получением чистых необходимых энантиомеров. В качестве альтернативы, если молекула содержит основную функциональную группу (такую как аминогруппа) или кислотную функциональную группу (такую как карбоксильная), она образует диастереомерную соль с подходящими оптически активными кислотой или основанием, а затем проводят разделение диастереомеров посредством традиционного способа, хорошо известного из уровня техники, с последующим извлечением с получением энантиомеров. Кроме того, разделение энантиомеров и диастереомеров в целом достигают посредством применения хроматографии, в которой используется хиральная неподвижная фаза, и необязательно в комбинации со способом химической дериватизации (например, образуя карбаматы из аминов).

Соединение по настоящему изобретению может содержать неестественные пропорции атомных изотопов на одном или более атомах, которые образуют соединение. Например, соединение может быть меченым с помощью радиоактивного изотопа, такого как тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или 14-С (^{14}C). Любые изменения изотопного состава соединения по настоящему изобретению, являются они радиоактивными или нет, включены в объем настоящего изобретения.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к любому составу или среденосителю, способным доставлять эффективное количество активного вещества по настоящему изобретению без негативного воздействия на биологическую активность активного вещества и не имеющим токсичных побочных эффектов в отношении хозяина или пациента. Иллюстративные носители включают воду, масла, овощи и минералы, основания для крема, основания для лосьона, основания для мази и т.д. Такие основания включают суспензии, реагенты, придающие клейкость, средства, увеличивающие трансдермальное проникновение, и т.д. Их составы хорошо известны специалистам в косметической области или области, связанной с лекарственными средствами для местного применения. Для другой информации о носителях можно обратиться к Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott,

Williams & Wilkins (2005), содержание которого включено в данный документ посредством ссылки.

Термин "вспомогательное вещество" в целом относится к носителю, разбавителю и/или среде, которые необходимы для составления эффективной фармацевтической композиции.

Для лекарственных средств или фармакологически активных средств термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к достаточному количеству лекарственного средства или средства, которое не является токсичным, но может достигать необходимого эффекта. Для лекарственной формы для перорального применения по настоящему изобретению термин "эффективное количество" одного активного вещества в композиции означает количество, нужное для достижения необходимого эффекта, если его применяют в комбинации с другим активным веществом в композиции. Определение эффективного количества отличается для каждого индивидуума в зависимости от возраста и общего состояния субъекта, а также конкретного активного вещества. Подходящее эффективное количество в каждом случае может быть определено специалистом в данной области техники в соответствии с обычным экспериментом.

Термины "активный ингредиент", "терапевтическое средство", "активное вещество" или "активное средство" относятся к химическому соединению, которое может эффективно лечить целевые нарушения, заболевания или состояния.

Если число связующих групп равняется 0, как например $-(CRR)_0-$, это означает, что связующая группа представляет собой одинарную связь.

Если заместитель свободный, это означает, что заместителя не существует. Например, если X является свободным в A-X, структура на самом деле представляет собой A. Если связь в одном заместителе может обеспечивать образование поперечных связей между двумя атомами на одном кольце, данный заместитель может быть связан с любым атомом на кольце. Если не указано посредством какого атома указанный заместитель связан с соединением, в которое он включен, но конкретно не указан в химической структурной формуле, данный заместитель может быть связан посредством любого из его атомов. Комбинация заместителей и/или их вариантов допускается, только если такая комбинация приведет к

устойчивым соединениям. Например, структурная единица  или  указывает, что замещение может происходить в любом положении на циклогексиле или циклогексадиене.

Если не указано иное, термин "галогенированный элемент" или "галоген" *per se* или как часть другого заместителя обозначает атом фтора, хлора, брома или йода. Кроме того, предполагается, что термин "галогеналкил" включает моногалогеналкил и полигалогеналкил. Например, предполагается, что термин "галоген(C₁-C₄)алкил" включает без ограничения трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 4-хлорбутил, 3-бромпропил и т.д.

Примеры галогеналкила включают без ограничения трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил и пентахлорэтил. "Алкокси" представляет вышеуказанный алкил, содержащий конкретное число атомов углерода, связанных посредством кислородного мостика. C₁₋₆алкокси включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆алкокси. Примеры алкокси включают без ограничения метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентокси и S-пентокси. "Циклоалкил" включает насыщенные кольцевые группы, такие как циклопропил, циклобутил или циклопентил. 3-7-членный циклоалкил включает C₃, C₄, C₅, C₆ и C₇циклоалкил. "Алкенил" включает линейную или разветвленную углеводородную цепь, в которой одна или более двойных связей углерод-углерод присутствуют в любом устойчивом месте на цепи, например винил и пропенил.

Термин "защитная группа" включает без ограничения "защитную группу для аминогруппы", "защитную группу для гидроксигруппы" или "защитную группу для тиольной группы". Термин "защитная группа для аминогруппы" относится к защитной группе, подходящей для предотвращения побочных реакций в положении азота в аминогруппе. Иллюстративные защитные группы для аминогруппы включают без ограничения формил; ацил, такой как алканойл (например, ацетил, трихлорацетил или трифторацетил); алкоксикарбонил, такой как трет-бутоксикарбонил (Boc); арилметоксикарбонил, такой как бензилоксикарбонил (Cbz) и 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc); арилметил, такой как бензил (Bn), тритил (Tr), 1,1-ди-(4'-метоксифенил)метил; силил, такой как триметилсилил (TMS) и трет-бутилдиметилсилил (TBS) и т.д. Термин "защитная группа для гидроксигруппы" относится к защитным группам, подходящим для предотвращения побочных реакций гидроксильных групп. Иллюстративные защитные группы для гидроксигрупп включают без ограничения алкил, такой как метил, этил, и трет-бутил; ацил, такой как алканойл (например, ацетил); арилметил, такой как бензил (Bn), п-метоксibenзил (PMB), 9-флуоренилметил (Fm) и дифенилметил (бензгидрил, DPM); силил, такой как триметилсилил (TMS), трет-бутилдиметилсилил (TBS) и т.д. Важным фактором, который необходимо учитывать при любом планировании пути синтеза в данной области техники, является выбор подходящих защитных групп для реакционноспособных функциональных групп (таких как аминогруппа в настоящей заявке). Для квалифицированных специалистов-практиков, (Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1991) of Greene and Wuts является справочным материалом в этом отношении. Все ссылки, приведенные настоящей заявкой, включены в данный документ во всей своей полноте.

Соединение по настоящему изобретению можно получать посредством разнообразных способов

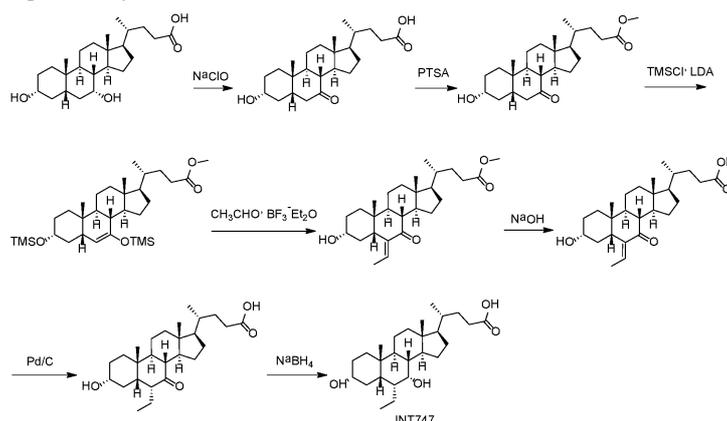
синтеза, хорошо известных специалистам в данной области техники, включающих следующие приведенные в качестве примера варианты осуществления, варианты осуществления, образованные посредством их объединения с другими химическими способами синтеза и эквивалентными альтернативами, известными специалисту в данной области техники. Предпочтительные варианты осуществления включают без ограничения примеры настоящего изобретения.

Растворители, применяемые в настоящем изобретении, являются коммерчески доступными. В настоящем изобретении используют следующие сокращения: аq обозначает воду; HATU обозначает гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия; EDC обозначает гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодимида; m-CPBA обозначает 3-хлорпероксибензойную кислоту; eq обозначает эквивалент, равное количество; CDI обозначает карбонилдиимидазол; DCM обозначает дихлорметан; PE обозначает петролейный эфир; DIAD обозначает диизопропилазодикарбоксилат; DMF обозначает N,N-диметилформамид; DMSO обозначает диметилсульфоксид; EtOAc обозначает этилацетат; EtOH обозначает этанол; MeOH обозначает метанол; CBz обозначает карбобензилокси, который представляет собой защитную группу для аминогруппы; Boc обозначает трет-бутилкарбонил, который представляет собой защитную группу для аминогруппы; HOAc обозначает уксусную кислоту; NaCNBH₃ обозначает цианоборогидрид натрия; к.т. обозначает комнатную температуру; O/N обозначает в течение ночи; THF обозначает тетрагидрофуран; Boc₂O обозначает ди-трет-бутилдикарбонат; TEA обозначает трифторуксусную кислоту; DIPEA обозначает диизопропилэтиламин; SOCl₂ обозначает тионилхлорид; CS₂ обозначает сероуглерод; TsOH обозначает п-толуолсульфоновую кислоту; NFSI обозначает N-фтор-N-(фенилсульфонил)бензолсульфонамид; NCS представляет 1-хлорпирролидин-2,5-дион; n-Bu₄NF обозначает фторид тетрабутиламмония; iPrOH обозначает 2-пропанол; т. пл. обозначает точку плавления; LDA обозначает диизопропиламид лития.

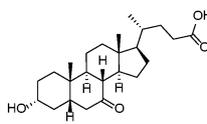
Подробное описание изобретения

С целью иллюстрации настоящего изобретения более подробно приводятся следующие примеры, но объем настоящего изобретения ими не ограничивается.

Эталонный пример 1. Получение INT-747.

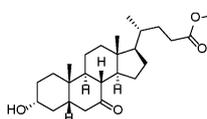


Эталонный пример 1А



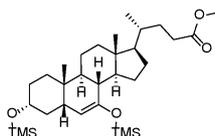
К раствору хенодезоксихолевой кислоты (60,0 г, 152,8 ммоль) в метаноле/уксусной кислоте/воде/этилацетате (360/120/30/780 мл) порциями добавляли бромид тетрабутиламмония (81,0 г, 251,3 ммоль) и бромид натрия (9,0 г, 87,5 ммоль) и затем добавляли по каплям гипохлорит натрия (210 мл, 3,4 моль) при 0°C в течение 30 мин. После перемешивания при 28°C в течение 16 ч добавляли насыщенный раствор бисульфита натрия (500 мл) для гашения. Водный слой экстрагировали с помощью этилацетата (1000 мл×2) и объединенный органический слой промывали с помощью воды (1000 мл×5). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток перекристаллизовывали (дихлорметан, 200 мл) с получением эталонного примера 1А (желтое твердое вещество, 41 г, выход 69%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 3,44-3,60 (m, 1H), 2,99 (dd, J=5,77, 12,30 Гц, 1H), 2,54 (t, J=11,29 Гц, 1H), 2,08-2,41 (m, 3H), 2,00-2,08 (m, 1H), 1,75-1,96 (m, 6H), 1,28-1,69 (m, 9H), 1,09-1,27 (m, 8H), 0,97 (d, J=6,53 Гц, 3H), 0,71 (s, 3H).

Эталонный пример 1В



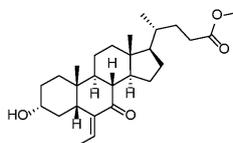
К раствору эталонного примера 1А (246,0 г, 629,9 ммоль) в метаноле (2 л) одной порцией добавляли *p*-толуолсульфоновую кислоту (10,9 г, 63,0 ммоль) и обеспечивали протекание реакции между ними при 80°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры указанное выпаривали до сухого состояния и гасили с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия (1500 мл). Затем водный слой экстрагировали с помощью этилацетата (1500 мл×3). Объединенный органический слой промывали с помощью солевого раствора (1000 мл×3), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток перекристаллизовывали (этилацетат, 500 мл) с получением эталонного примера 1В (белое твердое вещество, 202 г, выход 79%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 3,66 (s, 3H), 3,55-3,62 (m, 1H), 2,85 (dd, J=6,02, 12,55 Гц, 1H), 2,28-2,43 (m, 2H), 2,13-2,26 (m, 2H), 1,64-2,04 (m, 10H), 1,19-1,51 (m, 11H), 1,00-1,17 (m, 3H), 0,86-0,97 (m, 3H), 0,65 (s, 3H).

Эталонный пример 1С



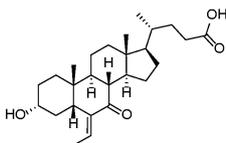
К раствору хлортриметилсилана (107,5 г, 989,5 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мл) по каплям добавляли диизопропиламид лития (87,4 г, 815,6 ммоль) при -78°C в атмосфере азота и после перемешивания в течение 40 мин дополнительно добавляли по каплям раствор эталонного примера 1В (50 г, 123,6 ммоль) в тетрагидрофуране (300 мл). После завершения добавления по каплям указанное перемешивали при -78°C в течение еще 40 мин и затем добавляли триэтиламин (182,5 г, 1,8 моль). Указанное гасили с помощью насыщенного гидрокарбоната натрия (1000 мл) через 1 ч и водный слой экстрагировали с помощью этилацетата (1000 мл×3). Объединенный органический слой дополнительно промывали с помощью воды (100 мл×6) и насыщенного солевого раствора (1000 мл×2). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением таким образом эталонного примера 1С (коричнево-желтое масло, 68 г, выход 100%), который можно непосредственно применять на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,75 (dd, J=1,38, 5,90 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,48-3,59 (m, 1H), 2,13-2,42 (m, 2H), 1,52-2,04 (m, 10H), 1,29-1,48 (m, 7H), 0,99-1,23 (m, 5H), 0,95 (d, J=6,53 Гц, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,70 (s, 3H), 0,17-0,20 (m, 9H), 0,13 (s, 9H).

Эталонный пример 1D



К раствору эталонного примера 1С (68,0 г, 123,9 ммоль) в дихлорметане (500 мл) добавляли безводный ацетальдегид (10,1 г, 229,2 ммоль). Раствор комплекса трифторид бора-диэтиловый эфир (64,4 г, 453,4 ммоль) в дихлорметане (300 мл) добавляли по каплям при -78°C в атмосфере азота. Для добавления по каплям было необходимо поддержание внутренней температуры на уровне -78°C. После перемешивания в течение 1 ч его нагревали до 30°C и перемешивали еще 2 ч. Вышеуказанный раствор гасили с помощью насыщенного гидрокарбоната натрия (1000 мл). Водный слой экстрагировали с помощью дихлорметана (1000 мл×3). Объединенный органический слой промывали с помощью насыщенного солевого раствора (1000 мл×2), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением эталонного примера 1D (желтое твердое вещество, 43 г, выход 81%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 6,12 (q, J=7,03 Гц, 1H), 3,52-3,66 (m, 4H), 2,54 (dd, J=4,02, 13,05 Гц, 1H), 2,13-2,40 (m, 5H), 1,68-1,98 (m, 7H), 1,65 (d, J=7,03 Гц, 3H), 1,00-1,52 (m, 11H), 0,97 (s, 3H), 0,89 (d, J=6,53 Гц, 3H), 0,61 (s, 3H).

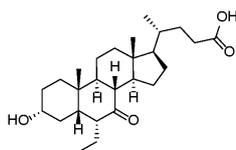
Эталонный пример 1E



К раствору эталонного примера 1D (212,0 г, 492,3 ммоль) в метаноле (500 мл) добавляли раствор NaOH (39,4 г, 984,6 ммоль) в воде (50 мл) и указанное перемешивали при 50°C в течение 2 ч. После выпаривания растворителя до сухого состояния добавляли воду (500 мл) и применяли этилацетат (500 мл×2) для экстрагирования. Водную фазу доводили до значения pH 3 с помощью разведенной HCl и экстрагировали с помощью дихлорметана (600 мл×2). Объединенный органический слой концентрировали. Остаток очищали посредством перекристаллизации (этанол, 200 мл) с получением эталонного примера 1E (желтое твердое вещество, 147 г, выход 72%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 6,19 (q, J=7,36 Гц, 1H), 3,60-3,74 (m, 1H), 2,58 (dd, J=4,02, 13,05 Гц, 1H), 2,40 (tt, J=5,02, 10,29 Гц, 3H), 2,19-2,32 (m, 2H),

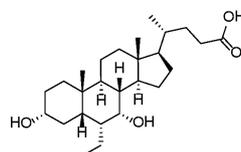
1,61-2,06 (m, 10H), 1,04-1,54 (m, 14H), 1,01 (s, 3H), 0,95 (d, J=6,53 Гц, 3H), 0,65 (s, 3H).

Эталонный пример 1F



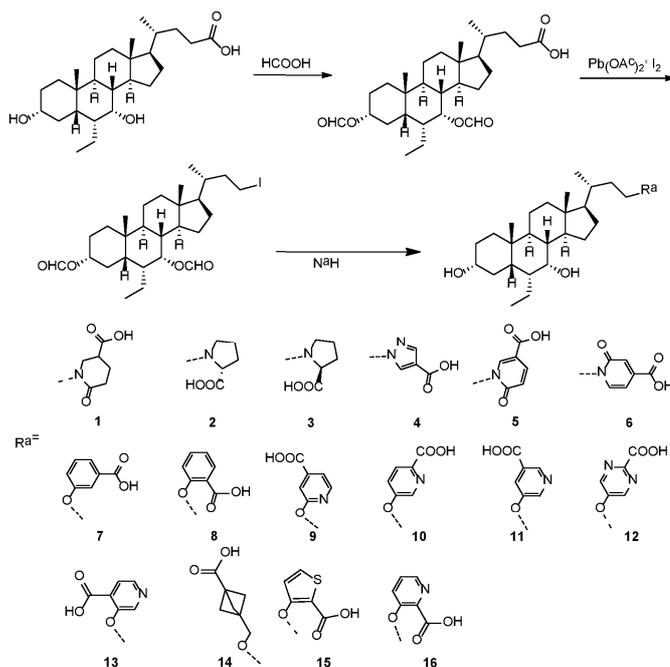
К раствору эталонного примера 1E (140,0 г, 336,1 ммоль) в растворе NaOH (0,5 моль) в воде (600 мл) одной порцией добавляли 10% Pd-C (19,9 г, 134,4 ммоль) и вводили водород при 15 фунтов/кв. дюйм и обеспечивали протекание реакции между ними при 100°C в течение 16 ч. После фильтрации с отсасыванием фильтрат доводили до значения pH 3 с помощью разведенной хлористоводородной кислоты. Водный слой экстрагировали с помощью дихлорметана (1500 мл×3). Объединенный органический слой промывали с помощью солевого раствора (1000 мл×3) и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением таким образом эталонного примера 1F (белое твердое вещество, 101 г, выход 72%), который можно непосредственно применять на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,49-3,60 (m, 1H), 2,70 (q, J=6,02 Гц, 1H), 2,12-2,45 (m, 4H), 1,65-2,02 (m, 9H), 1,29-1,52 (m, 6H), 1,05-1,24 (m, 8H), 0,93 (d, J=6,53 Гц, 3H), 0,81 (t, J=7,53 Гц, 3H), 0,66 (s, 3H).

Эталонное соединение INT-747

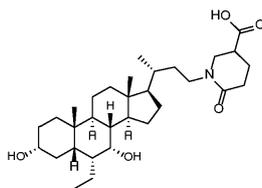


К раствору эталонного примера 1F (16,0 г, 38,2 ммоль) в гидроксиде натрия (2 моль, 100 мл) порциями добавляли борогидрид натрия (8,7 г, 229,3 ммоль) и указанное перемешивали при 100°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (150 мл). Его значение pH доводили до 3 с помощью разведенной хлористоводородной кислоты. Водный слой экстрагировали с помощью дихлорметана (300 мл×3). Объединенный органический слой промывали с помощью солевого раствора (200 мл×3), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением таким образом эталонного соединения INT-747 (белое твердое вещество, 14,5 г, выход 90%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,71 (br. s, 1H), 3,36-3,48 (m, 1H), 2,18-2,47 (m, 2H), 1,56-2,01 (m, 10H), 1,06-1,54 (m, 15H), 0,86-0,97 (m, 9H), 0,66 (s, 3H).

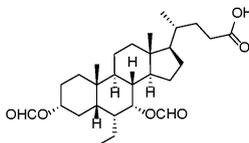
Путь 1



Пример 1

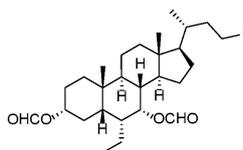


Пример 1А



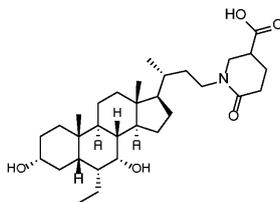
К раствору эталонного соединения INT-747 (2,7 г, 6,4 ммоль) и муравьиной кислоты (0,3 г, 6,4 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) добавляли перхлорную кислоту (6,0 г, 60,0 ммоль) в атмосфере азота. После перемешивания при 55°C в течение 6 ч и концентрирования под вакуумом вышеуказанный раствор разбавляли с помощью воды (100 мл). Водный слой экстрагировали с помощью этилацетата (100 мл×2). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением таким образом примера 1А в виде белого твердого вещества (2,8 г, выход 92%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,16 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 5,20 (br. s., 1H), 4,77-4,65 (m, 1H), 2,45-2,34 (m, 1H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,01-1,58 (m, 11H), 1,55-1,30 (m, 8H), 1,22-1,05 (m, 6H), 0,97-0,88 (m, 9H), 0,66 (s, 3H).

Пример 1В



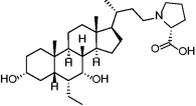
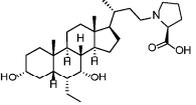
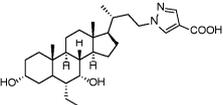
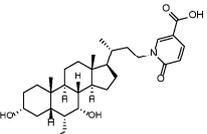
К раствору примера 1А (100,0 мг, 0,2 ммоль) и ацетата свинца (186,0 мг, 0,4 ммоль) в тетрахлориде углерода (2 мл) добавляли йод (106,0 мг, 0,4 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в реакционной системе в течение 12 ч при облучении светом. Реакцию в вышеуказанном растворе гасили посредством добавления раствора тиосульфата натрия (1 мл). Водный слой экстрагировали с помощью дихлорметана (10 мл×3), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с применением пластинки для препаративной тонкослойной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат=5:1) с получением таким образом примера 1В (бесцветное твердое вещество, 50,0 мг, выход 38%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8,14 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 5,19 (br. s., 1H), 4,62-4,77 (m, 1H), 3,23-3,32 (m, 1H), 3,00-3,12 (m, 1H), 1,96-2,02 (m, 2H), 1,85-1,92 (m, 2H), 1,70-1,82 (m, 7H), 1,66-1,72 (m, 2H), 1,39-1,45 (m, 2H), 1,23-1,32 (m, 5H), 1,09-1,19 (m, 6H), 0,96 (s, 3H), 0,90-0,93 (m, 6H), 0,67 (s, 3H).

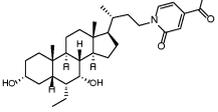
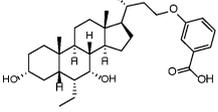
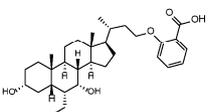
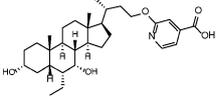
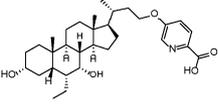
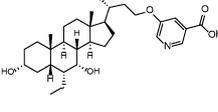
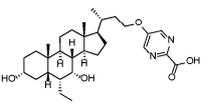
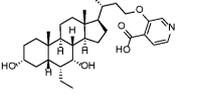
Пример 1



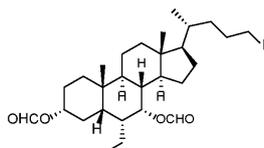
К раствору метил-6-оксопиперидин-3-карбоксилата (21,0 мг, 134 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) добавляли гидрид натрия (7,0 мг, 179 мкмоль, 60%). Через полчаса раствор примера 1В (50,0 мг, 89,5 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) медленно добавляли по каплям при 0°C. После завершения добавления по каплям реакционную систему медленно нагревали до комнатной температуры и обеспечивали протекание реакции в течение 12 ч. К реакционной системе добавляли воду (3 мл) и моногидрат гидроксида лития (4 мг, 89,5 ммоль) и ее перемешивали в течение еще 3 ч. Добавляли воду (10 мл) и реакционную систему доводили до значения pH 6 с помощью хлористоводородной кислоты (1M), экстрагировали с помощью смеси дихлорметан:метанол=10:1 (10 мл×3). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с применением пластинки для препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан:метанол=10:1) с получением таким образом примера 1 (15 мг, выход 32,4%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 3,67 (br. s., 1H), 3,58-3,48 (m, 2H), 3,45-3,34 (m, 2H), 3,31-3,27 (m, 1H), 2,87 (d, J=13,1 Гц, 1H), 2,49-2,29 (m, 2H), 2,11 (br. s., 2H), 2,00-1,35 (m, 19H), 1,30-1,10 (m, 6H), 1,04 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0,95-0,90 (m, 6H), 0,72 (s, 3H).

Соединения из примеров 2-16 синтезировали посредством такой же процедуры, как для примера 1, и они приведены далее.

№ соединения	Выход, %	Структура соединения	¹ H ЯМР
Пример 2	6%		¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ 3,97-3,88 (m, 1H), 3,77-3,66 (m, 2H), 3,47-3,37 (m, 1H), 3,17-3,04 (m, 1H), 2,83 (q, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1H), 2,37-2,31 (m, 2H), 2,08 (d, <i>J</i> = 12,8 Гц, 7H), 1,93-1,79 (m, 4H), 1,69-1,45 (m, 7H), 1,23-1,11 (m, 4H), 1,00 (d, <i>J</i> = 4,5 Гц, 3H), 0,92-0,90 (m, 8H), 0,88 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 4H), 0,68 (s, 3H)
Пример 3	6%		¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ 4,03-3,91 (m, 1H), 3,73 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 3,68 (br. s., 1H), 3,41 (d, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 3,25-3,16 (m, 1H), 3,05 (br. s., 1H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,39-2,25 (m, 2H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,92-1,77 (m, 6H), 1,77-1,76 (m, 1H), 1,72-1,56 (m, 4H), 1,50 (d, <i>J</i> = 5,0 Гц, 3H), 1,44 (d, <i>J</i> = 12,3 Гц, 3H),
			1,19-1,11 (m, 4H), 1,06-1,00 (m, 1H), 0,96 (d, <i>J</i> = 4,5 Гц, 3H), 0,91-0,89 (m, 1H), 0,90 (br. s., 3H), 0,88 (br. s., 2H), 0,86 (d, <i>J</i> = 2,5 Гц, 4H), 0,84 (d, <i>J</i> = 3,0 Гц, 2H), 0,68-0,62 (m, 3H)
Пример 4	52,7%		¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- <i>d</i>) δ 7,96 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 4,26-4,16 (m, 1H), 4,15-4,06 (m, 1H), 3,70 (br. s., 1H), 3,46-3,33 (m, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,99-1,86 (m, 2H), 1,84-1,77 (m, 3H), 1,71-1,56 (m, 4H), 1,50-1,40 (m, 5H), 1,34-1,30 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,22-1,17 (m, 3H), 1,02 (d, <i>J</i> = 6,5 Гц, 4H), 0,92 (s, 1H), 0,89 (s, 3H), 0,88-0,85 (m, 2H), 0,64 (s, 3H)
Пример 5	57%		¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i>) δ 8,40 (s, 1H), 7,97 (dd, <i>J</i> = 2,0, 9,5 Гц, 1H), 6,54 (d, <i>J</i> = 9,5 Гц, 1H), 4,20-3,98 (m, 2H), 3,67 (br. s., 1H), 3,32-3,28 (m, 1H), 2,05-1,73 (m, 8H), 1,63-1,21 (m, 16H), 1,12 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 3H), 1,07-0,99 (m, 1H), 0,95-0,90 (m, 6H), 0,71 (s, 3H).

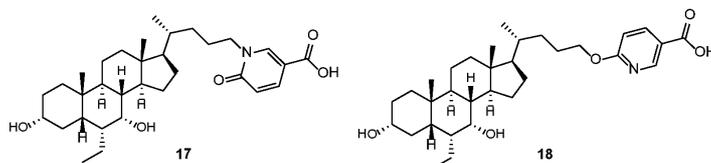
Пример 6	10,9%		¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> ₄) δ 7,66 (d, <i>J</i> = 5,0 Гц, 1H), 7,15-6,97 (m, 1H), 6,82 (br. s., 1H), 4,17-3,92 (m, 2H), 3,66 (br. s., 1H), 3,32-3,29 (m, 1H), 2,04-1,25 (m, 25H), 1,26-1,25 (m, 1H), 1,11 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 3H), 0,95-0,89 (m, 6H), 0,70 (s, 3H).
Пример 7	53%		¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> ₄) δ 0,75 (s, 3 H) 0,87-0,97 (m, 6 H) 1,07 (d, <i>J</i> = 6,53 Гц, 3 H) 1,12-2,11 (m, 25 H) 3,27-3,32 (m, 1 H) 3,69 (br. s., 1 H) 4,01-4,17 (m, 2 H) 7,16 (dd, <i>J</i> = 8,16, 2,13 Гц, 1 H) 7,38 (t, <i>J</i> = 7,91 Гц, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,61 (d, <i>J</i> = 7,53 Гц, 1 H).
Пример 8	16%		¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> ₄) δ 0,74 (s, 3 H) 0,90-0,96 (m, 6 H) 1,06 (d, <i>J</i> = 6,53 Гц, 3 H) 1,21-2,13 (m, 25 H) 3,31 (br. s., 1 H) 3,68 (br. s., 1 H) 4,07-4,27 (m, 2 H) 7,03 (t, <i>J</i> = 7,53 Гц, 1 H) 7,15 (d, <i>J</i> = 8,53 Гц, 1 H) 7,46-7,66 (m, 1 H) 7,82 (dd, <i>J</i> = 7,78, 1,25 Гц, 1 H).
Пример 9	10,9%		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,71 (br. s., 1H), 8,37 (br. s., 1H), 7,89 (br. s., 1H), 4,16 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 3,67 (br. s., 1H), 3,37 (s, 1H), 2,01-1,20 (m, 25H), 1,06 (d, <i>J</i> = 6,5 Гц, 3H), 0,94-0,90 (m, 6H), 0,73 (s, 3H).
Пример 10	16%		¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> ₄) δ 8,57 (br. s., 1H), 8,47 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 4,37 (d, <i>J</i> = 5,3 Гц, 2H), 3,68 (br. s., 1H), 3,37 (s, 1H), 2,03-1,28 (m, 25H), 1,10 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H), 0,95-0,91 (m, 6H), 0,75 (s, 3H).
Пример 11	72%		¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> ₄) δ 8,71 (br. s., 1H), 8,37 (br. s., 1H), 7,89 (br. s., 1H), 4,16 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 3,67 (br. s., 1H), 3,37 (s, 1H), 2,01-1,20 (m, 25H), 1,06 (d, <i>J</i> = 6,5 Гц, 3H), 0,94-0,90 (m, 6H), 0,73 (s, 3H).
Пример 12	61%		¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> ₄) δ 8,62 (s, 2H), 4,38-4,26 (m, 2H), 3,68 (br. s., 1H), 3,31-3,25 (m, 1H), 2,13-1,67 (m, 9H), 1,65-1,14 (m, 15H), 1,12-0,98 (m, 4H), 0,96-0,89 (m, 6H), 0,75 (s, 3H).
Пример 13	31%		¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> ₄) δ 8,40 (s, 1H), 8,22 (br. s., 1H), 7,52 (br. s., 1H), 4,22 (dd, <i>J</i> = 7,5, 15,8 Гц, 2H), 3,68 (br. s., 1H), 3,35-3,34 (m, 1H), 2,01-1,37 (m, 25H), 1,06 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H).

Пример 2В



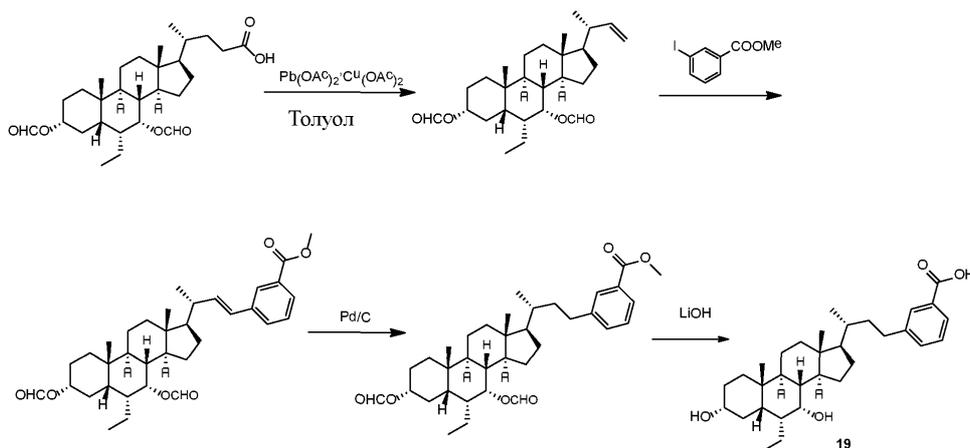
К смешанному раствору примера 2А (280,0 мг, 605 мкмоль), трифенилфосфина (476,0 мг, 1,8 ммоль) и имидазола (124,0 мг, 1,8 ммоль) в толуоле (4 мл) и ацетонитриле (1 мл) добавляли йод (461,0 мг, 1,8 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в реакционной системе при 25°C в течение 3 ч. К реакционной системе добавляли насыщенный раствор сульфита натрия (10 мл) и водный слой экстрагировали с помощью этилацетата (10 мл×3). Органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир: этил ацетат=20:1) с получением таким образом примера 2В (250,0 мг, 70%). ¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8,16 (s, 1H), 8,07-8,02 (m, 1H), 5,20 (br. s., 1H), 4,76-4,66 (m, 1H), 3,24-3,08 (m, 2H), 2,01-1,72 (m, 10H), 1,46-1,06 (m, 17H), 0,97-0,89 (m, 9H), 0,66 (s, 3H).

Примеры 17 и 18

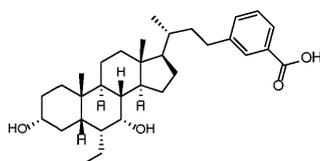


К раствору метил-6-гидроксиникотината (80,0 мг, 523 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли гидрид натрия (21,0 мг, 523 ммоль, 60%) при 0°C. Через полчаса добавляли по каплям при 0°C раствор примера 2В (150,0 мг, 262 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл). После завершения добавления по каплям реакционную систему медленно нагревали до комнатной температуры и обеспечивали протекание реакции в течение 12 ч. К реакционной системе добавляли воду (3 мл) и моногидрат гидроксида лития (55 мг, 1,31 ммоль) и перемешивали в течение еще 3 ч. Добавляли воду (10 мл) и систему доводили до значения pH 6 с помощью хлористоводородной кислоты (1 М) и экстрагировали с помощью смеси дихлорметан:метанол=10:1 (10 мл×3). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток выделяли и очищали с применением пластинки для препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан:метанол=10:1) с получением таким образом примера 17 (40 мг, 29%), ¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,44 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=2,5, 9,5 Гц, 1H), 6,55 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,10-3,96 (m, 2H), 3,70-3,63 (m, 1H), 3,37-3,34 (m, 1H), 2,02-1,11 (m, 27H), 0,98 (d, J=6,0 Гц, 3H), 0,95-0,88 (m, 6H), 0,71 (s, 3H); и примера 18 (20 мг, 14%), ¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,77 (s, 1H), 8,21 (dd, J=1,8, 8,8 Гц, 1H), 6,84 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,34 (d, J=2,5 Гц, 2H), 3,78-3,58 (m, 1H), 3,38-3,33 (m, 1H), 2,02-1,22 (m, 27H), 1,01 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0,95-0,90 (m, 6H), 0,72 (s, 3H).

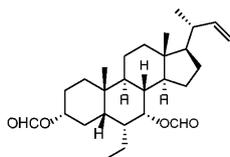
Путь 3



Пример 19

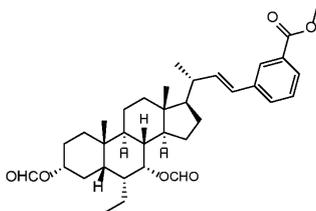


Пример 3А



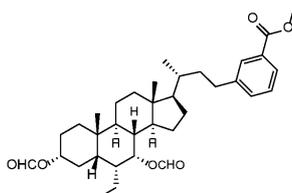
К раствору примера 2А (500,0 мг, 1,1 ммоль), ацетата меди (99,0 мг, 0,6 ммоль) и ацетата свинца (2,4 г, 11,0 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли пиридин (980,0 мг, 12,4 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в реакционной системе при 110°C в течение 12 ч. Реакционную систему фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат=20:1) с получением таким образом указанного в заголовке соединения (120,0 мг, 27,0%). ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,15 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 5,71-5,59 (m, 1H), 5,19 (br. s., 1H), 4,93-4,80 (m, 2H), 4,76-4,67 (m, 1H), 2,12-1,61 (m, 11H), 1,52-1,09 (m, 13H), 1,04 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,91 (t, J=7,4 Гц, 3H), 0,68 (s, 3H).

Пример 3В



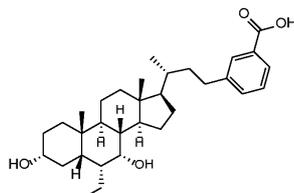
К раствору примера 3А (100,0 мг, 0,2 ммоль), карбоната натрия (74,0 мг, 0,7 ммоль) и бромида тетрабутиламмония (66,0 мг, 0,2 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли ацетат палладия (5,0 мг, 23,0 мкмоль) и метил-2-йодбензоат (60,8 мг, 0,2 ммоль) в атмосфере азота и обеспечивали протекание реакции в реакционной системе при 85°C в течение 12 ч. Растворитель выпаривали до сухого состояния и к реакционной системе добавляли воду (10 мл). Водный слой экстрагировали с помощью дихлорметана (20 мл×3). Органические слои объединяли. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат=10:1) с получением таким образом указанного в заголовке соединения (80,0 мг, 61,0%). ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,16 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,90-7,84 (m, 1H), 7,51 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,41-7,33 (m, 1H), 6,40-6,31 (m, 1H), 6,16 (dd, J=8,8, 15,8 Гц, 1H), 5,21 (br. s., 1H), 4,79-4,63 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,29 (d, J=6,8 Гц, 1H), 2,08-1,62 (m, 11H), 1,52-1,20 (m, 11H), 1,15 (d, J= 6,5 Гц, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,95-0,90 (m, 3H), 0,74 (s, 3H).

Пример 3С



К раствору примера 3В (100,0 мг, 0,2 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли влажный палладиевый катализатор на углеродном носителе (50 мг, 10%) в атмосфере азота и обеспечивали протекание реакции в реакционной системе в присутствии водорода (15 фунтов/кв. дюйм) при 25°C в течение 12 ч. Реакционную систему фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением таким образом примера 3С (90,0 мг, 90,0%). ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,18-8,11 (m, 1H), 8,06-8,00 (m, 1H), 7,85-7,81 (m, 2H), 7,35-7,31 (m, 2H), 5,18 (br. s., 1H), 4,76-4,51 (m, 1H), 2,77-2,64 (m, 1H), 2,54-2,44 (m, 1H), 1,95-1,20 (m, 25H), 1,01 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0,95-0,87 (m, 6H), 0,64 (s, 3H).

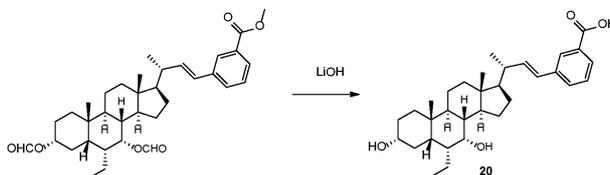
Пример 19



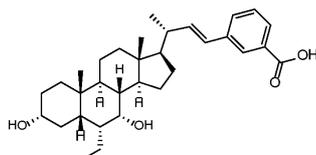
К раствору примера 3С (160,0 мг, 282,0 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл), метаноле (1 мл) и воде (1 мл) добавляли гидроксид лития (59,0 мг, 1,4 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в реакционной системе при 20°C в течение 12 ч. К реакционной системе добавляли воду (5 мл) и систему доводили до значения pH 1-2 с помощью хлористоводородной кислоты (1 М). Водную фазу экстрагировали с помо-

шью этилацетата (10 мл×3). Органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток выделяли и очищали посредством препаративного выделения (HCl) с получением таким образом примера 19 (80 мг, 57%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,93-7,76 (m, 2H), 7,45-7,35 (m, 2H), 3,67 (br. s., 1H), 3,37-3,35 (m, 1H), 2,84-2,73 (m, 1H), 2,60 (d, J=10,5 Гц, 1H), 2,06-1,27 (m, 25H), 1,09 (d, J=6,3 Гц, 3H), 0,94-0,91 (m, 6H), 0,70 (s, 3H).

Путь 4

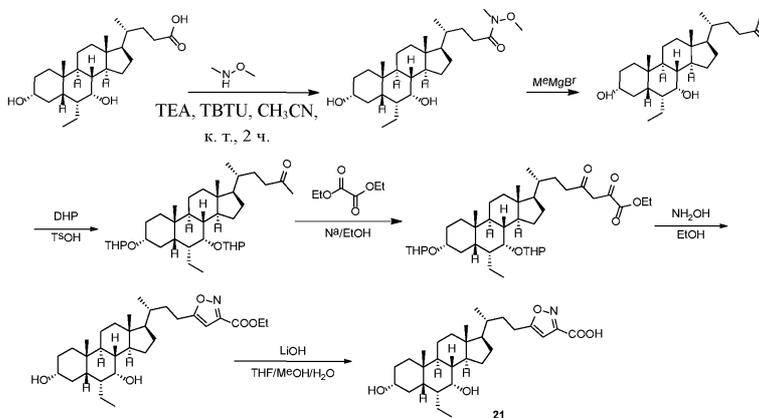


Пример 20

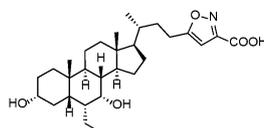


К раствору примера 3В (40,0 мг, 70,8 мкмоль) в тетрагидрофуране (0,5 мл), метаноле (0,5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли гидроксид лития (15 мг, 0,35 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в реакционной системе при 20°C в течение 12 ч. К реакционной системе добавляли воду (5 мл) и систему доводили до значения pH 1-2 с помощью хлористоводородной кислоты (1 М). Водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (10 мл×3). Органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан:метанол=10:1) с получением таким образом примера 20 (25,0 мг, 71,0%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,00 (br. s., 1H), 7,84 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,55 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,42-7,34 (m, 1H), 6,46-6,32 (m, 1H), 6,19 (dd, J=8,8, 15,6 Гц, 1H), 3,72-3,62 (m, 1H), 3,39-3,37 (m, 1H), 2,32 (d, J=6,0 Гц, 1H), 2,07-1,29 (m, 22H), 1,17 (d, J=6,3 Гц, 3H), 0,95-0,89 (m, 6H), 0,78 (s, 3H).

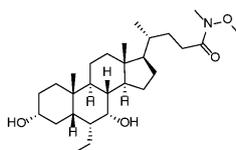
Путь 5



Пример 21



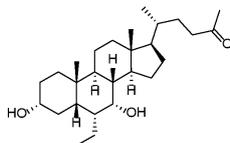
Пример 5А



После перемешивания смеси эталонного примера 1 (100,0 мг, 0,2 ммоль), триэтиламина (48,0 мг, 0,5 ммоль) и гидрохлорида O,N-диметилгидроксиламина (23,0 мг, 0,2 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) при 25°C в течение 0,5 ч к ней добавляли тетрафторборат O-бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметилуория (95,0 мг, 0,3 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После удаления растворителя посредством выпаривания под вакуумом остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением таким образом примера 5А в виде белого твердого вещества (90 мг, выход 82%).

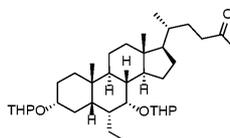
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,73-3,67 (m, 4H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,51-2,40 (m, 1H), 2,38-2,27 (m, 1H), 2,00-1,89 (m, 2H), 1,87-1,74 (m, 5H), 1,71-1,56 (m, 5H), 1,53-1,31 (m, 11H), 1,23-1,14 (m, 3H), 1,06-0,99 (m, 1H), 0,96 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 0,93-0,88 (m, 6H), 0,67 (s, 3H).

Пример 5B



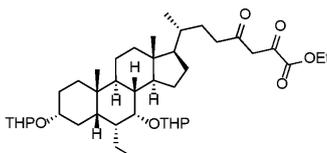
К раствору примера 5A (100,0 мг, 0,2 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли раствор метилмагнийбромида (0,4 мл, 1,1 ммоль, 3 н.) в диэтиловом эфире при 0°C и указанное перемешивали при 0°C в течение еще 30 мин, а затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили посредством добавления ледяной воды и затем ее экстрагировали с помощью этилацетата (60 мл \times 2). После промывания с помощью воды органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. После удаления растворителя под вакуумом остаток очищали посредством препаративной TLC с получением таким образом примера 5B в виде белого твердого вещества (6 мг, выход 66%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,71 (br. s., 1H), 3,48-3,35 (m, 1H), 2,51-2,41 (m, 1H), 2,39-2,29 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,99-1,79 (m, 5H), 1,76-1,56 (m, 5H), 1,51-1,30 (m, 10H), 1,22-1,11 (m, 3H), 1,00 (dt, $J=3,3, 14,2$ Гц, 1H), 0,94-0,87 (m, 9H), 0,66 (s, 3H).

Пример 5C



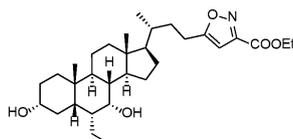
Пример 5B (1,0 г, 2,4 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (20,0 мл) и к нему добавляли 1,4-дигидропиран (2,0 г, 23,9 ммоль, 2,2 мл) и п-толуолсульфоновую кислоту (90,9 мг, 478,0 мкмоль). Реакционный раствор перемешивали при 30°C в течение 36 ч. Растворитель удаляли посредством концентрирования и добавляли воду к реакционному раствору (5 мл), который экстрагировали с помощью этилацетата (10 мл \times 3). Органический слой промывали с помощью воды (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением таким образом неочищенного продукта. Неочищенный продукт выделяли посредством колоночной хроматографии с получением таким образом примера 5C (450,0 мг, выход 32,1%, бесцветное масло). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,73 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 4,56 (d, $J=4,3$ Гц, 1H), 3,95-3,81 (m, 2H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,55-3,31 (m, 4H), 2,52-2,41 (m, 1H), 2,34 (ddd, $J=5,8, 9,9, 16,0$ Гц, 1H), 1,97-1,80 (m, 7H), 1,74-1,67 (m, 4H), 1,55 (br. s., 4H), 1,41 (d, $J=7,3$ Гц, 3H), 1,33-1,27 (m, 3H), 1,17-1,08 (m, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,69-0,59 (m, 3H).

Пример 5D



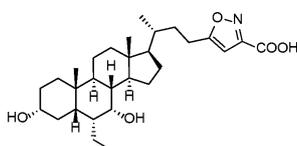
Металлический натрий (68,2 мг, 3,0 ммоль) растворяли в безводном этаноле (5 мл), охлажденном до 0°C, к которому медленно добавляли пример 5C (170,0 мг, 296,8 мкмоль, растворенный в 2 мл безводного этанола) и указанное перемешивали в течение еще получаса при 0°C. Затем добавляли по каплям диэтилоксалат (65,0 мг, 445,1 мкмоль, 60,8 мкл, растворенный в 1 мл безводного этанола). После перемешивания при 0°C в течение получаса реакционный раствор нагревали до 25°C и перемешивали в течение еще 35 ч. К реакционному раствору добавляли этанол (6 мл) и растворитель удаляли посредством концентрирования. Добавляли этилацетат (40 мл) и добавляли 2 моль водного раствора лимонной кислоты при перемешивании на ледяной бане (до значения pH 5-6). Водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (10 мл \times 2). Органический слой промывали с помощью воды (10 мл), солевого раствора (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением таким образом неочищенного продукта. Неочищенный продукт выделяли посредством колоночной хроматографии с получением таким образом примера 5D (90,0 мг, выход 44,2%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,73 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 4,57 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,36 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,97-3,80 (m, 2H), 3,70 (br. s., 1H), 3,52-3,34 (m, 3H), 2,54 (ddd, $J=5,1, 10,3, 15,4$ Гц, 1H), 2,44-2,29 (m, 1H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,82 (br. s., 3H), 1,74-1,67 (m, 4H), 1,53 (br. s., 7H), 1,38 (s, 3H), 1,26 (t, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,16 (d, $J=9,8$ Гц, 2H), 0,95 (d, $J=6,5$ Гц, 2H), 0,89 (s, 3H), 0,71-0,59 (m, 3H).

Пример 5E



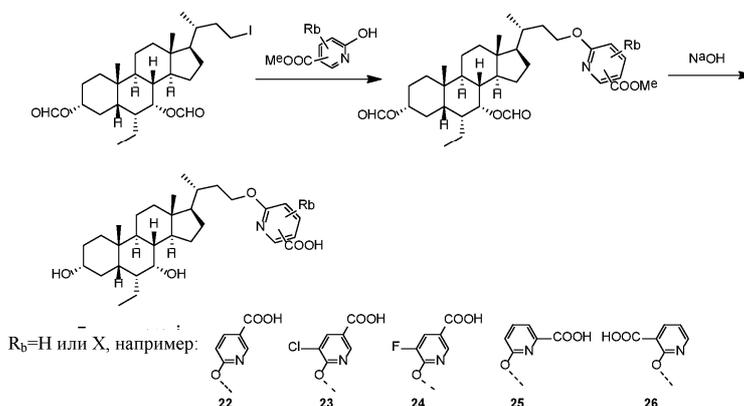
Пример 5D (90,0 мг, 131,0 мкмоль) растворяли в этаноле (3,0 мл) и к нему добавляли гидрохлорид гидросиламина (27,3 мг, 393,0 мкмоль) и реакционный раствор перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Растворитель удаляли посредством концентрирования и к реакционному раствору добавляли воду (5 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (10 мл×3). Органический слой промывали с помощью воды (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали до сухого состояния под вакуумом. Пример 5E получали без проведения очистки неочищенного продукта (86,0 мг, неочищенный продукт, желтое масло). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6,39 (s, 1H), 4,43 (q, J=7,3 Гц, 2H), 3,72 (br. s., 1H), 3,43-3,40 (m, 1H), 2,90-2,64 (m, 2H), 2,42 (t, J=6,9 Гц, 2H), 2,00-1,95 (m, 2H), 1,75 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,69 (br. s., 4H), 1,60 (d, J=3,3 Гц, 3H), 1,48 (d, J=7,5 Гц, 4H), 1,41 (s, 3H), 1,28 (br. s., 4H), 1,20 (d, J=8,5 Гц, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,89-0,88 (m, 1H), 0,65 (s, 3H).

Пример 21

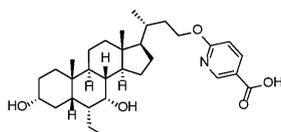


Пример 5E (115,0 мг, 222,9 мкмоль) растворяли в тетрагидрофуране (1,0 мл), воде (1,0 мл) и метаноле (1,0 мл) и к нему добавляли моногидрат гидроксида лития (93,6 мг, 2,2 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционный раствор подкисляли с помощью 1 моля хлористоводородной кислоты (до значения pH 5-6) и экстрагировали с помощью этилацетата (10 мл×3). Органический слой промывали с помощью воды (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат выпаривали до сухого состояния под вакуумом. Неочищенный продукт выделяли посредством тонкослойной хроматографии с получением таким образом примера 21 (28,0 мг, выход 25,8%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 6,41 (s, 1H), 3,67 (br. s., 1H), 3,31 (br. s., 1H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,03 (d, J=12,0 Гц, 1H), 1,96-1,83 (m, 5H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,64 (br. s., 1H), 1,58-1,50 (m, 5H), 1,48-1,42 (m, 2H), 1,42-1,34 (m, 3H), 1,32-1,27 (m, 3H), 1,24 (d, J=9,5 Гц, 2H), 1,05 (d, J=6,0 Гц, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,92-0,89 (m, 3H), 0,71 (s, 3H).

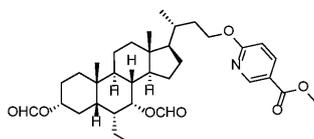
Путь 6



Пример 22



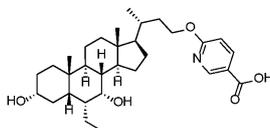
Пример 6A



К раствору метил-6-гидросиникотината (438,7 мг, 2,9 ммоль), примера 1B (800 мг, 1,4 ммоль) в хлороформе (20 мл) добавляли карбонат серебра (790 мг, 2,9 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в реакционной системе при 60°C в течение 72 ч, ее фильтровали и концентрировали. Остаток выделяли с

помощью колонки (петролейный эфир:этилацетат=10:1) с получением таким образом указанного в заголовке соединения 6A (400 мг, 47,9%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,82 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,16-8,12 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,74 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,21 (br. s., 1H), 4,80-4,61 (m, 1H), 4,48-4,27 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,02-1,63 (m, 11H), 1,46-1,09 (m, 14H), 1,02 (d, $J=6,5$ Гц, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,94-0,89 (m, 3H), 0,68 (s, 3H).

Пример 22

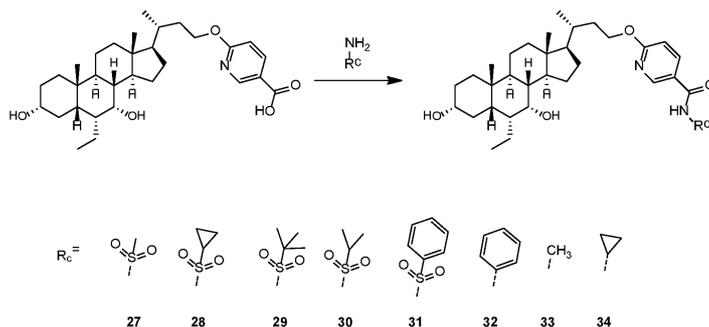


К раствору примера 6A (800 мг, 1,4 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли 10%-ный раствор гидроксида натрия (объемное отношение метанола к воде составляло 1:1) (600 мг, 15 ммоль, 6 мл) и обеспечили протекание реакции в реакционной системе при 70°C в течение 2 ч. Растворитель выпаривали до сухого состояния. Систему доводили до значения pH 1-2 с помощью разведенной хлористоводородной кислоты (1M) и экстрагировали с помощью смеси дихлорметан:метанол=10:1 (20 мл \times 3). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной хроматографии с получением таким образом указанного в заголовке соединения 22 (460 мг, выход 64%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,78 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,21 (dd, $J=2,3, 8,5$ Гц, 1H), 6,84 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,56-4,23 (m, 2H), 3,68 (br. s., 1H), 3,35-3,34 (m, 1H), 2,04-1,17 (m, 25H), 1,07 (d, $J=6,5$ Гц, 3H), 0,96-0,89 (m, 6H), 0,74 (s, 3H).

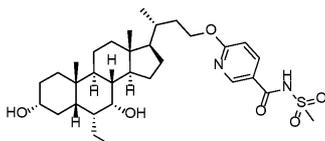
Для получения примеров 23-26 обращались к процедуре для указанного в заголовке соединения 22.

№ соединения	Выход, %	Структура соединения	^1H ЯМР
Пример 23	47,2%		^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 8,68 (br. s., 1H), 8,24 (s, 1H), 4,61-4,37 (m, 2H), 3,67 (br. s., 1H), 3,37 (s, 1H), 2,04-1,18 (m, 25H), 1,08 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 0,95-0,89 (m, 6H), 0,73 (s, 3H)
Пример 24	56,6%		^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 8,58 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,94 (dd, $J=1,8, 10,5$ Гц, 1H), 4,66-4,37 (m, 2H), 3,74-3,58 (m, 1H), 3,32-3,28 (m, 1H), 2,08-1,20 (m, 25H), 1,08 (d, $J=6,5$ Гц, 3H), 0,95-0,87 (m, 6H), 0,73 (s, 3H)
Пример 25	56,7%		^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ = 7,85-7,78 (m, 1H), 7,73 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,00 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,53-4,34 (m, 2H), 3,68 (br. s., 1H), 2,02-1,10 (m, 25H), 1,08 (br. d, $J=6,5$ Гц, 3H), 0,97-0,88 (m, 6H), 0,74 (s, 3H)
Пример 26	75,6%		^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ = 8,30 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,54 (dd, $J=1,3, 5,5$ Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,57-4,29 (m, 2H), 3,66 (br. s., 1H), 2,08-1,10 (m, 25H), 1,06 (d, $J=6,5$ Гц, 3H), 0,95-0,87 (m, 6H), 0,73 (s, 3H)

Путь 7



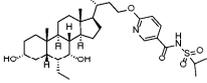
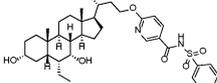
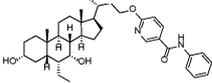
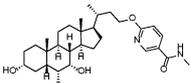
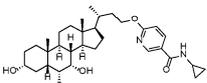
Пример 27



К раствору примера 22 (100,0 мг, 194,7 мкмоль), DCC (60,3 мг, 292 мкмоль) и DMAP (23,8 мг, 194,7 мкмоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли метансульфонамид (37 мг, 389,3 мкмоль). Обеспечивали протекание реакции в реакционной системе при 25°C в течение 12 ч. К системе добавляли воду (5 мл). Систему доводили до значения pH 2 с помощью разведенной хлористоводородной кислоты (1 М) и экстрагировали с помощью дихлорметана (10 мл×3). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной хроматографии с получением таким образом примера 27 (25 мг, выход 21,7%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,74 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,23 (dd, J=2,3, 8,8 Гц, 1H), 7,06-6,87 (m, 1H), 4,57-4,40 (m, 2H), 3,67 (br s, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,03-1,27 (m, 25H), 1,07 (br d, J=6,5 Гц, 3H), 0,96-0,90 (m, 6H), 0,73 (s, 3H).

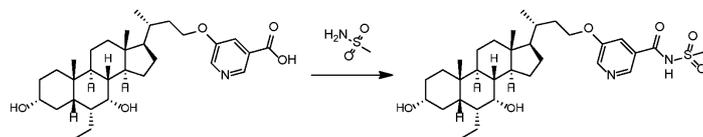
Для получения примеров 28-34 обращались к процедуре для указанного в заголовке соединения 27.

№ соединения	Выход, %	Структура соединения	¹ H ЯМР
Пример 28	50,0		¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 8,72 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,23 (dd, J=2,4, 8,9 Гц, 1H), 6,97 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,54-4,32 (m, 2H), 3,65 (br s, 1H), 3,56-3,38 (m, 1H), 3,18-3,07 (m, 1H), 2,02-1,15 (m, 29H), 1,05 (d, J=6,3 Гц, 3H), 0,93-0,87 (m, 6H), 0,71 (s, 3H)
Пример 29	26,0		¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 8,69 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,16 (dd, J=2,4, 8,9 Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,56-4,27 (m, 2H), 3,66 (br s, 1H), 3,46 (s, 1H), 2,05-1,57 (m, 15H), 1,50 (s, 9H), 1,33-1,09 (m, 10H)

			1,05 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H), 0,93-0,86 (m, 6H), 0,71 (s, 3H)
Пример 30	39,8		^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) $\delta = 8,70$ (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,13 (dd, $J = 2,5, 8,8$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,50-4,33 (m, 2H), 3,91 (квин., $J = 6,9$ Гц, 1H), 3,66 (br s, 1H), 3,50-3,34 (m, 1H), 2,05-1,49 (m, 16H), 1,42 (d, $J = 7,0$ Гц, 6H), 1,39-1,08 (m, 9H), 1,05 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H), 0,93-0,86 (m, 6H), 0,72 (s, 3H)
Пример 31	68,5		^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ 8,62 (br s, 1H), 8,09 (br d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,96 (br d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,53-7,46 (m, 2H), 6,78-6,63 (m, 1H), 6,70 (br d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 4,41-4,21 (m, 2H), 3,64 (br s, 1H), 3,37 (br s, 1H), 1,98-1,66 (m, 12H), 1,63-1,48 (m, 5H), 1,45-1,02 (m, 15H), 0,97-0,89 (m, 4H), 0,85-0,78 (m, 6H), 0,59 (s, 3H).
Пример 32	76,8		^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ 8,74 (br s, 1H), 8,19-8,01 (m, 1H), 8,12 (br s, 1H), 7,60 (br d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,35-7,26 (m, 1H), 7,30 (br t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,13-7,04 (m, 1H), 6,80 (br s, 1H), 4,46-4,23 (m, 2H), 3,64 (br s, 1H), 3,34 (br s, 1H), 1,97-1,68 (m, 15H), 1,63-1,49 (m, 5H), 1,46-1,03 (m, 15H), 1,00-0,88 (m, 4H), 0,86-0,79 (m, 7H), 0,62 (s, 3H).
Пример 33	69,6		^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 8,62 (s, 1H), 8,21-8,01 (m, 1H), 6,89 (br s, 1H), 4,52-4,30 (m, 2H), 3,68 (br s, 1H), 3,57-3,44 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,04-1,25 (m, 25H), 1,07 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H), 0,95-0,94 (m, 1H), 0,95-0,90 (m, 6H), 0,74 (s, 3H)
Пример 34			^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ 9,12 (br s, 1H), 8,63-8,46 (m, 1H), 8,56 (br s, 1H), 8,03 (br s, 1H), 7,17-6,99 (m, 1H), 4,69-4,38 (m, 2H), 3,65-3,28 (m, 5H), 3,03-2,87 (m, 1H), 2,09-1,57 (m, 13H), 1,52-1,13

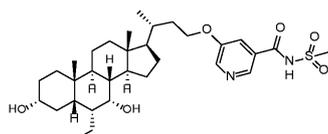
			(m, 13H), 1,08-0,96 (m, 4H), 0,93-0,76 (m, 11H), 0,69 (s, 3H).
--	--	--	---

Путь 8



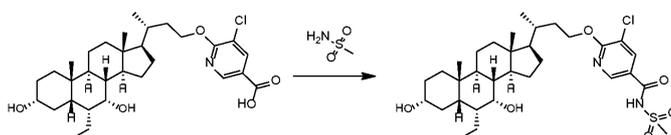
35

Пример 35



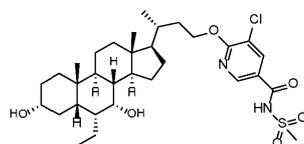
Пример 35 синтезировали с применением примера 11 в качестве исходного вещества и для процедуры обращались к синтезу примера 27. Выход реакции составлял 17,4%. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,95-8,70 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 4,41-4,27 (m, 2H), 3,67 (br s, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,33-3,32 (m, 1H), 2,02-1,16 (m, 25H), 1,08 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 0,94-0,88 (m, 6H), 0,74 (s, 3H).

Путь 9



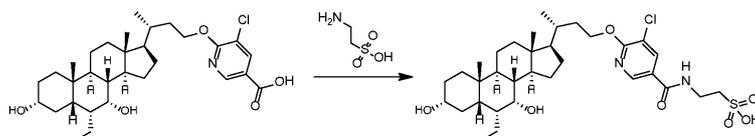
36

Пример 36



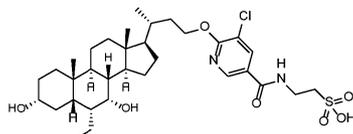
Пример 36 синтезировали с применением примера 23 в качестве исходного вещества и для процедуры обращались к синтезу примера 27. Выход реакции составлял 17,5%. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,60 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,18 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 4,56-4,33 (m, 2H), 3,69 (br s, 1H), 3,45 (s, 3H), 1,96-1,15 (m, 25H), 1,01 (d, $J=6,5$ Гц, 3H), 0,89-0,81 (m, 6H), 0,66 (s, 3H).

Путь 10



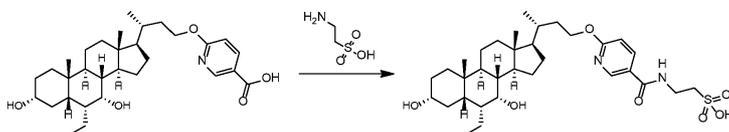
37

Пример 37



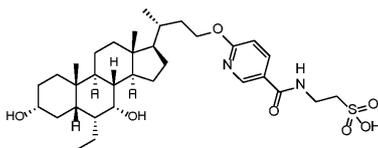
Пример 37 синтезировали с применением примера 23 в качестве исходного вещества и для процедуры обращались к синтезу примера 27. Выход реакции составлял 60,8%. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,55 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,17 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 4,57-4,38 (m, 2H), 3,87-3,75 (m, 2H), 3,66 (br s, 1H), 3,32-3,20 (m, 1H), 3,11 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,06-1,23 (m, 25H), 1,06 (br d, $J=6,5$ Гц, 3H), 0,96-0,86 (m, 6H), 0,71 (s, 3H).

Путь 11



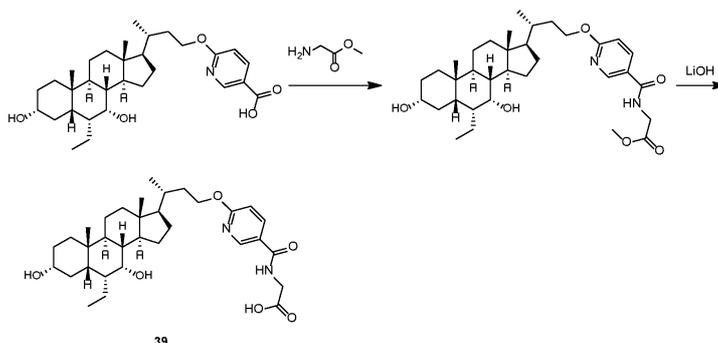
38

Пример 38

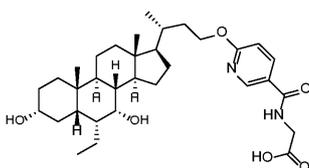


Пример 38 синтезировали с применением примера 22 в качестве исходного вещества и для процедуры обращались к синтезу примера 27. Выход реакции составлял 53%. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,63-8,62 (m, 1H), 8,09-8,06 (m, 1H), 6,84-6,82 (m, 1H), 4,39-4,28 (m, 2H), 3,82-3,74 (m, 3H), 3,40-3,30 (m, 1H), 3,12-3,08 (m, 2H), 1,99-1,20 (m, 25H), 1,06 (d, $J=6,5$ Гц, 3H), 0,94-0,90 (m, 6H), 0,73 (s, 3H).

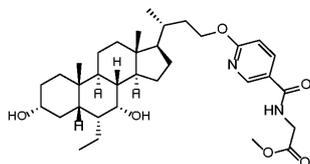
Путь 12



Пример 39

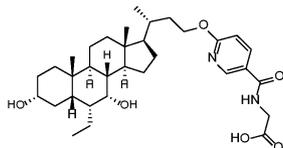


Пример 12A



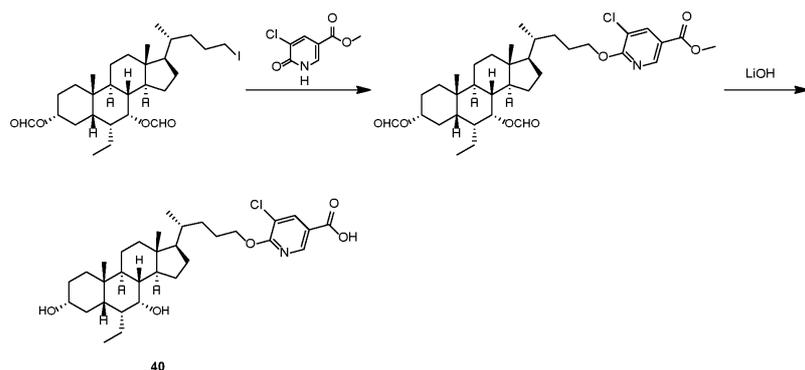
Обеспечивали протекание реакции гидрохлорида глицина (14 мг, 112 мкмоль) с раствором триэтиламина (20,0 мкл, 146 мкмоль) в этилацетате (5 мл) при 20°C в течение 0,5 ч. К системе добавляли пример 22 (50 мг, 97 мкмоль) и 2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолин (36 мг, 146 мкмоль). Обеспечивали протекание реакции в реакционной системе при 65°C в течение 10 ч. К системе добавляли воду (5 мл) и водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (15 мл \times 2). Органические фазы объединяли и последовательно промывали с помощью 0,5 н. водного раствора гидроксида натрия (15 мл), воды (15 мл), 0,5 н. хлористоводородной кислоты (15 мл) и воды (15 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Неочищенный продукт выделяли и очищали посредством препаративного выделения (TFA) с получением таким образом примера 12A (25 мг, 43,9%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,66-8,65 (m, 1H), 8,08-8,05 (m, 1H), 6,81-6,67 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,42-4,24 (m, 2H), 4,35-4,24 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,72-3,71 (m, 1H), 3,46-3,44 (m, 1H), 1,99-1,20 (m, 25H), 1,03 (d, $J=6,5$ Гц, 3H), 0,92-0,88 (m, 6H), 0,68 (s, 3H).

Пример 39

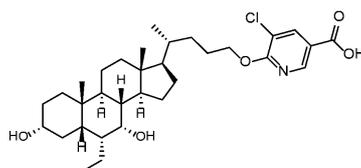


К раствору примера 12A (25,0 мг, 42,7 мкмоль) в тетрагидрофуране (3 мл), метаноле (1 мл) и воде (2 мл) добавляли гидроксид лития (8,9 мг, 213,7 мкмоль). Обеспечивали протекание реакции в реакционной системе при 30°C в течение 4 ч. Систему доводили до значения pH 5 с помощью хлористоводородной кислоты (1 M) и водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл \times 2). Органические слои объединяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток выделяли с помощью препаративной TLC с получением таким образом примера 39 (24 мг, 98%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,66-8,65 (m, 1H), 8,11-8,02 (m, 1H), 6,84-6,82 (m, 1H), 4,48-4,29 (m, 2H), 4,09-

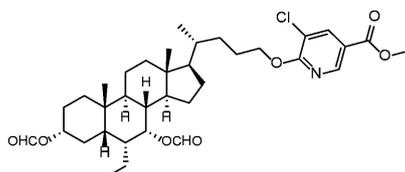
4,08 (m, 3H), 3,66-3,65 (m, 1H), 1,99-1,20 (m, 25H), 1,06 (d, $J=6,5$ Гц, 3H), 0,92-0,88 (m, 6H), 0,72 (s, 3H).
Путь 13



Пример 40

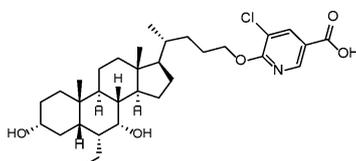


Пример 13А



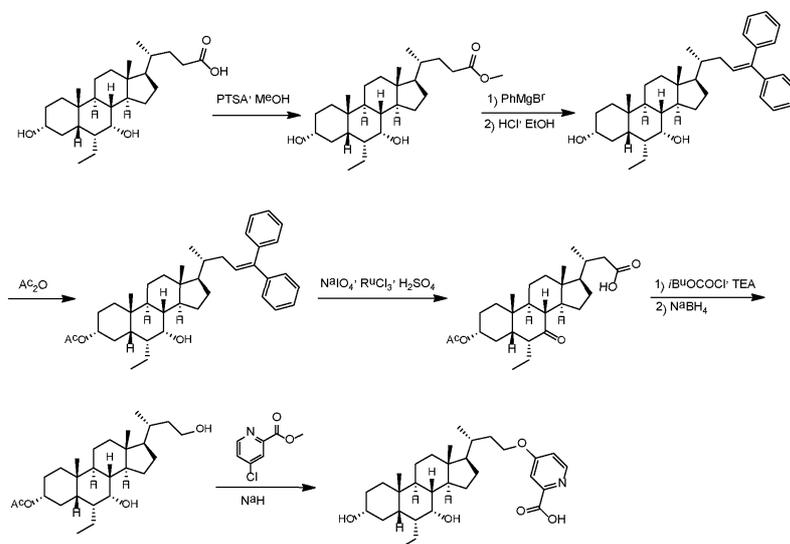
В качестве исходного вещества применяли пример 2В, при этом для процедуры примера 13А обращались к синтезу примера 6А. Выход реакции составлял 16,3%. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,69 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,21 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 5,20 (br s, 1H), 4,72 (br s, 1H), 4,46-4,36 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,06-1,66 (m, 15H), 1,31-1,04 (m, 10H), 0,97-0,81 (m, 9H), 0,67 (s, 3H).

Пример 40



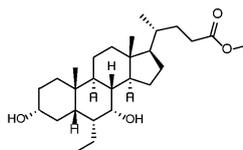
Для процедуры примера 40 обращались к синтезу примера 22. Выход реакции составлял 96,4%. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,74 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,29 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 4,51 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,72 (br s, 1H), 3,43-3,39 (m, 1H), 2,11-1,23 (m, 27H), 1,07 (d, $J=6,5$ Гц, 3H), 1,00-0,93 (m, 6H), 0,77 (s, 3H).

Путь 14



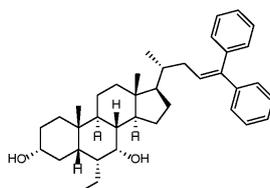
41

Пример 14А



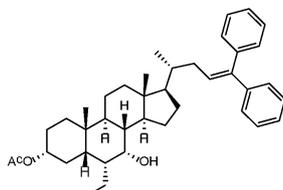
К раствору эталонного примера 1 (40,0 г, 95,1 ммоль) в метаноле (500 мл) добавляли *p*-толуолсульфовую кислоту (4,0 г, 21,0 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в реакционной системе при 70°C в течение 3 ч. Растворитель выпаривали до сухого состояния и систему разбавляли с помощью дихлорметана (500 мл). Органическую фазу последовательно промывали с помощью насыщенного водного раствора карбоната натрия (3×100 мл), водного раствора (100 мл) и насыщенного солевого раствора (100 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Пример 14А (41 г, выход 100%) получали без очистки и его можно непосредственно применять на следующей стадии.

Пример 14В



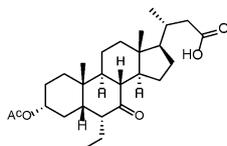
Пример 14А (41 г, 95,1 ммоль) растворяли в безводном растворе тетрагидрофурана (300 мл) и нагревали до 50°C в атмосфере азота и медленно добавляли по каплям раствор метилмагнийбромида (800 мл, 1М) в тетрагидрофуране. После завершения добавления по каплям реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. После завершения реакции добавляли циклогексан (25 мл) и фильтровали. Остаток на фильтре растворяли в смешанном растворе 3 н. водной хлористоводородной кислоты (800 мл) и дихлорметана (200 мл). Указанное перемешивали в течение еще 30 мин. После завершения реакции органическую фазу отделяли от водной фазы. Водную фазу дополнительно экстрагировали с помощью дихлорметана (2×200 мл). Органические фазы объединяли и последовательно промывали с помощью воды (100 мл) и насыщенного солевого раствора (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Пример 14В (51 г, выход 100%) получали без очистки и его можно непосредственно применять на следующей стадии.

Пример 14С



Уксусный ангидрид (9,9 мл, 105,1 ммоль), пиридин (1,6 мл, 19,8 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (0,8 г, 6,6 ммоль) добавляли к раствору примера 14В (51 г, 95,1 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (300 мл). Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции указанное разбавляли с помощью водного раствора (100 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью дихлорметана (3×150 мл). Органические фазы объединяли и промывали с помощью насыщенного солевого раствора (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Пример 14С (55 г, выход 100%) получали без очистки и его можно непосредственно применять на следующей стадии. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,66 (3H, s, CH₃-18); 0,77 (3H, s, CH₃-26); 1,00 (3H, d, CH₃-21); 1,20 (3H, s, CH₃-19); 1,96 (3H, s, AcO), 2,18-2,31 (1H, m, CH-22); 3,70 (1H, m, CH-7); 4,55 (1H, m, CH-3); 6,11 (1H, dd, J₁=6,2 Гц, J₂=8,3 Гц; CH-23); 7,14-7,36 (10H, m, Ph).

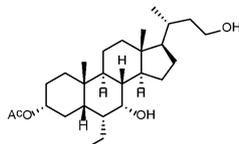
Пример 14Д



Перйодат натрия (13,2 г, 61,9 ммоль) растворяли в воде (13 мл) и 2 н. водном растворе серной кислоты (1,7 мл). После перемешивания в течение 15 мин реакционный раствор охлаждали до 0°C и добавляли к нему трихлорид рутения (71,3 мг, 0,4 ммоль). Реакционный раствор непрерывно перемешивали до тех пор, пока его цвет не стал ярко-желтым. К реакционному раствору добавляли этилацетат (27 мл) и

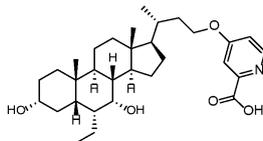
ацетонитрил (20 мл) и указанное перемешивали в течение еще 5 мин. Пример 14С (4 г, 6,9 ммоль) добавляли к вышеуказанному реакционному раствору при 0°C и после завершения реакции его фильтровали. Фильтрат выливали в воду и экстрагировали с помощью этилацетата (3×100 мл). Органические фазы объединяли и промывали с помощью насыщенного раствора тиосульфата натрия (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат выпаривали до сухого состояния и затем выделяли посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением таким образом примера 14D (2,7 г, выход 89%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,71 (3H, s, CH₃-18); 0,86-1,07 (9H, m, CH₃-19, CH₃-21, C-24); 2,03 (3H, s, AcO); 4,48-4,61 (1H, m, CH-3).

Пример 14E



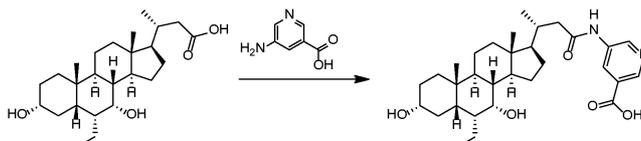
К раствору примера 14D (1 г, 2,2 ммоль) и изобутилхлорформиата (3,5 мл, 2,7 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли триэтиламин (6,7 мл, 3,4 ммоль) и реакцию завершали через 1 ч. Реакционный раствор фильтровали и к фильтрату порциями добавляли борогидрид натрия (847 мг, 22,4 ммоль) при 0°C. После завершения реакции добавляли воду (3 мл) с гашением реакции и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 2 ч с последующим подкислением с помощью 3 н. разведенной водной хлористоводородной кислоты и экстрагировали с помощью этилацетата (3×15 мл). Органические фазы объединяли и промывали с помощью насыщенного солевого раствора (15 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. После выпаривания фильтрата до сухого состояния получали пример 14E (800 мг, выход 85%) путем разделения посредством колоночной хроматографии на силикагеле. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,67 (3H, s, CH₃-18); 0,86-0,97 (9H, m, CH₃-19, CH₃-21, CH₃-24); 2,03 (3H, s, AcO); 3,72 (3H, m, (2H, m, CH-7, CH-23); 4,48-4,61 (1H, m, CH-3).

Пример 41



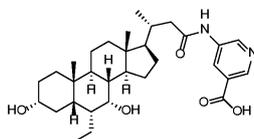
Гидрид натрия (18,4 мг, 460,1 мкмоль, 60%) добавляли к раствору примера 14E (100 мг, 230,1 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) при 0°C. Через полчаса раствор метил-4-хлорпиколината (78,9 мг, 460,1 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) медленно добавляли по каплям при 0°C. После завершения добавления по каплям реакционную систему медленно нагревали до комнатной температуры и обеспечивали протекание реакции в течение 12 ч. Добавляли воду (10 мл) и реакционную систему доводили до значения pH 6 с помощью хлористоводородной кислоты (1 М) и экстрагировали с помощью дихлорметана (10 мл×3). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. 10%-ный раствор гидроксида натрия (объемное отношение метанола к воде составляло 1:1) (50 мг, 1,3 ммоль, 0,5 мл) добавляли к раствору остатка в метаноле (1 мл) и обеспечивали протекание реакции в реакционной системе при 70°C в течение 2 ч. Растворитель выпаривали до сухого состояния. Систему доводили до значения pH 1-2 с помощью разведенной хлористоводородной кислоты (1 М) и экстрагировали с помощью смеси дихлорметан:метанол=10:1 (10 мл×3). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной хроматографии с получением таким образом примера 41 (5 мг, выход 4%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,67 (br d, J=6,5 Гц, 1H), 7,99 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,69 (br d, J=6,5 Гц, 1H), 4,50 (br d, J=6,5 Гц, 2H), 3,78-3,59 (m, 1H), 3,32-3,30 (m, 1H), 2,18-1,17 (m, 25H), 1,10 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0,95-0,89 (m, 6H), 0,76 (s, 3H).

Путь 15



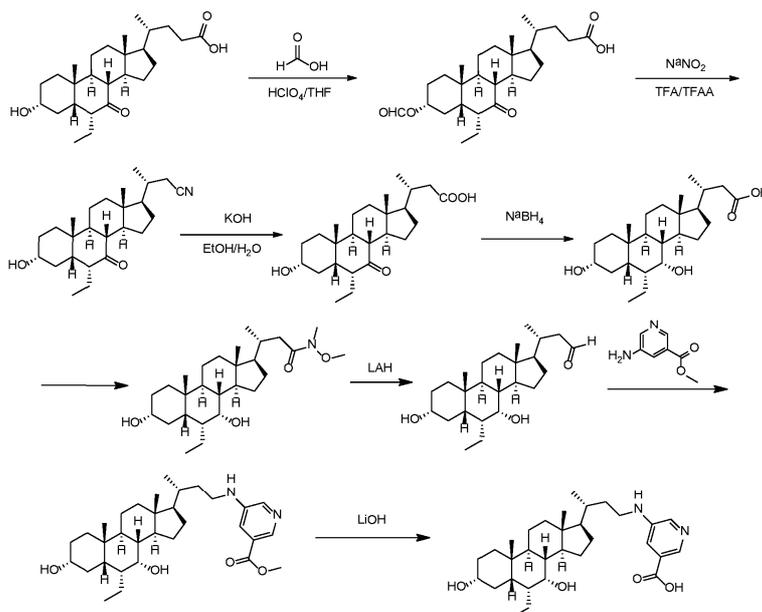
42

Пример 42



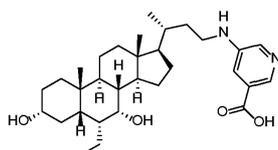
К раствору примера 16D (100,0 мг, 245,9 мкмоль) и 5-аминопиридин-3-карбоновой кислоты (50,0 мг, 295 мкмоль) в DMF (5 мл) добавляли 1,3-дициклогексилкарбодиимид (101,5 мг, 492 мкмоль) и 4-диметиламинопиридин (1,5 мг, 12,3 мкмоль). Обеспечивали протекание реакции в реакционной системе при 30°C в течение 16 ч. К системе добавляли раствор гидроксида лития (10,3 мг, 246 мкмоль) в воде (2,0 мл). Обеспечивали протекание реакции в реакционной системе при 30°C в течение 2 ч. Систему доводили до значения pH 4 с помощью хлористоводородной кислоты (1M) и водную фазу экстрагировали с помощью смеси дихлорметан/метанол (10:1) (20 мл×3). Органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток выделяли и очищали посредством препаративного выделения (HCl) с получением таким образом примера 42 (20 мг, 15,4%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,14-9,13 (m, 1H), 8,90-8,89 (m, 1H), 8,71-8,70 (m, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,40-3,30 (m, 1H), 2,64-2,61 (m, 1H), 2,15-2,06 (m, 2H), 1,99-1,20 (m, 25H), 1,07 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0,95-0,91 (m, 6H), 0,78 (s, 3H).

Путь 16

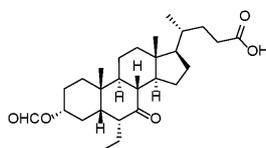


43

Пример 43

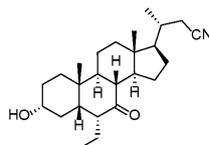


Пример 16A



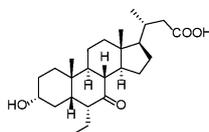
Эталонный пример 1F (10,0 г, 23,9 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (60,0 мл). К нему добавляли перхлорную кислоту (240,0 мг, 2,4 ммоль, 144,6 мкл) (приблизительно 10 капель). Муравьиную кислоту (40,3 г, 874,7 ммоль, 33,0 мл) добавляли по каплям в течение получаса при 30°C и реакционный раствор перемешивали при 50°C в течение 11,5 ч. Растворитель удаляли посредством концентрирования. Воду (35,0 мл) добавляли к реакционному раствору, который экстрагировали с помощью этилацетата (30,0 мл×3). Органический слой промывали с помощью воды (10,0 мл×2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением таким образом неочищенного продукта. Неочищенный продукт выделяли посредством колоночной хроматографии с получением таким образом примера 16A (7,0 г, 15,7 ммоль, выход 65,6%, белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,01 (s, 1H), 4,86-4,73 (m, 1H), 2,82-2,67 (m, 1H), 2,47-2,35 (m, 2H), 2,33-2,16 (m, 2H), 2,05-1,93 (m, 2H), 1,89 (d, J=13,1 Гц, 2H), 1,82 (dd, J=5,5, 16,8 Гц, 2H), 1,75 (dd, J=6,5, 14,1 Гц, 3H), 1,71 (br. s., 1H), 1,58-1,30 (m, 7H), 1,26 (s, 3H), 1,23-1,02 (m, 4H), 0,95 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0,83 (t, J=7,4 Гц, 3H), 0,68 (s, 3H).

Пример 16B



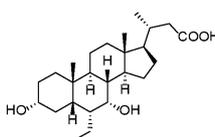
Пример 16А (5,8 г, 13,0 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (40,0 мл) и трифторуксусном ангидриде (20,5 г, 97,4 ммоль) при 0°C. После растворения твердого вещества порциями добавляли нитрит натрия (2,7 г, 39,0 ммоль), который перемешивали при 0°C в течение 1 ч, нагревали до 40°C и перемешивали в течение еще 1 ч. Реакционный раствор охлаждали до 30°C и нейтрализовали с помощью 0,5 моль водного раствора гидроксида натрия (рН 7-8) при 0°C. Реакционный раствор экстрагировали с помощью этилацетата (40 мл×3) и органический слой промывали с помощью воды (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт выделяли с помощью хроматографической колонки (силикагель) с получением таким образом примера 16В (3,5 г, 8,5 ммоль, выход 93,0%, бледно-желтое масло). ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,59-3,47 (m, 1H), 2,69 (q, J=6,2 Гц, 1H), 2,42-2,31 (m, 2H), 2,29-2,15 (m, 2H), 2,01-1,88 (m, 2H), 1,86-1,68 (m, 7H), 1,61-1,45 (m, 6H), 1,26 (t, J=7,2 Гц, 5H), 1,19-1,12 (m, 5H), 1,02-0,91 (m, 1H), 0,80 (t, J=7,4 Гц, 3H), 0,71-0,64 (m, 3H).

Пример 16С



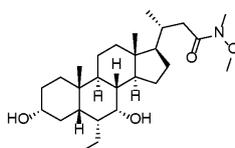
Пример 16В (3,5 г, 8,5 ммоль) растворяли в метаноле (100,0 мл). К нему добавляли водный раствор гидроксида калия (70,0 г, 1,3 моль, растворенный в 100,0 мл воды) и реакционный раствор перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Часть растворителя удаляли посредством концентрирования и его экстрагировали с помощью дихлорметана (30 мл×3). Водную фазу подкисляли с помощью 1 моль хлористоводородной кислоты (рН 3-4) и экстрагировали с помощью этилацетата (30 мл×3). Органический слой промывали с помощью воды (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением таким образом неочищенного продукта. Пример 16С (3,2 г, 7,9 ммоль, выход 93,5%, желтое масло) получали без очистки. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,65-3,50 (m, 1H), 2,71 (d, J=5,8 Гц, 1H), 2,48 (dd, J=2,6, 14,9 Гц, 1H), 2,43-2,31 (m, 2H), 2,22-2,15 (m, 1H), 2,07-1,98 (m, 2H), 1,95-1,86 (m, 3H), 1,82-1,70 (m, 6H), 1,53-1,46 (m, 3H), 1,19-1,10 (m, 6H), 1,02 (d, J=6,3 Гц, 3H), 0,86 (d, J=10,3 Гц, 5H), 0,69 (s, 3H).

Пример 16D



К водному раствору гидроксида натрия (949,2 мг, 23,7 ммоль, растворенный в 10,00 мл воды) добавляли пример 16С (3,2 г, 7,9 ммоль). Реакционный раствор нагревали до 80°C и порциями добавляли борогидрид натрия (1,8 г, 47,5 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Добавляли по каплям метанол (6 мл) и его концентрировали с удалением части растворителя. Реакционный раствор подкисляли с помощью 1 моль хлористоводородной кислоты (рН 5-6), экстрагировали с помощью этилацетата (40 мл×3). Органический слой промывали с помощью воды (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Пример 16D (3,1 г, 7,6 ммоль, выход 96,4%, белое твердое вещество) получали без выделения неочищенного продукта. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,70 (br. s., 1H), 3,46-3,36 (m, 1H), 2,52-2,39 (m, 1H), 2,02-1,88 (m, 3H), 1,85-1,77 (m, 4H), 1,71-1,59 (m, 3H), 1,53-1,44 (m, 4H), 1,41-1,37 (m, 1H), 1,36-1,27 (m, 4H), 1,24-1,13 (m, 4H), 1,04 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0,92-0,88 (m, 6H), 0,73-0,69 (m, 3H).

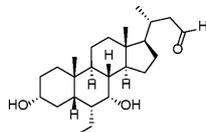
Пример 16E



К раствору примера 16D (100 мг, 245,8 мкмоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли триэтиламин (49,8 мг, 491,9 ммоль, 68,2 мкл) и гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (24,0 мг, 245,9 мкмоль) в атмосфере азота. Затем после перемешивания при 25°C в течение 30 мин добавляли тетрафторборат O-бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметилурия (98,7 мг, 307,4 мкмоль) и перемешивали в течение еще 11,5 ч.

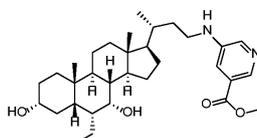
Реакционный раствор выливали в холодную воду (30 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (40 мл×3). Органический слой промывали с помощью воды (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Пример 16Е (90 мг, выход 91,4%, белое твердое вещество) получали без выделения неочищенного продукта. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,76 (s, 3H), 3,70 (br. s., 1H), 3,46-3,36 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,43-2,39 (m, 1H), 2,24-2,18 (m, 1H), 2,00-1,97 (m, 41H), 1,03-0,88 (m, 10H), 0,73 (s, 3H).

Пример 16F



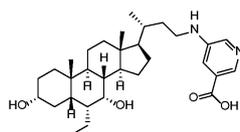
К раствору литийалюминийгидрида (6,3 мг, 168,9 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли пример 16Е (50 мг, 111,2 мкмоль) при -78°C и перемешивали при -78°C в течение 2 ч. После завершения реакции добавляли воду (0,006 мл) и реакционный раствор фильтровали. Осадок на фильтре высушивали в сушильной печи с получением примера 16F (50 мг, 100%, белое твердое вещество). ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,76 (s., 1H), 3,70 (br. s., 1H), 3,46-3,36 (m, 1H), 2,43-2,39 (m, 1H), 2,24-2,18 (m, 1H), 2,00-1,97 (m, 41H), 1,03-0,88 (m, 10H), 0,73 (s, 3H).

Пример 16G



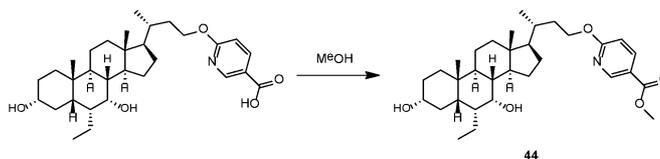
К раствору примера 16F (150,0 мг, 0,3 ммоль) и метил-5-аминопиридин-3-карбоксилата (64,0 мг, 0,4 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (57 мкл, 0,8 ммоль) и триацетоксиборогидрид натрия (146,0 мг, 0,7 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в реакционной системе при 20°C в течение 16 ч. К реакционной системе добавляли этилацетат (30 мл). Систему промывали с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия (20 мл×2) и насыщенного солевого раствора (20 мл×1). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением таким образом неочищенного продукта. Неочищенный продукт выделяли посредством препаративного выделения (TFA) с получением примера 16G (60,0 мг, 29,7%). ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,44-8,43 (m, 1H), 8,43-8,42 (m, 1H), 7,92-7,91 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,72-3,71 (m, 1H), 3,49-3,48 (m, 1H), 3,28-3,13 (m, 2H), 1,99-1,20 (m, 25H), 1,01 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0,95-0,87 (m, 6H), 0,67 (s, 3H).

Пример 43

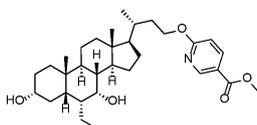


К раствору примера 16G (60,0 мг, 113,9 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл), метаноле (1 мл) и воде (2 мл) добавляли гидроксид лития (60,0 мг, 1,43 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в реакционной системе при 40°C в течение 1 ч. Систему доводили до значения pH 4 с помощью хлористоводородной кислоты (1M) и водную фазу экстрагировали с помощью смеси дихлорметан/метанол (10:1) (20 мл×3). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток выделяли и очищали посредством препаративного выделения (HCl) с получением примера 43 (40 мг, 68%). ¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,30-8,29 (m, 1H), 8,03-8,02 (m, 1H), 7,59-7,58 (m, 1H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,40-3,30 (m, 1H), 3,12-3,07 (m, 2H), 1,99-1,20 (m, 25H), 1,05 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0,95-0,87 (m, 6H), 0,72 (s, 3H).

Путь 17

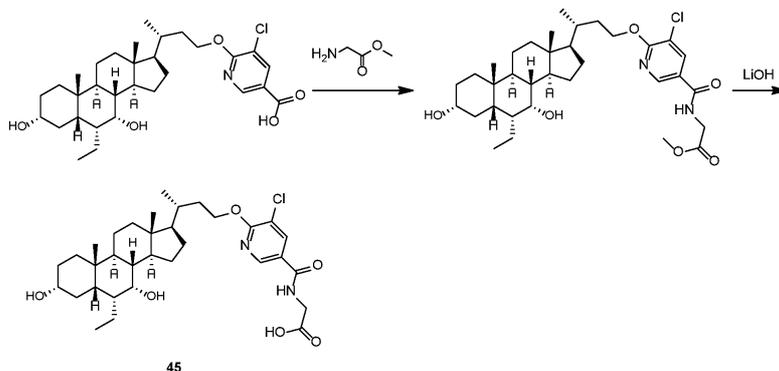


Пример 44

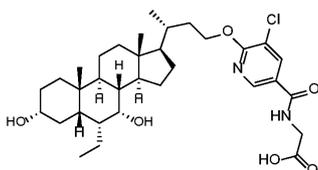


Концентрированную серную кислоту (368,0 мг, 3,8 ммоль) добавляли к раствору примера 22 (50,0 мг, 97,3 мкмоль) в метаноле (5 мл). Обеспечивали протекание реакции в реакционной системе при 70°C в течение 12 ч. К системе добавляли воду (5 мл). Систему доводили до значения pH 7 с помощью гидроксида натрия (1 М) и экстрагировали с помощью дихлорметана (10 мл×3). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной хроматографии с получением таким образом указанного в заголовке соединения 44 (15 мг, выход 29,2%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,76 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,18 (dd, J=2,5, 8,8 Гц, 1H), 6,82 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,49-4,28 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,65 (br s, 1H), 3,28 (br s, 1H), 2,03-1,15 (m, 25H), 1,04 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0,93-0,86 (m, 6H), 0,71 (s, 3H).

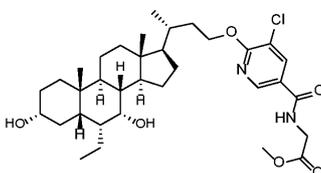
Путь 18



Пример 45

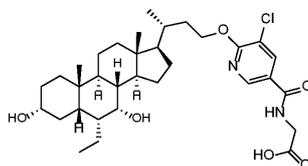


Пример 18A



Пример 18A синтезировали с применением примера 23 в качестве исходного вещества и для процедуры обращались к синтезу примера 12A. Выход реакции составлял 79,7%. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,48 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,08 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,55 (t, J=4,8 Гц, 1H), 4,57-4,38 (m, 2H), 4,24 (d, J=5,0 Гц, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,71 (s, 1H), 3,46-3,36 (m, 1H), 2,05-1,12 (m, 33H), 1,06-0,84 (m, 14H), 0,68 (s, 3H).

Пример 45



Для процедуры примера 45 обращались к синтезу примера 39. Выход реакции составлял 56,8%. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,80-8,72 (m, 1H), 8,48 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,10 (d, J=2,0 Гц, 1H), 4,50-4,33 (m, 2H), 3,99 (d, J=4,5 Гц, 2H), 3,56 (s, 1H), 1,98-1,03 (m, 31H), 1,01-0,87 (m, 5H), 0,84-0,74 (m, 10H), 0,62 (s, 3H).

Пример 1. Оценка in vitro.

Биохимический эксперимент в отношении FXR.

Цель эксперимента.

Активационный эффект соединения в отношении реакции связывания с FXR определяли с помощью AlphaScreen.

Экспериментальные материалы.

1. Белок: белок FXR человека, меченный глутатион-S-трансферазой (Invitrogen).
2. Коактиватор: коактиватор стероидных рецепторов, меченный биотином (Anaspec).
3. Реагент для выявления: набор для выявления AlphaScreen (PerkinElmer).

Экспериментальный способ.

1. Разбавление соединений. Соединение, подлежащее тестированию, получали в виде 40 мкМ раствора в DMSO и затем 3-кратно разбавляли до 10 точек концентрации. Эталонное соединение получали в виде 400 мкМ раствора в DMSO и затем 1,5-кратно разбавляли до 10 точек концентрации. Разведенный раствор в DMSO добавляли в лунки 384-луночного планшета в объеме 150 нл на лунку.

2. Белок FXR человека, меченный глутатион-S-трансферазой, и коактиватор стероидных рецепторов, меченный биотином, составляли в виде смешанного раствора с концентрациями 0,4 и 30 нМ соответственно, добавляли в лунки 384-луночного планшета в объеме 15 мкл на лунку и инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре.

4. Смешанный раствор акцепторных гранул в наборе для выявления AlphaScreen разбавляли 125-кратно и добавляли в лунки 384-луночного планшета в объеме 7,5 мкл на лунку. Операцию во время экспериментального процесса защищали от света. Инкубирование проводили в течение 1 ч при комнатной температуре.

5. Смешанный раствор донорных гранул в наборе для выявления AlphaScreen разбавляли 125-кратно и добавляли в лунки 384-луночного планшета в объеме 7,5 мкл на лунку. Операцию во время экспериментального процесса защищали от света. Инкубирование проводили в течение 1 ч при комнатной температуре.

6. Тест в отношении EC₅₀. Envision применяли при длине волны возбуждения 680 нм со считыванием сигнала поглощения при 520-620 нм.

7. Аналитические данные. Данные анализировали посредством применения Prism 5.0 и рассчитывали значения EC₅₀ активационных эффектов соединений. Затем отношение наибольшего значения сигнала соединения к значению эталонного соединения применяли с получением процентного значения эффективности активации соединением.

Клеточный эксперимент в отношении FXR.

Цель эксперимента.

Влияние соединения на клеточную функциональную активность определяли посредством методики с применением репортерного гена β-лактамазы.

Экспериментальные материалы.

1. Клеточная линия: FXR HEK 293T DA.

2. Среда для культивирования клеток: среда DMEM, дополненная 10%-ной сывороткой и смесью пенициллин/стрептомицин (1×).

3. Реагент для выявления: набор для выявления репортерных генов GeneBLAzer®(Invitrogen).

Экспериментальный способ.

1. Разбавление соединений. Соединение, подлежащее тестированию, получали в виде 100 мкМ раствора в DMSO и затем соединение 3-кратно разбавляли до 10 точек концентрации. Эталонное соединение получали в виде 100 мкМ раствора в DMSO и затем 1,3-кратно разбавляли до 10 точек концентрации. Разведенный раствор в DMSO добавляли в лунки 384-луночного планшета в объеме 200 нл на лунку.

2. Инокуляция клеток. Клетки FXR HEK 293T DA восстанавливали, ресуспендировали в среде для культивирования, разбавляли до плотности 5×10⁴ клеток/мл и добавляли в лунки 384-луночного планшета в объеме 40 мкл на лунку.

3. 384-луночный микропланшет инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение 16 ч.

4. 6 мкл 1 мМ субстрата LiveBLAzer™-FRET B/G (CCF4-AM) смешивали с 60 мкл раствора В и 934 мкл раствора С и добавляли в лунки 384-луночного планшета в объеме 8 мкл на лунку.

5. 384-луночный микропланшет инкубировали в темноте в течение 2 ч при комнатной температуре.

6. Тест в отношении EC₅₀. Envision применяли при длине волны возбуждения 409 нм со считыванием сигналов поглощения при 460 и 530 нм.

7. Аналитические данные. Данные анализировали посредством применения Prism 5.0 и рассчитывали значения EC₅₀, демонстрирующие активационные эффекты соединений. Затем отношение наибольшего значения сигнала соединения к значению эталонного соединения (хенодезоксихолевая кислота, CDCA) применяли с получением процентного значения эффективности активации соединением.

Таблица 1

Результаты тестирования EC₅₀ для биохимического эксперимента и клеточного эксперимента

Тестируемые образцы (Указанное в заголовке)	Ферментативная активность FXR		Клеточная активность FXR	
	EC ₅₀ (мкМ)	Эффективность	EC ₅₀ (мкМ)	Эффективность
соединение)				
Хенодезоксихолевая кислота, CDCA	12,14	100%	10,22	100%
Пример 1	0,9	320%	17,9	134%
Пример 2	1,46	114%		
Пример 3	2,62	106%		
Пример 4	0,72	334%	1,87	131%
Пример 5	0,09	134%	0,57	190%
Пример 6	0,36	375%	5,16	132%
Пример 7	0,03	360%	0,06	140%
Пример 8	0,11	264%		
Пример 9	0,16	407%	0,14	130%
Пример 10	0,06	188%	0,2	138%
Пример 11	0,03	241%	0,1	132%
Пример 12	0,07	240%		
Пример 13	0,39	270%		
Пример 14	0,73	195%		
Пример 16	0,31	247%		
Пример 17	0,60	313%	2,50	131%
Пример 18	0,07	187%		
Пример 19	0,15	251%	0,37	143%
Пример 20	0,06	287%		
Пример 22	0,006	249%		
Пример 23	0,0025	248%	0,003	150%
Пример 24	0,0025	138%		
Пример 25	0,011	233%		
Пример 26	0,13	280%		
Пример 27	0,006	212%		
Пример 28	0,007	219%		
Пример 29	0,012	190%		
Пример 30	0,056	150%		
Пример 31	0,027	204%		
Пример 32	0,650	140%		
Пример 33	0,141	194%		
Пример 34	0,093	191%		
Пример 38	0,02	210%		
Пример 39	0,02	205%		
Пример 40	0,045	197%		
Пример 41	0,08	127%		
Пример 42	1,43	121%		
Пример 43	0,37	193%		
Пример 44	0,330	140%		

Вывод.

Агонистический эффект соединения по настоящему изобретению в отношении рецептора FXR является значимым и агонистический эффект в отношении рецептора FXR на клеточном уровне также является значимым.

Экспериментальный пример 2. Исследование *in vivo*.

Фармакокинетика у мышей, которым вводили одно соединение.

12 самцов мышей (C57BL/6J) произвольным образом разделяли на две группы, т.е. 6 мышей в каждой группе. Первая группа представляла собой группу внутривенного введения, предусматривающая введение дозы 2 мг/кг, 2 мл/кг путем инъекции через хвостовую вену (среда-носитель представляла собой 10%-ный водный раствор HPBCD, и если растворимость лекарственного средства не была удовлетворительной, добавляли соразстворитель); вторая группа представляла собой группу перорального введения, предусматривающая внутрижелудочное введение дозы 10 мг/кг, 10 мл/кг (среда-носитель представляла собой 0,5% водного раствора НРМС). Образцы плазмы крови (с применением К₂-EDTA в качестве антикоагулянта) отбирали через 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 ч после введения в группе внутривенного введения; и образцы плазмы крови отбирали через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 ч после введения в группе перорального введения. Для 6 животных в каждой группе образцы крови собирали для 3 животных в один момент времени. Первую партию из 3 животных поочередно отбирали со второй партией из 3 животных. Анализ образцов плазмы крови выполняли с применением LC-MS/MS. Полученные в результате концентрации в плазме крови представляли в виде графика зависимости от времени и параметры PK рассчитывали с применением Phoenix WinNonlin 6.3.

Таблица 2

Соединение		INT-747	Пример 11	Пример 22	Пример 23
Доза (мг/кг)		10	10	10	10
Параметры	C макс.	1013	1433	936	1777
	PK в плазме крови	(нМ)			
	Tмакс. (ч.)	0,3	2	0,5	0,5
	AUC (нМ.ч.)	993	5173	2337	1109
	F%	13%	-	34%	20%

Вывод.

Как показано на табл. 2, после перорального введения при той же дозе пиковая концентрация и лекарственное воздействие соединения 11 были выше, чем таковые для контрольного соединения INT-747. После перорального введения при той же дозе пиковая концентрация соединения 22 была близка к концентрации контрольного соединения INT-747 и лекарственное воздействие соединения 22 было выше, чем таковое для контрольного соединения INT-747. После перорального введения при той же дозе пиковая концентрация соединения 23 была выше, чем концентрация контрольного соединения INT-747 и лекарственное воздействие соединения 23 также было выше, чем таковое для контрольного соединения INT-747.

Эксперимент с определением соотношения уровней в печени и крови у мышей с применением касетного дозирования 6 самцов мышей (C57BL/6J) группировали в группу перорального введения. В составе содержалось 5 видов разработанных лекарственных средств и внутрижелудочное введение проводили при дозе 2 мг/кг/соединение (среда-носитель представляла собой 0,5%-ный водный раствор НРМС). Пять соединений сначала и соответственно растворяли в среде-носителе и подвергали воздействию ультразвука или вращали с образованием 1 мг/мл раствора (чистый раствор или суспензия) соответственно; и затем растворы пяти соединений смешивали в равных объемах (1:1:1:1:1, об.:об.:об.:об.:об.) в стеклянном сосуде. После внутрижелудочного перорального введения образцы плазмы крови и ткани печени собирали у 3 животных через 0,5 ч после введения; соответствующие образцы собирали у других 3 животных через 3 ч после введения. После сбора ткань печени гомогенизировали с применением ледяного буфера для гомогенизации (метанол: 15 мМ буфер PBS (pH 7,4)=1:2, об.:об.) на основе соотношения вес печени:объем буфера для гомогенизации=1:3. Образцы плазмы крови и ткани печени анализировали с применением разработанного заранее анализа по методу пять в одном LC-MS/MS. Получали концентрации в плазме крови и в гомогенате ткани печени и отношения концентраций в ткани печени к концентрациям в плазме крови рассчитывали с применением Excel.

Таблица 3

Соединение		INT-747	Пример 22	Пример 26
Доза (мг/кг)		2	2	2
Параметры PK	Концентрация в печени (нМ) 0,5 ч./3 ч.	711/625	1959/701	3904/358
	Концентрация в плазме крови (нМ) 0,5 ч./3 ч.	151/63	83/45	387/18
	Отношение концентрации в печени к концентрации в плазме крови 0,5 ч./3 ч.	5/10	24/16	10/20

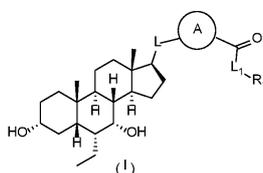
Примечание: ND указывает "не определено".

Вывод.

Как показано в табл. 3, после перорального введения соединения по настоящему изобретению при такой же дозе концентрации лекарственного средства на основе примера 22 в печени через 0,5 и 3 ч были выше, чем таковые для контрольного соединения, и отношения концентраций в печени/в крови также были выше, чем таковые для контрольного соединения через 0,5 и 3 ч. Концентрация лекарственного средства для примера 26 в печени через 0,5 ч была выше, чем таковая для контрольного соединения, и отношения концентраций в печени/крови для примера 26 были выше, чем таковые для контрольного соединения через 0,5 и 3 ч.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



где

кольцо А выбрано из 5-12-членного арила, 5-12-членного гетероарила, содержащего от 1 до 2 гетероатомов, 5-6-членного неароматического гетероцикла, содержащего от 1 до 2 гетероатомов, или 5-6-членного циклоалкила, и при этом указанное кольцо А необязательно замещено 1, 2 или 3 R_a или 1, 2 или 3 оксогруппами, и при этом указанный гетероатом выбран из N, O или S;

L выбран из C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкилтио, C₁₋₄алкиламино, C₁₋₄алкил-C(=O)NH-, C₂₋₄алкенила или C₁₋₃алкил-O-C₁₋₃алкила, и при этом указанный L необязательно замещен 1, 2 или 3 R_b;

L₁ выбран из O, N(R_d), N(R_d)S(=O)₂ или N(R_d)S(=O);

R₁ выбран из H, C₁₋₆алкила, C₁₋₆гетероалкила, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из серы, кислорода и/или азота, 5-6-членного арила, 4-6-членного гетероарила, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из серы, кислорода и/или азота, C₃₋₆циклоалкила или 3-6-членного гетероциклоалкила, содержащего один или более гетероатомов, выбранных из серы, кислорода и/или азота, и при этом указанные C₁₋₆алкил, C₁₋₆гетероалкил, 5-6-членный арил, 4-6-членный гетероарил, C₃₋₆циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_c или 1, 2 или 3 оксогруппами;

каждый из R_a, R_b, R_c и R_d независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, NO₂, NH₂, COOH, S(=O)₂OH, C₁₋₃алкиламино, N,N-ди(C₁₋₃алкил)амино, C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкилокси или C₁₋₃алкилтио, и при этом указанные C₁₋₃алкиламино, N,N-ди(C₁₋₃алкил)амино, C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкилокси или C₁₋₃алкилтио необязательно замещены 1, 2 или 3 R';

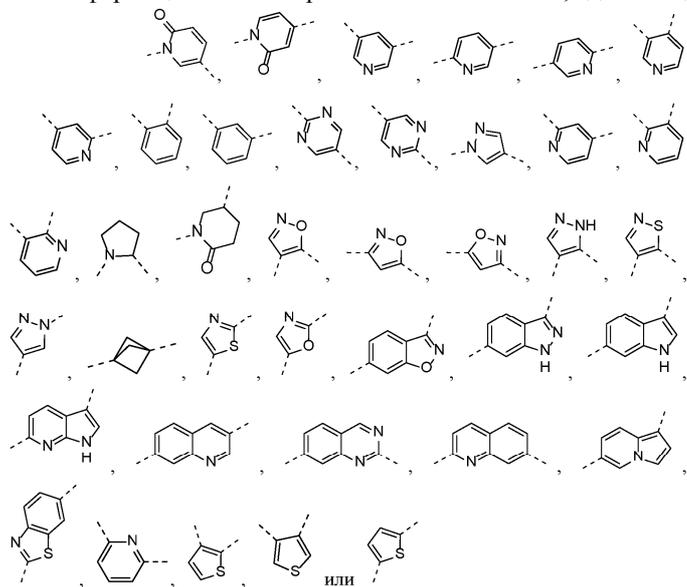
R' выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH₂, NO₂, CN, COOH, Me, Et, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₃O, CH₃S, NH(CH₃) или N(CH₃)₂;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где каждый из R_a, R_b, R_c и R_d независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, COOH, S(=O)₂OH, Me, CF₃, CHF₂, CH₂F, Et, OMe, NH(CH₃) или N(CH₃)₂.

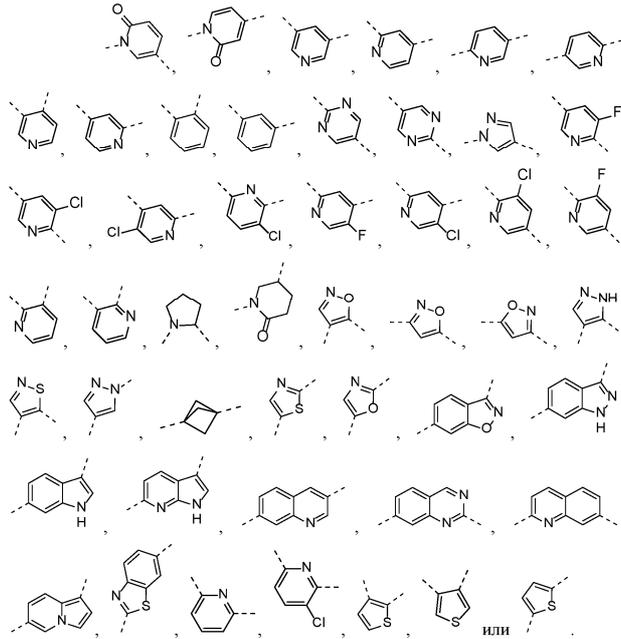
3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1 или 2, где кольцо А выбрано из фенила, пиридила, пиридин-2(1H)-онила, пиримидила, пиразолила, имидазолила, оксазолила, тиазолила, тиенила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, изоксазолила, изотиазолила, бицикло[1.1.1]пентила, бензоксазолила, бензо[d]изоксазолила, индазолила, индолила, хинолинила, изохинолинила, хиназолинила, 1H-пирроло[2,3-B]пиридила, индолизинила, бензотиазолила или бензотиенила, и при этом указанное кольцо А необязательно замещено 1, 2 или 3 R_a.

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.3, где кольцо А выбрано из

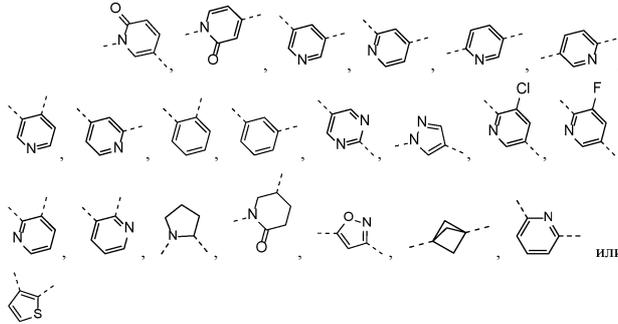


и при этом указанное кольцо А необязательно замещено 1, 2 или 3 R_a.

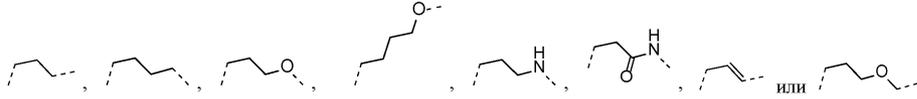
5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.4, где кольцо А выбрано из



6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.5, где кольцо А выбрано из

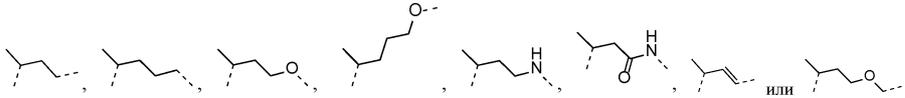


7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где L выбран из

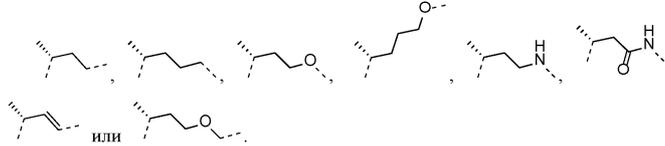


и при этом указанный L необязательно замещен 1, 2 или 3 R_b.

8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где L выбран из



9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.8, где L выбран из



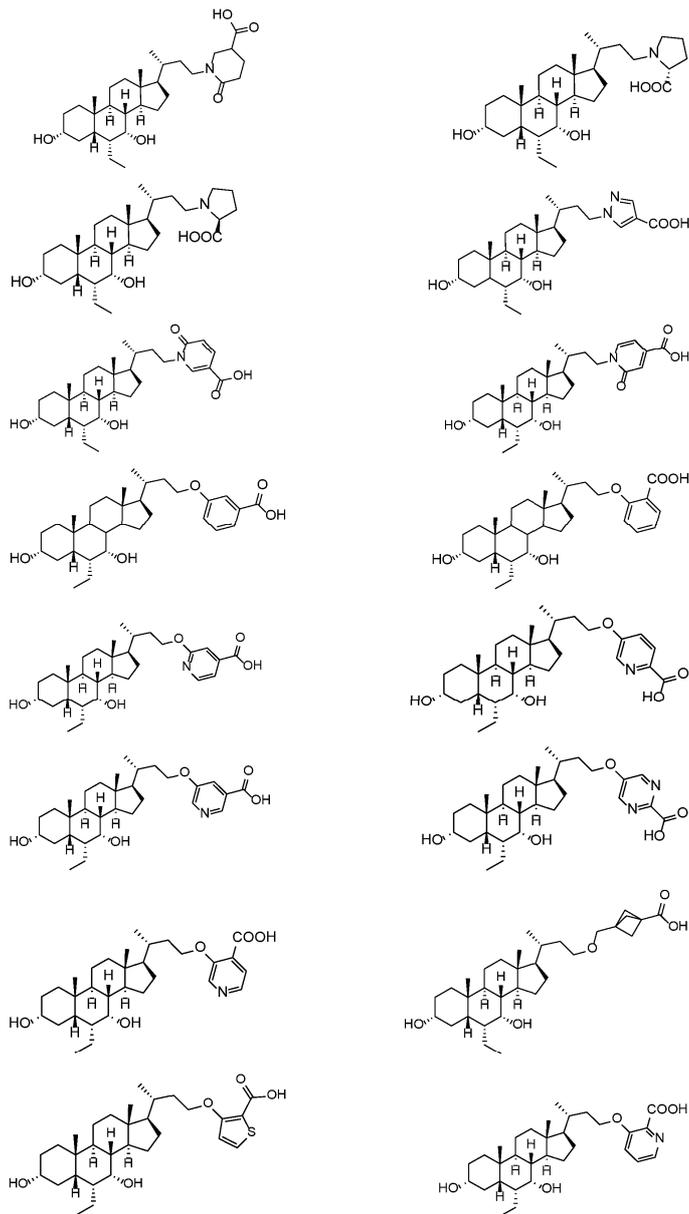
10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1 или 2, где L₁ выбран из O, NH, NHS(=O)₂ или NHS(=O).

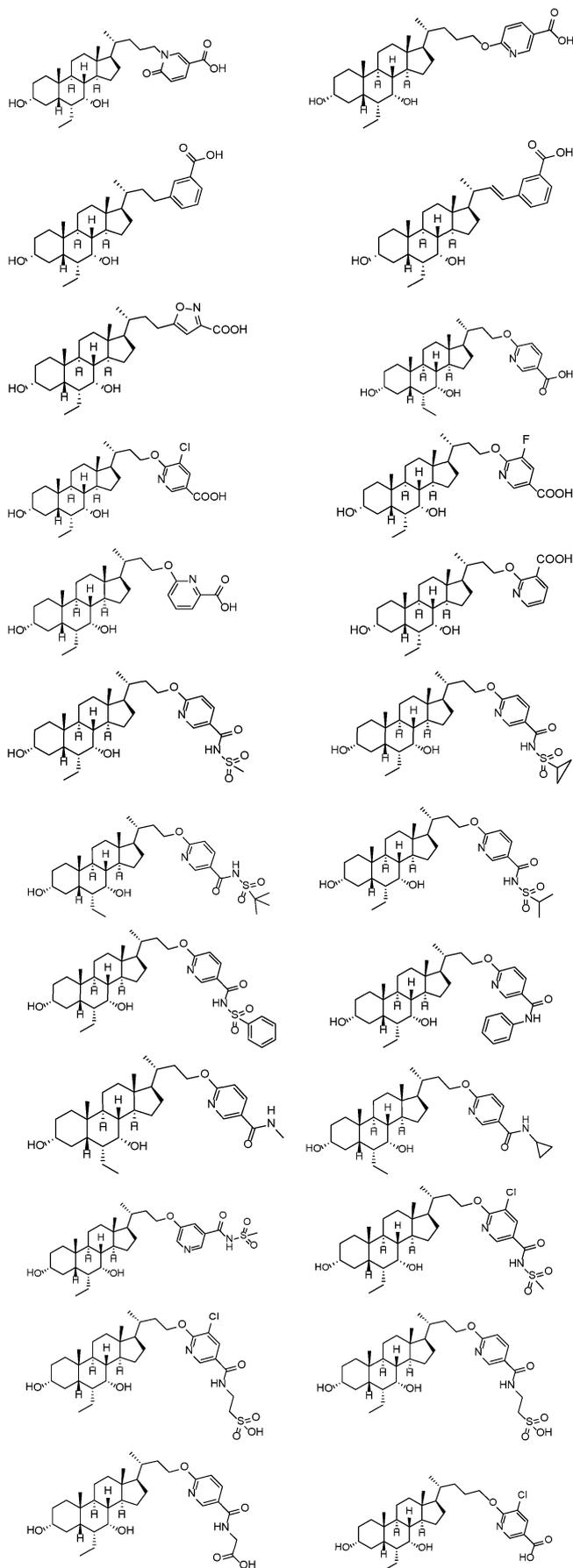
11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1 или 2, где R₁ выбран из H, C₁-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, фенила, пиридила, пиридазинила, пиразинила, имидазолила, пиразолила, тиазолила, изотиазолила, оксазолила, изоксазолила или тиенила, и при этом указанные C₁-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, фенил, пиридил, пиридазинил, пиразинил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил или тиенил необязательно замещены 1, 2 или 3 R_c, и при этом указанный R_c является таким, как определено выше.

12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.11, где R₁ выбран из H, Me,

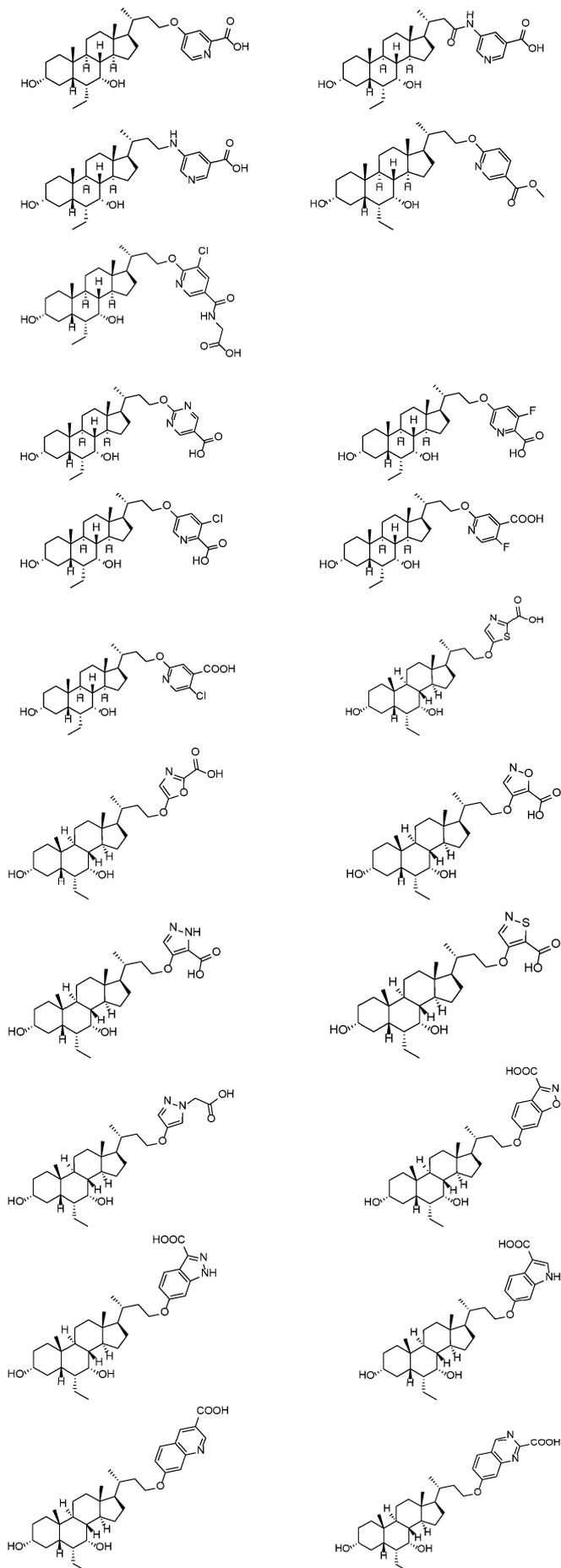


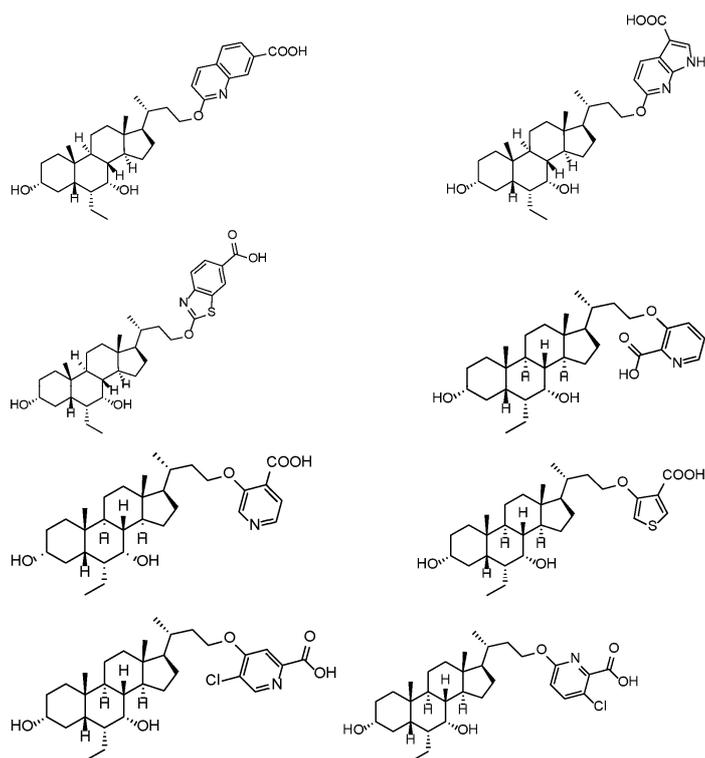
13. Соединение по п.1, где соединение выбрано из





038580





14. Фармацевтическая композиция для лечения заболеваний, связанных с фарнезоидным X-рецептором, содержащая терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-13 и фармацевтически приемлемый носитель.

15. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-13 для получения лекарственного средства для лечения заболеваний, связанных с фарнезоидным X-рецептором.

16. Применение по п.15, где заболевания выбраны из фиброзных заболеваний, хронического заболевания печени, заболеваний, связанных с высоким уровнем холестерина, заболеваний, связанных с высоким уровнем триглицеридов, или сердечно-сосудистых заболеваний.

17. Применение по п.15 или 16, где заболевания выбраны из неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), холестатической гепатопатии, инфекции, вызванной вирусом гепатита С, алкогольной болезни печени, фиброза печени, первичного склерозирующего холангита (PSC), камня в желчном пузыре, билиарной атрезии, симптома нижних отделов мочевыводящих путей и доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ВРН), камней в мочеточнике, ожирения, диабета 2 типа, атеросклероза, нарушения функции печени, обусловленного гиперхолестеринемией или гиперлипидемией.

18. Применение по п.15 или 16, где заболевания выбраны из неалкогольного стеатогепатита (NASH), первичного билиарного цирроза (PBC) или атеросклероза.

