

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 040704

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.07.19

(21) Номер заявки
201992051

(22) Дата подачи заявки
2018.03.14

(51) Int. Cl. C07D 417/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(54) АГОНИСТЫ ФАРНЕЗОИДНОГО X-РЕЦЕПТОРА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 62/471,511; 62/471,525; 62/471,517;
62/563,488; 62/563,502

(32) 2017.03.15; 2017.03.15; 2017.03.15;
2017.09.26; 2017.09.26

(33) US

(43) 2020.03.20

(86) PCT/US2018/022513

(87) WO 2018/170182 2018.09.20

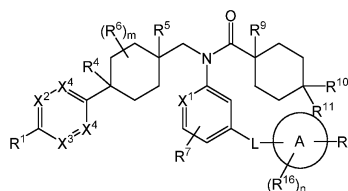
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МЕТАКРАЙН, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Смит Николас Д., Говек Стивен П.,
Нагасава Джонни И., Дуглас
Каренса Л., Лай Андилий Г. (US)

(74) Представитель:
Строкова О.В., Глухарёва А.О., Лыу
Т.Н., Угрюмов В.М., Христофоров
А.А., Гизатуллина Е.М., Гизатуллин
Ш.Ф., Костюшенкова М.Ю., Лебедев
В.В., Парамонова К.В. (RU)

(56) WO-A1-2015138969
WO-A2-2004046162
WO-A2-2004045511
WO-A1-2017018751
WO-A1-2017049173

(57) В изобретении описаны соединения формулы (I), которые являются агонистами фарнезоидного X-рецептора, их фармацевтические композиции и применение таких соединений для лечения заболевания или состояния печени или желудочно-кишечного заболевания или состояния у млекопитающего.



Формула (I)

B1

040704

040704

B1

Ссылка

По настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на патент США № 62/471511, поданной 15 марта 2017 г.; предварительной заявкой на патент США № 62/471517, поданной 15 марта 2017 г.; предварительной заявкой на патент США № 62/471525, поданной 15 марта 2017 г.; предварительной заявкой на патент США № 62/563488, поданной 26 сентября 2017 г., и предварительной заявкой на патент США № 62/535502, поданной 26 сентября 2017 г.; каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники настоящего изобретения

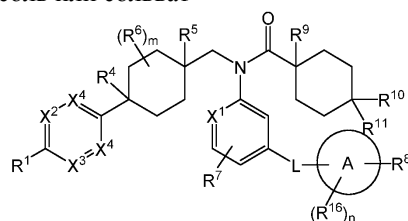
В настоящем документе описаны соединения, которые являются агонистами фарнезоидного X-рецептора, способы получения таких соединений, содержащие такие соединения фармацевтические композиции и лекарственные средства и способы применения таких соединений для лечения состояний, заболеваний или нарушений, связанных с активностью фарнезоидного X-рецептора.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Фарнезоидный X-рецептор (FXR) представляет собой ядерный рецептор, высоко экспрессируемый в печени, кишечнике, почках, надпочечниках и жировой ткани. FXR регулирует широкий спектр целевых генов, участвующих в контроле синтеза и транспорта желчных кислот, липидного обмена и гомеостаза глюкозы. Агонизм FXR представляет собой способ лечения многих метаболических нарушений, заболеваний или состояний печени, воспалительных состояний, желудочно-кишечных заболеваний или связанных с пролиферацией клеток заболеваний.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Согласно одному аспекту в настоящем документе описаны агонисты фарнезоидного X-рецептора и их применения. Согласно одному аспекту в настоящем документе описано соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват



Формула (I)

где кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил, который представляет собой оксазолил, тиазолил, пиразолил или изотиазолил;

или кольцо А представляет собой 6-членный гетероарил, который представляет собой пиридинил или пиримидинил;

X¹ представляет собой СН или N;

R¹ представляет собой H, D, галоген, -CN, -OH, -N(R¹⁵)₂, C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄дейтероалкил, C₁-C₄дейтероалкокси, C₁-C₄фторалкил или C₁-C₄фторалкокси;

X² представляет собой CR² или N;

R² представляет собой H, D, галоген, -CN, -OH, -N(R¹⁵)₂, C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄дейтероалкил, C₁-C₄дейтероалкокси, C₁-C₄фторалкил или C₁-C₄фторалкокси;

или R¹ и R² взяты вместе с промежуточными атомами с образованием конденсированного 5-членного кольца с 2 атомами N, где указанное кольцо является необязательно замещенным 2 заместителями, выбранными из фтора и метила;

X³ представляет собой CR³ или N;

R³ представляет собой H, D, галоген, -CN, -OH, -N(R¹⁵)₂, C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄дейтероалкил, C₁-C₄дейтероалкокси, C₁-C₄фторалкил или C₁-C₄фторалкокси;

каждый X⁴ независимо представляет собой СН или N;

R⁴ представляет собой H;

R⁵ представляет собой H;

или R⁴ и R⁵ взяты вместе с образованием мостика, который представляет собой -CH₂CH₂-;

каждый R⁶ независимо представляет собой H, D, F, -OH или -CH₃;

m представляет собой 0;

R⁷ представляет собой H;

L отсутствует или представляет собой -Y²-L¹-;

Y² представляет собой -C≡C-;

L¹ отсутствует;

R⁸ представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆фторалкил или незамещенный C₃-C₆циклоалкил;

R⁹ представляет собой H;

R¹⁰ представляет собой -CO₂H, -C(=O)OR¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -OC(=O)OR¹⁴, -NR¹⁵S(=O)₂R¹⁴,

$-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$ или $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$;

или R^{10} представляет собой $-\text{L}^2-\text{L}^3-\text{L}^4-\text{R}^{13}$;

L^2 отсутствует или представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкилен;

L^3 отсутствует или представляет собой $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{NR}^{15}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}-$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(=\text{O})-$ или $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{15}-$;

L^4 представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкилен;

R^{13} представляет собой H , $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{NR}^{15}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$, $-\text{SR}^{12}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, незамещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный C_1-C_6 алкокси, C_3-C_6 циклоалкил, который необязательно замещен метокси или диметиламином; фенил, который необязательно замещен метоксис; тетразолил или 5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил;

R^{11} представляет собой H или $-\text{CH}_3$; или

R^9 и R^{11} взяты вместе с образованием мостика, который представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; каждый R^{12} независимо представляет собой H , C_1-C_4 алкил, гидроксикарбонилметил, метоксикарбонилметил, 2-аминоэтил, 2-метоксиэтил, 2-(диметиламином)этил, 3-гидроксипропил, 2-гидроксипропил, 1-гидроксипропан-2-ил, 1,3-дигидроксипропан-2-ил, 2,3-дигидроксипропил, 2-гидрокси-2-метилпропил, 3-(диметиламином)пропил, 4-(диметиламином)бутил, 2-гидрокси-2-метилбутил, 2-гидрокси-3-метилбутил, 3-гидроксипропан-2-ил, 2-гидрокси-2,3-диметилбутил, 5-(диметиламином)пентил, метилсульфонил, метилкарбонил, циклопропил, оксетанил, азетидинил, который необязательно замещен метилом или трет-бутоксикарбонилметилом; пиперидинил, который необязательно замещен метилом; 1Н-имидазол-2-илметил, 1Н-пиразол-4-илметил или 2-((N-метил-N-трет-бутоксикарбонил)амино)этил;

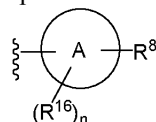
R^{14} представляет собой C_1-C_4 алкил; циклогексил, который необязательно замещен гидроксис, 2-(метиламином)этилом или гидроксикарбонилметоксис; циклобутил, который необязательно замещен метоксис или диметиламином; азетидинил, который необязательно замещен $-\text{CN}$, метилом, этилом, изопропилом, трет-бутилом, этинилом, гидроксис, метоксис, этоксис, пропоксис, изопропоксис, метилтиометил, метилсульфонил, гидроксикарбонил, метоксикарбонил, гидроксиметил, метоксиметил, гидроксикарбонилметил, метоксикарбонилметил, 2-гидроксиэтоксис, 2-метоксиэтоксис, 2-гидроксипропан-2-илом, амином, метиламином, диметиламином, диметиламиноаметилом, метилсульфинилом, метилсульфинилметилом, метилсульфонилметилом, трет-бутоксикарбониламином, трет-бутоксикарбонил-(N-метил)амином, оксетанилом, 4-гидроксиазетидин-1-илом; оксетанил; морфолинил, который необязательно замещен 1-2 метиламином; тиоморфолинил; тиоморфолинил-1-оксид; тиоморфолинил-1,1-диоксид; или пиперазинил, который необязательно замещен метилом, этилом или изопропилом;

R^{15} представляет собой H или незамещенный C_1-C_6 алкил;

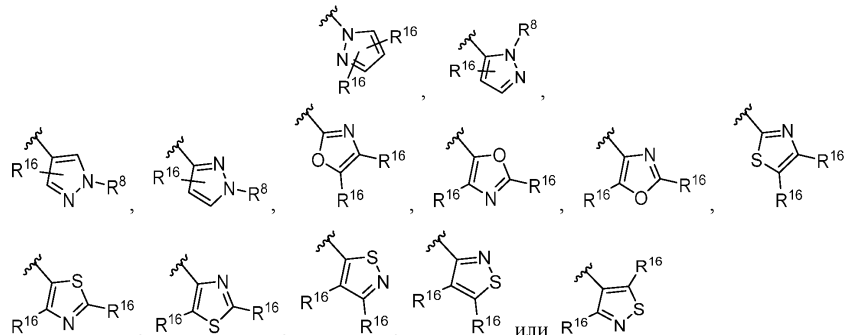
R^{16} представляет собой $-\text{N}(\text{R}^{15})_2$ или C_1-C_4 алкоксис

n представляет собой 0, 1 или 2.

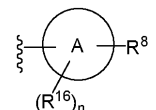
В одном варианте осуществления кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил, который представляет собой тиазолил, оксазолил или пиразолил. В другом варианте осуществления



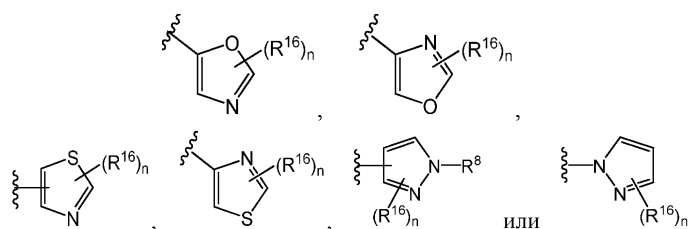
представляет собой



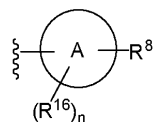
В одном варианте осуществления



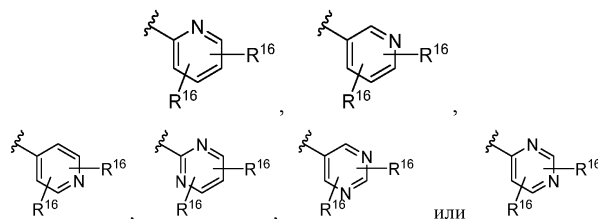
представляет собой



В одном варианте осуществления

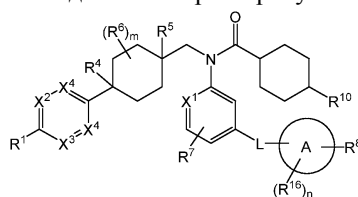


представляет собой



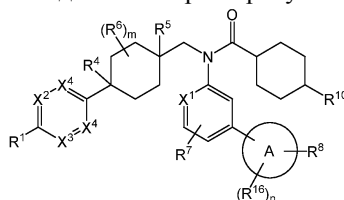
В одном варианте осуществления L отсутствует. В одном варианте осуществления L представляет собой $-C\equiv C-$. В одном варианте осуществления R^{11} представляет собой H или R^9 и R^{11} взяты вместе с образованием мостика, который представляет собой $-CH_2CH_2-$.

В одном варианте осуществления соединение характеризуется структурой формулы (II)



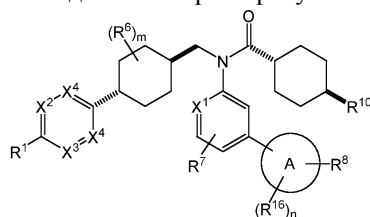
Формула (II).

В одном варианте осуществления соединение характеризуется структурой формулы (III)



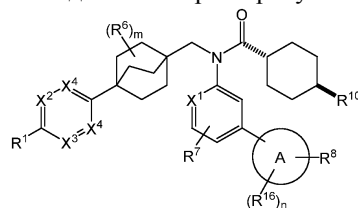
Формула (III).

В одном варианте осуществления соединение характеризуется структурой формулы (IV)



Формула (IV).

В одном варианте осуществления соединение характеризуется структурой формулы (V)



Формула (V).

В одном варианте осуществления R^{10} представляет собой $-CO_2H$, $-C(=O)OR^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-C(=O)N(R^{12})_2$, $-NR^{15}C(=O)OR^{14}$ или $-OC(=O)N(R^{12})_2$; или R^{10} представляет собой $-L^2-L^3-L^4-R^{13}$;

L^2 отсутствует или представляет собой $-CH_2-$;

L^3 отсутствует или представляет собой $-O-$, $-NH-$, $-C(=O)NH-$, $-NHC(=O)-$ или $-NHC(=O)O-$;

L^4 представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ или $-CH_2CH_2CH_2-$.

В одном варианте осуществления R^{13} представляет собой H , $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CO_2H$, $-C(=O)NHCH_3$, $-OC(=O)NHCH_3$, циклобутил, который необязательно замещен метокси или диметиламином, фенил, который необязательно замещен метокси, или тетразолил.

В одном варианте осуществления X^2 представляет собой CR^2 ;

X^3 представляет собой CR^3 или N ;

каждый X^4 представляет собой CH или каждый X^4 представляет собой N ; или один X^4 представляет собой N , а другой X^4 представляет собой CH .

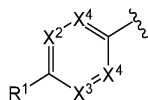
В одном варианте осуществления R^1 представляет собой H , D , F , Cl , $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CD_3$, $-OCD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$ или $-OCH_2CF_3$; R^2 представляет собой H , D , F , Cl , $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CD_3$, $-OCD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$ или $-OCH_2CF_3$; R^3 представляет собой H , D , F , Cl , $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CD_3$, $-OCD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$ или $-OCF_3$.

В одном варианте осуществления R^1 представляет собой $-OH$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CD_3$, $-OCD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$ или $-OCH_2CF_3$;

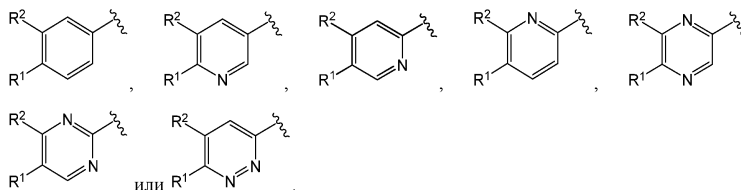
R^2 представляет собой H , D , F , Cl , $-CH_3$, $-CD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$ или $-CF_3$;

R^3 представляет собой H .

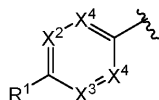
В одном варианте осуществления



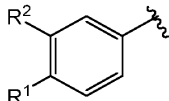
представляет собой



В одном варианте осуществления



представляет собой



В одном варианте осуществления R^8 представляет собой H , $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CHFCH_3$, $-CH_2CH_2F$, незамещенный циклопропил или незамещенный циклобутил.

В одном варианте осуществления, каждый R^{16} независимо представляет собой представляет собой $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ или $-OCH(CH_3)_2$.

В одном варианте осуществления n представляет собой 0 .

В настоящем документе рассматривается любая комбинация групп, описанных выше для различных переменных. На протяжении всего описания группы и их заместители выбираются специалистом в настоящей области техники для обеспечения стабильных фрагментов и соединений.

Согласно одному аспекту в настоящем документе предложены индивидуальные соединения согласно настоящему изобретению.

Согласно одному аспекту в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Согласно другому аспекту в настоящем документе предложено применение описанного в настоящем документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли в терапевтически эффективном количестве для лечения заболевания или состояния печени или желудочно-кишечного заболевания или состояния у млекопитающего.

Согласно одному варианту осуществления заболевание или состояние печени или желудочно-кишечное заболевание или состояние представляет собой первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, холестаза, неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), ожирение печени (стеатоз), цирроз, алкогольный гепатит, внутрипеченочный

холестаз, внепеченочный холестаз, вирус гепатита С (HCV), болезнь Вильсона, вирус гепатита В (HBV), ассоциированный с HIV стеатогепатит и цирроз печени, хронический вирусный гепатит, алкогольный стеатогепатит (ASH), билиарный цирроз печени, воспалительное заболевание кишечника, некротический энтероколит, гастрит, язвенный колит, болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника, гастроэнтерит, радиационно-индуцированный энтерит, псевдомембранозный колит, индуцированный химиотерапией энтерит, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (GERD), пептическую язву, неязвенную диспепсию (NUD), целиакию, кишечную глютенную болезнь, постоперационное воспаление, желудочный канцерогенез, болезнь трансплантат против хозяина или любую их комбинацию.

Другие объекты, особенности и преимущества описанных в настоящем документе соединений, способов и композиций станут очевидными из следующего подробного описания. Однако следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры, хотя и указывают на конкретные варианты осуществления, даны только в качестве иллюстрации, поскольку различные изменения и модификации в пределах сущности и объема настоящего раскрытия станут очевидными для специалистов в настоящей области техники из этого подробного описания.

Подробное описание настоящего изобретения

Фарнезоидный X рецептор ядерного гормона (также известный как FXR или подсемейство 1 ядерного рецептора, группа H, представитель 4 (NR1H4)) (OMIM: 603826) функционирует в качестве регулятора метаболизма желчных кислот. FXR представляет собой активируемый лигандом транскрипционный рецептор, экспрессируемый в различных тканях, включая в себя надпочечник, почку, желудок, двенадцатиперстную кишку, тощую кишку, подвздошную кишку, толстую кишку, желчный пузырь, печень, макрофаги и белую и бурю жировую ткань. FXR высоко экспрессируется в тканях, участвующих в метаболизме желчных кислот, таких как печень, кишечник и почки. Желчные кислоты функционируют как эндогенные лиганды для FXR, так что выделение желчных кислот в кишечнике и в организме вызывает FXR-направленные изменения в сетях экспрессии генов. Желчные кислоты являются основным продуктом окисления холестерина, а в некоторых случаях при секреции в кишечник являются регуляторами абсорбции холестерина. Стадия, ограничивающая скорость превращения холестерина в желчные кислоты, катализируется ферментом цитохрома р450 холестерин 7- α -гидроксилазой (CYP7A1) и происходит в печени. 12- α -гидроксилаза фермента цитохрома р450 (CYP8B1) опосредует выработку желчной кислоты и определяет относительные количества двух первичных желчных кислот, желчной кислоты и хенодезоксихолевой кислоты. Активация FXR может подавлять транскрипцию CYP7A1 и CYP8B1 путем повышения уровня экспрессии печеночного малого гетеродимерного партнера (SHP) (также известного как подсемейство 0 ядерных рецепторов, группа B, представитель 2 или NR0B2) и кишечной экспрессии фактора роста фибробластов 15 (FGF15) у мышей и фактора роста фибробластов 19 (FGF19) у человека. SFLP репрессирует гомолог рецепторов печени (LRH-1) и ядерный фактор гепатоцитов 4альфа (HNF4a), транскрипционные факторы, которые регулируют экспрессию генов CYP7A1 и CYP8B1. Репрессия CYP8B1 с помощью FXR может быть видоспецифичной, а активация FXR может в некоторых случаях увеличивать экспрессию CYP8B1 у людей (Sanyal et al PNAS, 2007, 104, 15665). В некоторых случаях FGF15/19, высвобождаемый из кишечника, затем активирует рецептор 4 фактора роста фибробластов в печени, что приводит к активации сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), который подавляет CYP7A1 и CYP8B1.

Согласно некоторым вариантам осуществления повышенное содержание желчных кислот было связано с инсулинорезистентностью. Например, инсулинорезистентность иногда приводит к снижению поглощения глюкозы из крови и увеличению производства глюкозы de novo в печени. В некоторых случаях было показано, что кишечная секвестрация желчных кислот улучшает резистентность к инсулину, стимулируя секрецию глюкагоноподобного пептида-1 (GLP1) из L-клеток кишечника. GLP-1 представляет собой инкретин, полученный из продукта транскрипции гена проглюкагона. Он высвобождается в ответ на потребление пищи и контролирует аппетит и желудочно-кишечную функцию и способствует секреции инсулина из поджелудочной железы. Биологически активные формы GLP-1 включают в себя GLP-1-(7-37) и GLP-1-(7-36)NH₂, которые возникают в результате селективного расщепления молекулы проглюкагона. В таких случаях активация FXR, приводящая к снижению производства желчных кислот, коррелирует с уменьшением резистентности к инсулину.

Согласно некоторым вариантам осуществления активация FXR также коррелирует с секрецией уложенного полипептида поджелудочной железы, такого как пептид YY (PYY или PYY3-36). В некоторых случаях пептид YY представляет собой пептид гормона кишечника, который модулирует активность нейронов в гипоталамусе и стволе мозга, участках головного мозга, участвующих в процессинге подкрепления. В некоторых случаях снижение содержания PYY коррелирует с повышением аппетита и увеличением массы.

В некоторых случаях активация FXR косвенно приводит к снижению содержания триглицеридов в плазме. Выведение триглицеридов из кровотока происходит из-за липопротеинлипазы (LPL). Активность LPL усиливается за счет индукции его активатора аполипопротеина СII, и репрессия его ингибитора аполипопротеина СIII в печени происходит после активации FXR.

В некоторых случаях активация FXR дополнительно модулирует расход энергии, такой как дифференцировка и функция адипоцитов. Жировая ткань содержит адипоциты или жировые клетки. В некоторых случаях адипоциты дополнительно дифференцируются в бурую жировую ткань (BAT) или белую жировую ткань (WAT). Функция BAT состоит в том, чтобы производить тепло тела, в то время как WAT функционирует как ткани, накапливающие жир.

В некоторых случаях FXR широко экспрессируется в кишечнике. Было показано, что в некоторых случаях активация FXR индуцирует экспрессию и секрецию FGF19 (или FGF15 у мыши) в кишечнике. FGF19 представляет собой гормон, который регулирует синтез желчных кислот, а также оказывает влияние на метаболизм глюкозы, липидный обмен и расход энергии. В некоторых случаях также наблюдалось, что FGF19 модулирует функцию и дифференцировку адипоцитов. Действительно, исследование показало, что введение FGF19 мышам, получавшим диету с высоким содержанием жиров, увеличивало расход энергии, дифференцировку и функцию модулированных адипоцитов, обращенное увеличение массы и улучшенную резистентность к инсулину (см. Fu et al., "Fibroblast growth factor 19 increases metabolic rate and reverses dietary and leptin-deficient diabetes." *Endocrinology* 145: 2594-2603 (2004)).

В некоторых случаях было также показано, что кишечная активность FXR участвует в уменьшении избыточного роста микробиома, например, во время кормления (Li et al., *Nat Commun* 4:2384, 2013). Например, исследование показало, что активация FXR коррелирует с повышенной экспрессией нескольких генов в подвздошной кишке, таких как Ang2, iNos и Il18, которые обладают противомикробным действием (Inagaki et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 3920-3925, 2006).

В некоторых случаях FXR участвует в барьерной функции и иммунной модуляции в кишечнике. FXR модулирует транскрипцию генов, участвующих в синтезе, транспорте и метаболизме желчных солей в печени и кишечнике, и, как было показано, в некоторых случаях приводит к улучшению воспаления кишечника и предотвращению транслокации бактерий в кишечный тракт (Gadaleta et al., *Gut*. 2011 Apr; 60(4): 463-72).

В некоторых случаях чрезмерное производство желчных кислот или неправильный транспорт и рециркуляция желчных кислот могут привести к диарее. FXR модулирует транскрипцию генов, участвующих в синтезе, транспорте и метаболизме желчных солей в печени и кишечнике, и в некоторых случаях может привести к улучшению диареи (Camilleri, *Gut Liver*. 2015 May; 9(3): 332-339).

Рецептор 1 желчной кислоты, связанный с белком G (также известный как GPCR2, GPCR19, рецептор мембранного типа для желчных кислот, или M-BAR, или TGR5), представляет собой рецептор клеточной поверхности для желчных кислот. После активации желчной кислотой TGR5 индуцирует выработку внутриклеточного цАМФ, который затем вызывает увеличение уровня трийодтиронина вследствие активации дейодиназы (DIO2) в BAT, что приводит к увеличению расхода энергии.

Следовательно, согласно некоторым вариантам осуществления регуляция метаболических процессов, таких как синтез желчных кислот, циркуляция желчных кислот, метаболизм глюкозы, липидный обмен или чувствительность к инсулину, модулируется активацией FXR. Кроме того, согласно некоторым вариантам осуществления нарушение регуляции метаболических процессов, таких как синтез желчных кислот, циркуляция желчных кислот, метаболизм глюкозы, липидный обмен или чувствительность к инсулину, приводит к метаболическим заболеваниям, таким как сахарный диабет или связанные с сахарным диабетом состояния или нарушения, алкогольное или неалкогольное заболевание или состояние печени, воспаление кишечника или клеточные пролиферативные нарушения.

Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты соединения, которые обладают активностью в качестве агонистов FXR. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе агонисты FXR структурно отличаются от желчных кислот, других синтетических лигандов FXR и других природных лигандов FXR.

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе также раскрыты способы лечения или профилактики метаболических нарушений, таких как сахарный диабет, ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия или резистентность к инсулину, путем введения терапевтически эффективного количества агониста FXR. В некоторых случаях соединения вводят в желудочно-кишечный тракт субъекта.

Согласно дополнительным вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты способы лечения или профилактики алкогольного или неалкогольного заболевания печени или состояний (например, холестаза, первичного билиарного цирроза, стеатоза, цирроза, алкогольного гепатита, неалкогольного стеатогепатита (NASH), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), первичного склерозирующего холангита (PSC) или повышенных ферментов печени) путем введения терапевтически эффективного количества агониста FXR нуждающемуся в этом субъекту (например, через желудочно-кишечный тракт). Согласно дополнительным вариантам осуществления раскрытые в настоящем документе способы лечения или профилактики холестаза, цирроза, первичного билиарного цирроза, неалкогольного стеатогепатита (NASH), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) или первичного склерозирующего холангита (PSC) путем введения терапевтически эффективного количества агониста FXR нуждающемуся в этом субъекту. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлены способы лечения или профилактики холестаза путем введения терапевтически эф-

фективного количества агониста FXR нуждающемуся в этом субъекту. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлены способы лечения или профилактики первичного билиарного цирроза путем введения терапевтически эффективного количества агониста FXR нуждающемуся в этом субъекту. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлены способы лечения или профилактики NASH путем введения терапевтически эффективного количества агониста FXR нуждающемуся в этом субъекту. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлены способы лечения или профилактики NAFLD путем введения терапевтически эффективного количества агониста FXR нуждающемуся в этом субъекту.

Согласно дополнительным вариантам осуществления в настоящем документе представлены способы лечения или профилактики воспаления в кишечнике и/или нарушения пролиферации клеток, такого как рак, путем введения терапевтически эффективного количества агониста FXR нуждающемуся в этом субъекту (например, через желудочно-кишечный тракт).

Согласно еще другим вариантам осуществления в настоящем документе представлены агонисты FXR, которые модулируют один или несколько белков или генов, связанных с метаболическим процессом, таким как синтез желчной кислоты, метаболизм глюкозы, метаболизм липидов или чувствительность к инсулину, такая как, например, повышение активности FGF19 (FGF15 у мыши), повышение секреции GLP-1 или повышение секреции PYY.

Метаболические нарушения

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты способы лечения метаболического нарушения у нуждающегося в этом субъекта. Также в настоящем документе описаны способы профилактики метаболического нарушения у нуждающегося в этом субъекта. В некоторых случаях эти способы предусматривают введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества одного или нескольких раскрытых в настоящем документе соединений. В некоторых случаях одно или несколько раскрытых в настоящем документе соединений абсорбируются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). В дополнительных случаях одно или несколько раскрытых соединений, абсорбированных в желудочно-кишечном тракте, активируют рецепторы FXR, тем самым подвергая лечению или профилактике нарушение метаболизма у субъекта.

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые соединения демонстрируют системное воздействие. В некоторых случаях раскрытые соединения характеризуются локальным воздействием в кишечнике, но ограниченным воздействием в печени или системно. Согласно некоторым вариантам осуществления локальное воздействие раскрытых соединений в кишечнике может быть продемонстрировано путем регуляции целевых генов FXR в кишечнике. Согласно некоторым вариантам осуществления целевые гены могут включать в себя: SHP, FGF19 (FGF15), IBABP, C3, OST α/β . Согласно некоторым вариантам осуществления воздействие раскрытых соединений составляет приблизительно 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 99, 99,5%, или более в кишечнике. В некоторых случаях воздействие раскрытых соединений составляет приблизительно 0,5, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50% или менее в системной циркуляции. Согласно некоторым вариантам осуществления воздействие агонистов FXR в просвете кишечника снижает вероятность побочных эффектов, возникающих в результате системного действия, тем самым улучшая профиль безопасности терапии. Согласно дополнительным вариантам осуществления раскрытые соединения усиливают экспрессию целевого гена FXR в кишечнике. Согласно дополнительным вариантам осуществления раскрытые соединения дополнительно модулируют экспрессии генов в FXR-опосредованном пути, такие как, например, FGF19 (FGF15), который ингибирует экспрессию генов CYP7A1 и CYP8B1 в печени. В некоторых случаях раскрытые соединения усиливают экспрессию генов в FXR-опосредованном пути. В других случаях раскрытые соединения уменьшают или ингибируют экспрессию генов в FXR-опосредованном пути. В некоторых случаях улучшение составляет приблизительно 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 500, 1000, 5000, 10000%, 50000, 100000, 500000% или выше в экспрессии генов в кишечнике, печени, почках или других тканях относительно экспрессии генов в отсутствие раскрытого соединения. В некоторых случаях снижение составляет приблизительно 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 25, 20, 15, 10, 5, 1% или меньше в экспрессии генов в кишечнике, печени, почках или других тканях по сравнению с экспрессией генов в отсутствие раскрытого соединения.

Согласно некоторым вариантам осуществления способ существенно усиливает экспрессию целевого гена FXR в кишечнике, минимизируя при этом системное содержание доставляемого соединения в плазме. Согласно некоторым вариантам осуществления способ существенно усиливает экспрессию целевого гена FXR в кишечнике и печени, в то же время сводя к минимуму системное содержание доставляемого соединения в плазме. Согласно некоторым вариантам осуществления способ существенно усиливает экспрессию целевого гена FXR в кишечнике, в то же время существенно не усиливая экспрессию целевого гена FXR в печени или почках, а также сводит к минимуму системное содержание в плазме. Согласно некоторым вариантам осуществления способ существенно усиливает экспрессию целевого гена FXR в кишечнике и печени и обеспечивает устойчивое системное содержание доставляемого соединения в плазме.

Согласно некоторым вариантам осуществления нарушение обмена веществ относится к любому на-

рушению, которое предусматривает изменение нормального метаболизма углеводов, липидов, белков, нуклеиновых кислот или их комбинации. В некоторых случаях метаболическое нарушение связано либо с дефицитом, либо с избытком метаболического пути, что приводит к дисбалансу метаболизма нуклеиновых кислот, белков, липидов и/или углеводов. Факторы, влияющие на метаболизм, включают в себя, без ограничения, эндокринную (гормональную) систему контроля (например, путь инсулина, энтероэндокринные гормоны, включая в себя GLP-1, окситомодулин, PYY или т.п.) или систему нейронного контроля (например, GLP-1 в головном мозге). Иллюстративные метаболические нарушения включают в себя, без ограничения, сахарный диабет, инсулинорезистентность, дислипидемию, заболевание печени, связанные с воспалением кишечные состояния, клеточные пролиферативные нарушения или т.п.

Сахарный диабет и связанные с сахарным диабетом состояния или нарушения

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего сахарным диабетом или связанным с сахарным диабетом состоянием или нарушением, посредством введения описанного в настоящем документе агониста FXR. В некоторых случаях сахарный диабет представляет собой сахарный диабет II типа или инсулиннезависимый сахарный диабет (NIDDM). В некоторых случаях связанные с сахарным диабетом состояния или нарушения включают в себя ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемию и резистентность к инсулину. В некоторых случаях связанные с сахарным диабетом состояния или нарушения дополнительно включают в себя вторичные осложнения, такие как атеросклероз, инсульт, ожирение печени, слепоту, заболевание желчного пузыря или поликистоз яичников. В некоторых случаях агонист FXR вводят для лечения сахарного диабета II типа, ожирения, нарушения толерантности к глюкозе, дислипидемии, резистентности к инсулину или вторичных осложнений, таких как атеросклероз, инсульт, ожирение печени, слепота, заболевание желчного пузыря или поликистоз яичников.

Согласно некоторым вариантам осуществления субъект-диабетик (например, субъект-диабетик типа II) дополнительно характеризуется индексом массы тела (ИМТ) 25 или более, 30 или более, 35 или более, 40 или более, таким как ИМТ от 25 до 29, от 30 до 34 или от 35 до 40.

В некоторых примерах описанный в настоящем документе агонист FXR уменьшает или предотвращает увеличение массы у субъекта. В некоторых случаях увеличение массы представляет собой вызванное диетой увеличение массы. В других случаях увеличение массы не связано с диетой, например семейное/генетическое ожирение или ожирение, вызванное приемом лекарств. В некоторых примерах такие способы уменьшают или предотвращают увеличение массы у субъекта по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 50% или более. В некоторых случаях увеличение массы снижается или предотвращается на величину, которая составляет от приблизительно 5 до приблизительно 50%, от приблизительно 5 до приблизительно 25%, от приблизительно 10 до приблизительно 20% или от приблизительно 10 до приблизительно 30%. В некоторых случаях уменьшение или предотвращение увеличения массы представлено по отношению к уменьшению или предотвращению увеличения массы, наблюдаемым у субъекта, который не подвергался лечению агонистом FXR.

Точно так же в некоторых случаях агонист FXR снижает ИМТ субъекта. В некоторых примерах такие способы снижают ИМТ субъекта по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30% или более относительно субъекта, который не подвергался лечению агонистом FXR. В некоторых случаях субъект характеризуется избыточной массой, но не страдает ожирением. В других случаях у субъекта нет ни избыточной массы, ни ожирения.

В некоторых случаях введение агониста FXR приводит к снижению количества сывороточных липидов. В некоторых примерах уменьшение количества сывороточных липидов составляет по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75% или более. В некоторых случаях уменьшение количества липидов в сыворотке составляет от приблизительно 5 до приблизительно 50%, от приблизительно 5 до приблизительно 25%, от приблизительно 10 до приблизительно 20%, от приблизительно 10 до приблизительно 70% или от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях уменьшение количества сывороточных липидов представлено по отношению к количеству сывороточных липидов, наблюдаемому у субъекта, который не подвергался лечению агонистом FXR.

В некоторых примерах введение агониста FXR приводит к снижению содержания триглицеридов (например, триглицеридов печени). В некоторых случаях снижение содержания триглицеридов (например, триглицеридов печени) составляет по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75% или более. В некоторых случаях снижение содержания триглицеридов (например, триглицеридов печени) составляет от приблизительно 5 до приблизительно 50%, от приблизительно 5 до приблизительно 25%, от приблизительно 10 до приблизительно 20%, от приблизительно 10 до приблизительно 70% или от приблизительно 10 до приблизительно 30%. В некоторых случаях снижение содержания триглицеридов (например, триглицеридов в печени) представлено по от-

ношению к содержанию триглицеридов (например, триглицеридов в печени), наблюдаемого у субъекта, который не подвергался лечению агонистом FXR.

В некоторых примерах введение агониста FXR приводит к повышенной чувствительности к инсулину в печени. В некоторых случаях увеличение чувствительности к инсулину составляет по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях увеличение чувствительности к инсулину составляет от приблизительно 5 до приблизительно 50%, от приблизительно 5 до приблизительно 25%, от приблизительно 10 до приблизительно 20% или от приблизительно 10 до приблизительно 30%. В некоторых случаях увеличение чувствительности к инсулину представлено по отношению к чувствительности, наблюдаемой у субъекта, который не подвергался лечению агонистом FXR.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение агониста FXR приводит к снижению количества сывороточного инсулина у субъекта. В некоторых примерах снижение сывороточного инсулина составляет по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75% или более. В некоторых случаях содержание инсулина в сыворотке снижается на величину, которая составляет от приблизительно 5 до приблизительно 50%, от приблизительно 5 до приблизительно 25%, от приблизительно 10 до приблизительно 20% или от приблизительно 10 до приблизительно 30%. В некоторых случаях снижение содержания инсулина в сыворотке представлено по отношению к содержанию, наблюдаемому у субъекта, который не подвергался лечению агонистом FXR.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение агониста FXR приводит к снижению количества глюкозы в сыворотке у субъекта. В некоторых примерах снижение содержания глюкозы в сыворотке составляет по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75% или более. В некоторых случаях содержание глюкозы в сыворотке снижается на величину, которая составляет от приблизительно 5 до приблизительно 50%, от приблизительно 5 до приблизительно 25%, от приблизительно 10 до приблизительно 20% или от приблизительно 10 до приблизительно 30%. В некоторых случаях снижение содержания глюкозы в сыворотке крови представлено по отношению к содержанию, наблюдаемому у субъекта, который не подвергался лечению агонистом FXR.

В некоторых примерах описанный в настоящем документе агонист FXR усиливает потемнение белой жировой ткани у субъекта. В некоторых примерах скорость увеличения конвертации белой жировой ткани в бурую у субъекта составляет по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более по отношению к субъекту, не получавшему агониста FXR.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение агониста FXR не приводит к существенному изменению потребления пищи и/или потребления жира у субъекта. В некоторых случаях потребление пищи и/или потребление жира снижается, например, менее чем на 15%, менее чем на 10% или менее чем на 5%. Согласно некоторым вариантам осуществления не наблюдается существенного изменения аппетита у субъекта. Согласно другим вариантам осуществления снижение аппетита является минимальным, как сообщается субъектом.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение агониста FXR приводит к увеличению скорости метаболизма у субъекта. В некоторых случаях агонист FXR увеличивает скорость метаболизма у субъекта. В некоторых случаях скорость метаболизма у субъекта увеличивается по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75% или более. В некоторых случаях скорость метаболизма увеличивается на величину, которая составляет от приблизительно 5 до приблизительно 50%, от приблизительно 5 до приблизительно 25%, от приблизительно 10 до приблизительно 20%, от приблизительно 10 до приблизительно 70% или от приблизительно 10 до приблизительно 30%. В некоторых случаях увеличение скорости метаболизма представлено по отношению к скорости, наблюдаемой у субъекта, который не подвергался лечению агонистом FXR.

Согласно некоторым вариантам осуществления усиление метаболизма представляет собой результат усиленного окислительного фосфорилирования у субъекта, что, в свою очередь, приводит к повышенному расходу энергии в тканях (таких как BAT). В таких случаях агонист FXR помогает повысить активность BAT. В некоторых примерах активность BAT увеличивается по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75% или более. В некоторых случаях активность BAT увеличивается на величину, которая составляет от приблизительно 5 до приблизительно 50%, от приблизительно 5 до приблизительно 25%, от приблизительно 10 до приблизительно 20%, от приблизительно 10 до приблизительно 70% или от приблизительно 10 до приблизительно 30%. В некоторых случаях увеличение активности BAT представлено по отношению к активности BAT, наблюдаемой у субъекта, который не подвергался лечению агонистом FXR.

Алкогольное и неалкогольное заболевание или состояние печени

В настоящем документе раскрыты способы профилактики и/или лечения алкогольных или неалкогольных заболеваний или состояний печени. Типичные алкогольные или неалкогольные заболевания или состояния печени включают в себя, без ограничения, холестаз, цирроз печени, стеатоз, алкогольный гепатит, неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), первичный склерозирующий холангит (PSC), повышенные печеночные ферменты и повышенное содержание триглицеридов. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR используется для профилактики или лечения алкогольных или неалкогольных заболеваний печени. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR используется для профилактики или лечения холестаза, цирроза печени, стеатоза, алкогольного гепатита, неалкогольного стеатогепатита (NASH), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) или первичного склерозирующего холангита (PSC).

Холестаз

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытый в настоящем документе агонист FXR используют для лечения холестаза у субъекта. Холестаз, нарушение или прекращение потока желчи, которое в некоторых случаях вызывает гепатотоксичность из-за накопления желчных кислот и других токсинов в печени. В некоторых случаях холестаз является компонентом многих заболеваний печени, включая в себя желчнокаменную болезнь, холестаз беременности, первичный билиарный цирроз печени (PBC) и первичный склерозирующий холангит (PSC). В некоторых случаях обструкция вызвана желчнокаменной болезнью, травмой, лекарственными средствами, одним или несколькими дополнительными заболеваниями печени или раком. В некоторых случаях энтерогепатическая циркуляция желчных кислот позволяет абсорбировать жиры и жирорастворимые витамины из кишечника и позволяет выводить холестерин, токсины и побочные продукты метаболизма, такие как билирубин, из печени. В некоторых случаях активация FXR индуцирует экспрессию канальцевых желчных транспортеров BSEP (ABCB11) и белка, связанного с множественной лекарственной устойчивостью 2 (MRP2; ABCC2, cMOAT), и репрессирует гены, участвующие в биосинтезе желчных кислот, такие как, например, стерол 12 α -гидроксилаза (CYP8B1) и CYP7A1.

В некоторых примерах агонист FXR снижает холестаз у субъекта по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50% или более. В некоторых случаях холестаз снижается на величину, которая составляет от приблизительно 5 до приблизительно 50%, от приблизительно 5 до приблизительно 25%, от приблизительно 10 до приблизительно 20% или от приблизительно 10 до приблизительно 30%. В некоторых случаях уровень холестаза представлен по отношению к уровню холестаза у субъекта, который не подвергался лечению агонистом FXR.

Первичный билиарный цирроз и цирроз печени

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытый в настоящем документе агонист FXR используется при лечении первичного билиарного цирроза (PBC) у субъекта. PBC представляет собой заболевание печени, которое в первую очередь является результатом аутоиммунного разрушения желчных протоков, которые транспортируют желчные кислоты (BA) из печени, что приводит к холестазу. По мере прогрессирования PBC стойкое токсическое накопление BA вызывает прогрессирующее повреждение печени. Хроническое воспаление и фиброз могут перейти в цирроз печени. В некоторых примерах агонист FXR снижает PBC у субъекта по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50% или более. В некоторых случаях PBC снижается на величину, которая составляет от приблизительно 5 до приблизительно 50%, от приблизительно 5 до приблизительно 25%, от приблизительно 10 до приблизительно 20% или от приблизительно 10 до приблизительно 30%. В некоторых случаях уровень PBC представлен по отношению к уровню PBC у субъекта, который не подвергался лечению агонистом FXR.

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытый в настоящем документе агонист FXR уменьшает цирроз у субъекта. В некоторых примерах агонист FXR снижает цирроз у субъекта по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50% или более. В некоторых случаях цирроз печени снижается на величину, которая составляет от приблизительно 5 до приблизительно 50%, от приблизительно 5 до приблизительно 25%, от приблизительно 10 до приблизительно 20% или от приблизительно 10 до приблизительно 30%. В некоторых случаях уровень цирроза представлен по отношению к уровню цирроза у субъекта, который не подвергается лечению агонистом FXR.

Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит

Неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD) связана с избыточным содержанием жира в печени (стеатоз) и в некоторых случаях прогрессирует до NASH, что определяется гистологическими признаками воспаления, гибели клеток и фиброза. В некоторых случаях первичный NASH связан с резистентностью к инсулину, в то время как вторичный NASH вызван медицинскими или хирургическими состояниями или лекарственными средствами, такими как, без ограничения, тамоксифен. В некоторых случаях NASH прогрессирует до прогрессирующего фиброза, гепатоцеллюлярной карциномы или терминальной

стадии заболевания печени, требующей трансплантации печени.

В некоторых случаях NASH развивается в результате дисбаланса триглицеридов (TG). Например, дисфункциональные адипоциты секретируют провоспалительные молекулы, такие как цитокины и хемокины, что приводит к резистентности к инсулину и неспособности подавлять липолиз в адипоцитах. В некоторых случаях эта неспособность подавления липолиза приводит к высвобождению свободных жирных кислот (FFA) в кровообращение и поглощению в печени. В некоторых случаях чрезмерное накопление FFA в форме триглицеридов (TG) в липидных каплях приводит к окислительному стрессу, дисфункции митохондрий и усилению активности провоспалительных молекул.

В некоторых случаях активация FXR ингибирует синтез триглицеридов (TG)/жирных кислот (FA), облегчая супрессию связывающего регуляторные элементы стерола белка 1c (SREBP1c) посредством активации SHP. В некоторых случаях FXR дополнительно увеличивает клиренс TG путем стимуляции активности липопротеинлипазы (LPL), а также поглощения печенью остатков и липопротеинов низкой плотности путем индукции синдекана 1 (SDC1) и рецептора VLDL (VLDLR).

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытый в настоящем документе агонист FXR используется для лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH). В некоторых примерах агонист FXR снижает NASH субъекта по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50% или более. В некоторых случаях NASH снижается на величину, которая составляет от приблизительно 5 до приблизительно 50%, от приблизительно 5 до приблизительно 25%, от приблизительно 10 до приблизительно 20% или от приблизительно 10 до приблизительно 30%. В некоторых случаях уровень NASH представлен по отношению к уровню NASH у субъекта, который не подвергался лечению агонистом FXR.

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытый в настоящем документе агонист FXR используется при лечении NAFLD. В некоторых примерах агонист FXR снижает NAFLD у субъекта по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50% или более. В некоторых случаях NAFLD снижается на величину, которая составляет от приблизительно 5 до приблизительно 50%, от приблизительно 5 до приблизительно 25%, от приблизительно 10 до приблизительно 20% или от приблизительно 10 до приблизительно 30%. В некоторых случаях уровень NAFLD представлен по отношению к уровню NAFLD у субъекта, который не подвергался лечению агонистом FXR.

Стеатоз

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытый в настоящем документе агонист FXR уменьшает жирную печень (стеатоз) у субъекта. В некоторых примерах агонист FXR уменьшает стеатоз у субъекта по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50% или более. В некоторых случаях стеатоз снижается на величину, которая составляет от приблизительно 5 до приблизительно 50%, от приблизительно 5 до приблизительно 25%, от приблизительно 10 до приблизительно 20% или от приблизительно 10 до приблизительно 30%. В некоторых случаях уровень стеатоза представлен по отношению к уровню стеатоза у субъекта, который не подвергался лечению агонистом FXR.

Баллонирование

Баллонирование гепатоцитов, признак, обозначающий клеточное повреждение, является признаком NASH. Баллонирование представляет собой признак, который обозначает прогрессивный NAFL (типы 3 и 4). Термин применяется к увеличенным, опухшим гепатоцитам; пораженные клетки часто смешиваются в областях стеатоза и, при классическом стеатогепатите, в перивенулярных областях. Гепатоцеллюлярное баллонирование чаще всего отмечается в областях H- и E-обнаруживаемого перисинусоидального фиброза. Раздутые гепатоциты легче всего заметить, когда они содержат МН (типичные или плохо сформированные). Баллонирование гепатоцитов является структурным проявлением разрушения микротрубочек и серьезного повреждения клеток.

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытый в настоящем документе агонист FXR уменьшает баллонирование печени у субъекта. В некоторых примерах агонист FXR уменьшает баллонирование печени у субъекта по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50% или более. В некоторых случаях баллонирование печени уменьшается на величину, которая составляет от приблизительно 5 до приблизительно 50%, от приблизительно 5 до приблизительно 25%, от приблизительно 10 до приблизительно 20% или от приблизительно 10 до приблизительно 30%. В некоторых случаях баллонирование печени представлено по отношению к уровню баллонирования печени у субъекта, который не подвергался лечению агонистом FXR.

Алкогольный гепатит

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытый в настоящем документе агонист FXR уменьшает алкогольный гепатит у субъекта. В некоторых примерах агонист FXR уменьшает алкогольный гепатит у субъекта по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50% или

более. В некоторых случаях уровень алкогольного гепатита снижается на величину, которая составляет от приблизительно 5 до приблизительно 50%, от приблизительно 5 до приблизительно 25%, от приблизительно 10 до приблизительно 20% или от приблизительно 10 до приблизительно 30%. В некоторых случаях уровень алкогольного гепатита представлен по отношению к уровню алкогольного гепатита у субъекта, который не подвергался лечению агонистом FXR.

Первичный склерозирующий холангит

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытый в настоящем документе агонист FXR используется для лечения первичного склерозирующего холангита (PSC). PSC представляет собой хроническое и прогрессирующее холестатическое заболевание печени.

PSC характеризуется прогрессирующим воспалением, фиброзом и стенозированием в протоках печени. Общие симптомы включают в себя зуд и желтуху. Заболевание тесно связано с воспалительным заболеванием кишечника (IBD) - приблизительно 5% пациентов с язвенным колитом будут характеризоваться PSC. До 70% пациентов с PSC также имеют IBD, чаще всего язвенный колит.

Дополнительные алкогольные и неалкогольные заболевания или состояния печени

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытый в настоящем документе агонист FXR снижает ферменты печени у субъекта. В некоторых примерах агонист FXR снижает ферменты печени (например, содержание ALT и/или AST в сыворотке крови) у субъекта по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50% или более. В некоторых случаях содержание ферментов печени снижается на величину, которая составляет от приблизительно 5 до приблизительно 50%, от приблизительно 5 до приблизительно 25%, от приблизительно 10 до приблизительно 20% или от приблизительно 10 до приблизительно 30%. В некоторых случаях содержание ферментов печени представлено по отношению к содержанию ферментов печени у субъекта, который не подвергался лечению агонистом FXR.

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытый в настоящем документе агонист FXR снижает содержание триглицеридов в печени у субъекта. В некоторых примерах агонист FXR снижает содержание триглицеридов в печени у субъекта по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50% или более. В некоторых случаях содержание триглицеридов в печени снижается на величину, которая составляет от приблизительно 5 до приблизительно 50%, от приблизительно 5 до приблизительно 25%, от приблизительно 10 до приблизительно 20% или от приблизительно 10 до приблизительно 30%. В некоторых случаях содержание триглицеридов в печени представлено по отношению к содержанию триглицеридов в печени у субъекта, который не подвергался лечению агонистом FXR.

Воспалительное заболевание кишечника

В настоящем документе раскрыты способы лечения или профилактики воспалительного состояния кишечника. Иллюстративные воспалительные состояния включают в себя некротический энтероколит (NEC), гастрит, язвенный колит, воспалительное заболевание кишечника, синдром раздраженного кишечника, псевдомембранозный колит, гастроэнтерит, радиационно-индуцированный энтерит, индуцированный химиотерапией энтерит, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (GERD), пептическую язву, неязвенную диспепсию (NUD), целиакию, кишечную целиакию, желудочно-кишечные осложнения после бариатрической операции, канцерогенез желудка или канцерогенез желудка после резекции желудка или кишечника. Согласно некоторым вариантам осуществления воспалительное состояние представляет собой NEC, и субъект представляет собой новорожденного или недоношенного ребенка. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект представляет собой младенца, получающего энтеральное питание, или младенца, получающего смесь.

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытый в настоящем документе агонист FXR вводят субъекту, страдающему воспалительным заболеванием кишечника. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытый в настоящем документе агонист FXR вводят субъекту, имеющему некротический энтероколит (NEC), гастрит, язвенный колит, воспалительное заболевание кишечника, синдром раздраженного кишечника, псевдомембранозный колит, гастроэнтерит, радиационно-индуцированный энтерит, индуцированный химиотерапией энтерит, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (GERD), пептическую язву, неязвенную диспепсию (NUD), целиакию, кишечную целиакию, желудочно-кишечные осложнения после бариатрической операции, канцерогенез желудка или канцерогенез желудка после резекции желудка или кишечника.

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытый в настоящем документе агонист FXR уменьшает воспаление кишечника у субъекта (такого как человек). В некоторых примерах агонист FXR уменьшает воспаление кишечника у субъекта по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50% или более. В некоторых случаях воспаление кишечника уменьшается на величину, которая составляет от приблизительно 5 до приблизительно 50%, от приблизительно 5 до приблизительно 25%, от приблизительно 10 до приблизительно 20% или от приблизительно 10 до приблизительно 30%. В некоторых случаях уровень воспаления кишечника представлен по отношению к уровню воспа-

ления кишечника у субъекта, который не подвергался лечению агонистом FXR.

Желудочно-кишечные заболевания

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты способы лечения или профилактики желудочно-кишечных заболеваний у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающие введение субъекту описанного в настоящем документе агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR). Согласно некоторым вариантам осуществления желудочно-кишечное заболевание представляет собой синдром раздраженного кишечника (IBS), синдром раздраженного кишечника с диареей (IBS-D), синдром раздраженного кишечника с запором (IBS-C), смешанный IBS (IBS-M), не подвергнутый делению на подтипы IBS (IBS- U) или хологенную диарею (BAD).

Синдром раздраженного кишечника

Синдром раздраженного кишечника (IBS) представляет собой комбинацию симптомов, включающих в себя боль в животе и изменения в профилях перистальтики кишечника, которые сохраняются в течение продолжительного периода времени, часто лет. Причины IBS остаются неясными; однако проблемы с перистальтикой кишечника, чувствительность к пище, генетические факторы, чрезмерное развитие микрофлоры в тонком кишечнике и проблемы со связью кишечник-мозг, как полагают, играют потенциальную роль. В некоторых случаях IBS сопровождается диареей и классифицируется как IBS с диареей (IBS-D). В некоторых случаях IBS сопровождается запором и относится к категории IBS с запором (IBS-C). В некоторых случаях IBS сопровождается чередованием диареи и запора и классифицируется как смешанный IBS (IBS-M). В некоторых случаях IBS не сопровождается ни диареей, ни запором и классифицируется как не подвергнутый делению на подтипы IBS (IBS-U). В некоторых случаях IBS имеет четыре различных варианта: IBS-D, IBS-C, IBS-M и IBS-U.

Согласно некоторым вариантам осуществления симптомы IBS имитируются другим состоянием. Согласно некоторым вариантам осуществления сахарное расстройство пищеварения, целиакия, непереносимость глютена без целиакии, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, чрезмерное развитие микрофлоры в тонком кишечнике, микроскопический колит или нарушение всасывания желчных кислот (BAM) имитируют IBS-D. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения анизм, диссинергия тазового дна или спазм пуборектальной области или синдром нисходящей промежности имитируют IBS-C.

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытый в настоящем документе агонист FXR используется при лечении IBS или любых его вариаций у млекопитающего. В некоторых примерах терапевтическое средство агонист FXR уменьшает симптомы IBS у млекопитающего по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50% или более.

Нарушение всасывания желчных кислот

Нарушение всасывания желчных кислот (BAM), также известное как хологенная диарея (BAD), индуцированная желчными кислотами диарея, связанная с холереей или желчегонная энтеропатия или нарушение всасывания солей желчных кислот, представляет собой состояние, при котором присутствие желчных кислот в толстой кишке вызывает диарею. BAM вызывается рядом состояний, таких как болезнь Крона, холецистэктомия, целиакия, лучевая терапия и заболевания поджелудочной железы. В некоторых случаях BAM вызывается лекарственными средствами, такими как метформин. Согласно некоторым вариантам осуществления BAM вызывается перепроизводством желчных кислот. Синтез желчных кислот негативно регулируется фактором роста фибробластов подвздошного гормона 19 (FGF-19); низкие уровни FGF-19 приводят к увеличению желчных кислот. Активация FXR способствует синтезу FGF-19, что приводит к снижению содержания желчных кислот.

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытый в настоящем документе агонист FXR используется при лечении BAM у млекопитающего. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытый в настоящем документе агонист FXR снижает синтез желчной кислоты. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытый в настоящем документе агонист FXR снижает содержания желчных кислот. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем документе агонист FXR и дополнительное терапевтическое средство предотвращают BAD. В некоторых примерах агонист FXR уменьшает симптомы BAM у млекопитающего по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50% или более.

Болезнь "трансплантат против хозяина" (GvHD)

Болезнь "трансплантат против хозяина" (GvHD) представляет собой медицинское осложнение, которое возникает после трансплантации ткани или клеток от гистосовместимого донора (т.е. генетически или иммунологически другого донора). Иммунные клетки в донорской ткани или клетках (трансплантат) распознают реципиента (хозяина) как чужеродные и иницируют и атакуют. Неограничивающими примерами трансплантированной ткани или клеток, которые вызывают GvHD, являются продукты крови, стволовые клетки, такие как клетки костного мозга, и органы. Существуют различные типы GvHD в зависимости от того, где симптомы проявляются или развиваются: GvHD кожи, GvHD печени, GvHD глаза, нервно-мышечная GvHD, GvHD мочеполового тракта и GvHD желудочно-кишечного тракта (GI).

Симптомы GvHD желудочно-кишечного тракта включают в себя затрудненное глотание, боль при глотании, потерю массы, тошноту, рвоту, диарею и/или спазмы в животе. GvHD желудочно-кишечного тракта приводит к отслоению слизистой оболочки и тяжелому воспалению кишечника. Воспаление желчного эпителия можно контролировать ядерными рецепторами, такими как рецептор глюкокортикоидов (GR), FXR или рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR).

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытый в настоящем документе агонист FXR используется для лечения GvHD или осложнения GvHD у млекопитающего. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытый в настоящем документе агонист FXR используется для лечения GvHD желудочно-кишечного тракта или осложнения GvHD желудочно-кишечного тракта у млекопитающего. В некоторых примерах агонист FXR снижает GvHD желудочно-кишечного тракта или осложнение GvHD желудочно-кишечного тракта у млекопитающего по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50% или более. В некоторых случаях GvHD желудочно-кишечного тракта или осложнение GvHD желудочно-кишечного тракта уменьшается на величину, которая составляет от приблизительно 5 до приблизительно 50%, от приблизительно 5 до приблизительно 25%, от приблизительно 10 до приблизительно 20% или от приблизительно 10 до приблизительно 30%. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытый в настоящем документе агонист FXR уменьшает воспаление кишечника, вызванное GvHD желудочно-кишечного тракта. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытый в настоящем документе агонист FXR уменьшает воспаление кишечника, вызванное GvHD желудочно-кишечного тракта, на величину, которая составляет от приблизительно 5 до приблизительно 50%, от приблизительно 5 до приблизительно 25%, от приблизительно 10 до приблизительно 20% или от приблизительно 10 до приблизительно 30%.

Заболевания почек

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыты способы лечения или профилактики заболевания почек у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающие введение субъекту описанного в настоящем документе агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR). Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание почек связано с заболеванием печени. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание почек связано с фиброзным заболеванием печени. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание почек связано с метаболическим заболеванием печени. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание почек связано с метаболическим состоянием, таким как сахарный диабет, метаболический синдром, NAFLD, резистентность к инсулину, нарушение метаболизма жирных кислот и холестаза, но без ограничения. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание почек представляет собой диабетическую нефропатию, связанное с фиброзом заболевание почек, не связанное с фиброзом заболевание почек, фиброз почек или любую их комбинацию.

Диабетическая нефропатия

Диабетическая нефропатия представляет собой заболевание почек, характеризующееся повреждением клубочков почек. Сахарный диабет способствует чрезмерному производству активных форм кислорода, что приводит к нефротическому синдрому и рубцеванию клубочков. По мере прогрессирования диабетической нефропатии гломерулярный фильтрующий барьер (GFB) все больше разрушается, и, следовательно, белки в крови просачиваются через барьер и накапливаются в пространстве Боумена.

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытый в настоящем документе агонист FXR используется при лечении диабетической нефропатии у млекопитающего.

Почечный фиброз

Почечный фиброз характеризуется активацией фибробластов и чрезмерным отложением внеклеточного матрикса или соединительной ткани в почке, что является признаком хронического заболевания почек. FXR играет важную роль в защите от почечного фиброза. Активация FXR подавляет почечный фиброз и уменьшает накопление белков внеклеточного матрикса в почках.

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытый в настоящем документе агонист FXR используется для лечения почечного фиброза у млекопитающего.

Согласно одному аспекту в настоящем документе описан способ лечения или профилактики заболевания или состояния почек у млекопитающего, предусматривающий введение млекопитающему раскрытого в настоящем документе агониста FXR или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание или состояние почек представляет собой диабетическую нефропатию, связанное с фиброзом заболевание почек, не связанное с фиброзом заболевание почек, почечный фиброз, связанное с метаболическим заболеванием заболевание почек, хроническое заболевание почек, поликистоз почек, острое заболевание почек или любую их комбинацию.

Связанное с пролиферацией клеток заболевание

Кроме того, в настоящем документе раскрыты способы предотвращения или лечения заболеваний, связанных с пролиферацией клеток, например, при определенных типах рака. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем документе агонисты FXR используются для профилактики или лечения аденокарциномы или карциномы, происходящей из железистой ткани или при которой опу-

холевые клетки образуют узнаваемые железистые структуры. Согласно некоторым вариантам осуществления аденокарциномы классифицируются в соответствии с преобладающим типом расположения клеток, как папиллярные, альвеолярные или в соответствии с конкретным продуктом клеток, как муцинозная аденокарцинома. В некоторых случаях аденокарциномы наблюдаются, например, в толстой кишке, почках, молочной железе, шейке матки, пищеводе, желудке, поджелудочной железе, предстательной железе или легком.

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем документе соединения используются для профилактики или лечения рака кишечника, такого как рак толстой кишки, например, рак, который образуется в тканях толстой кишки (самая длинная часть толстой кишки), или рак другой части кишечника, такой как тощая кишка и/или подвздошная кишка. В некоторых случаях рак толстой кишки также называют "колоректальным раком". В некоторых случаях наиболее распространенным типом рака толстой кишки является аденокарцинома толстой кишки.

В некоторых случаях прогрессирование рака характеризуется стадиями или степенью распространенности рака в организме. Установка стадии, как правило, основывается на размере опухоли, наличии рака в лимфатических узлах и наличии рака в участке, отличном от первичного участка рака. Стадии рака толстой кишки включают в себя стадию I, стадию II, стадию III и стадию IV. Согласно некоторым вариантам осуществления аденокарцинома толстой кишки происходит с любой стадии. Согласно другим вариантам осуществления аденокарцинома толстой кишки представляет собой рак стадии I, рак стадии II или рак стадии III.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанный в настоящем документе агонист FXR вводят субъекту, страдающему раком стадии I, стадии II, стадии III или стадии IV. В некоторых случаях описанный в настоящем документе агонист FXR вводят субъекту, страдающему аденокарциномой толстой кишки стадии I, стадии II или стадии III.

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытый в настоящем документе агонист FXR дополнительно снижает опухолевую нагрузку у субъекта. В некоторых примерах агонист FXR уменьшает опухолевую нагрузку (такую как опухолевая нагрузка толстой кишки) у субъекта по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50% или более. В некоторых случаях опухолевая нагрузка уменьшается на величину, которая составляет от приблизительно 5 до приблизительно 50%, от приблизительно 5 до приблизительно 25%, от приблизительно 10 до приблизительно 20% или от приблизительно 10 до приблизительно 30%. В некоторых случаях уровень опухолевой нагрузки представлен по отношению к уровню опухолевой нагрузки у субъекта, который не подвергался лечению агонистом FXR.

В некоторых случаях раскрытый в настоящем документе агонист FXR дополнительно уменьшает размер и/или объем опухоли у субъекта. В некоторых случаях агонист FXR уменьшает размер и/или объем опухоли (например, опухоли толстой кишки) у субъекта по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50% или более. В некоторых случаях размер опухоли уменьшается на величину, которая составляет от приблизительно 5 до приблизительно 50%, от приблизительно 5 до приблизительно 25%, от приблизительно 10 до приблизительно 20% или от приблизительно 10 до приблизительно 30%. В некоторых случаях размер опухоли представлен по отношению к размеру опухоли у субъекта, который не подвергался лечению агонистом FXR.

Согласно дополнительным вариантам осуществления раскрытый в настоящем документе агонист FXR уменьшает эффекты кахексии, вызванной опухолью у субъекта. В некоторых примерах агонист FXR уменьшает эффект кахексии (например, вследствие опухоли толстой кишки) у субъекта по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50% или более. В некоторых случаях эффект кахексии снижается на величину, которая составляет от приблизительно 5 до приблизительно 50%, от приблизительно 5 до приблизительно 25%, от приблизительно 10 до приблизительно 20% или от приблизительно 10 до приблизительно 30%. В некоторых случаях эффект кахексии представлен по отношению к эффекту кахексии у субъекта, который не подвергался лечению агонистом FXR.

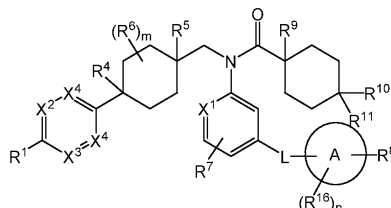
Согласно другим вариантам осуществления раскрытый в настоящем документе агонист FXR увеличивает выживаемость субъекта с опухолью. В некоторых случаях агонист FXR увеличивает выживаемость субъекта с опухолью (такой как рак толстой кишки) у субъекта по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50% или более. В некоторых случаях коэффициент выживаемости увеличивается на величину, которая составляет от приблизительно 5 до приблизительно 50%, от приблизительно 5 до приблизительно 25%, от приблизительно 10 до приблизительно 20% или от приблизительно 10 до приблизительно 30%. В некоторых случаях коэффициент выживаемости представлен по отношению к коэффициенту выживаемости у субъекта, который не подвергался лечению агонистом FXR.

Соединения

Описанные в настоящем документе соединения, включая в себя фармацевтически приемлемые со-

ли, пролекарства, активные метаболиты и их фармацевтически приемлемые сольваты, представляют собой агонисты фарнезоидных X-рецепторов.

Согласно одному аспекту в настоящем документе описано соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват



Формула (I)

где

кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил, который представляет собой тиазолил, пиразолил, фуранил, тиенил, пирролил, оксазолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил или тиадиазолил;

или кольцо А представляет собой 6-членный гетероарил, который представляет собой пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил или триазинил;

или кольцо А представляет собой фенил;

X¹ представляет собой CH или N;

R¹ представляет собой H, D, галоген, -CN, -OH, -N(R¹⁵)₂, -NR¹⁵S(=O)₂(C₁-C₄алкил), -S(=O)₂N(R¹⁵)₂, -OC(=O)(C₁-C₄алкил), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄алкил), -C(=O)N(R¹⁵)₂, -NR¹⁵C(=O)(C₁-C₄алкил), -NR¹⁵C(=O)O(C₁-C₄алкил), -OC(=O)N(R¹⁵)₂, -NR¹⁵C(=O)N(R¹⁵)₂, -SH, -S(C₁-C₄алкил), -S(=O)(C₁-C₄алкил), -S(=O)₂(C₁-C₄алкил), C₁-C₄алкил, C₂-C₄алкенил, C₂-C₄алкинил, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄дейтероалкил, C₁-C₄дейтероалкокси, C₁-C₄фторалкил, C₁-C₄фторалкокси, C₁-C₄гетероалкил или замещенный или незамещенный моноциклический C₂-C₅гетероциклоалкил;

X² представляет собой CR² или N;

R² представляет собой H, D, галоген, -CN, -OH, -N(R¹⁵)₂, -NR¹⁵S(=O)₂(C₁-C₄алкил), -S(=O)₂N(R¹⁵)₂, -OC(=O)(C₁-C₄алкил), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄алкил), -C(=O)N(R¹⁵)₂, -NR¹⁵C(=O)(C₁-C₄алкил), -NR¹⁵C(=O)O(C₁-C₄алкил), -OC(=O)N(R¹⁵)₂, -NR¹⁵C(=O)N(R¹⁵)₂, -SH, -S(C₁-C₄алкил), -S(=O)(C₁-C₄алкил), -S(=O)₂(C₁-C₄алкил), C₁-C₄алкил, C₂-C₄алкенил, C₂-C₄алкинил, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄дейтероалкил, C₁-C₄дейтероалкокси, C₁-C₄фторалкил, C₁-C₄фторалкокси, C₁-C₄гетероалкил или замещенный или незамещенный моноциклический C₂-C₅гетероциклоалкил;

или R¹ и R² взяты вместе с промежуточными атомами с образованием замещенного или незамещенного конденсированного 5- или 6-членного кольца с 0-3 атомами N и 0-2 атомами O или S в кольце;

X³ представляет собой CR³ или N;

R³ представляет собой H, D, галоген, -CN, -OH, -N(R¹⁵)₂, -NR¹⁵S(=O)₂(C₁-C₄алкил), -OC(=O)(C₁-C₄алкил), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄алкил), -C(=O)N(R¹⁵)₂, -NR¹⁵C(=O)(C₁-C₄алкил), C₁-C₄алкил, C₂-C₄алкенил, C₂-C₄алкинил, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄дейтероалкил, C₁-C₄дейтероалкокси, C₁-C₄фторалкил, C₁-C₄фторалкокси или C₁-C₄гетероалкил;

каждый X⁴ независимо представляет собой CH или N;

R⁴ представляет собой H, D, F или -CH₃;

R⁵ представляет собой H, D, F или -CH₃;

или R⁴ и R⁵ взяты вместе с образованием мостика, который представляет собой -CH₂-или -CH₂CH₂-;

каждый R⁶ независимо представляет собой H, D, F, -OH или -CH₃;

m представляет собой 0, 1 или 2;

R⁷ представляет собой H, D, галоген, -CN, -OH, C₁-C₄алкил, C₂-C₄алкенил, C₂-C₄алкинил, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄дейтероалкил, C₁-C₄дейтероалкокси, C₁-C₄фторалкил, C₁-C₄фторалкокси или C₁-C₄гетероалкил;

L отсутствует или представляет собой -Y²-L¹-, -L¹-Y²-, циклопропилен, циклобутилен или бицикло[1.1.1]пентил;

Y² отсутствует или представляет собой -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -S(=O)₂N(R¹⁵)-, -CH₂-, -CH=CH-, -C=C-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -C(=O)NR¹⁵-, -NR¹⁵C(=O)-, -OC(=O)NR¹⁵-, -NR¹⁵C(=O)O-, -NR¹⁵C(=O)NR¹⁵-, -NR¹⁵S(=O)₂- или -NR¹⁵-;

L¹ отсутствует или представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₄алкилен;

R⁸ представляет собой H, D, C₁-C₆алкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆фторалкил, C₁-C₆гетероалкил, -C(=O)(C₁-C₄алкил), -CO₂(C₁-C₄алкил), -C(=O)N(R¹⁵)₂, -S(=O)₂(C₁-C₄алкил), -S(=O)₂N(R¹⁵)₂, замещенный или незамещенный C₃-C₆циклоалкил или замещенный или незамещенный моноциклический C₂-C₆гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный моноциклический гетероарил;

R⁹ представляет собой H, D, F или -CH₃;

R^{10} представляет собой $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, C_1 - C_6 гетероалкил, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{14}$ тетразолил, имидазол, 5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{NR}^{15}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ или $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{15})_2$;

или R^{10} представляет собой $-\text{L}^2-\text{L}^3-\text{L}^4-\text{R}^{13}$;

L^2 отсутствует или представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкилен или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкилен;

L^3 отсутствует или представляет собой $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{NR}^{15}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}-$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(=\text{O})-$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{15}-$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}-$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{15})\text{O}-$ или $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_r$, r представляет собой 1 или 2;

L^4 представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкилен или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкилен;

R^{13} представляет собой H , $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{NR}^{15}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{SR}^{12}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{15})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкокси, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_6 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный моноциклический гетероарил;

R^{11} представляет собой H , D , F или $-\text{CH}_3$;

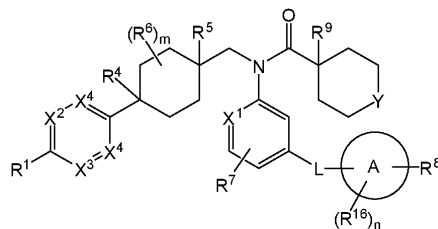
или R^9 и R^{11} взяты вместе с образованием мостика, который представляет собой $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; каждый R^{12} независимо представляет собой H , C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 дейтероалкил, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_6 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный бензил или замещенный или незамещенный моноциклический гетероарил;

R^{14} представляет собой C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 дейтероалкил, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил, замещенный или незамещенный C_2 - C_6 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный бензил или замещенный или незамещенный моноциклический гетероарил;

R^{15} представляет собой H или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил;

каждый R^{16} независимо представляет собой H , D , галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})_2$, $-\text{NR}^{15}\text{S}(=\text{O})_2(\text{C}_1$ - C_4 алкил), $-\text{S}(\text{C}_1$ - C_4 алкил), $-\text{S}(=\text{O})(\text{C}_1$ - C_4 алкил), $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{C}_1$ - C_4 алкил), $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})_2$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1$ - C_4 алкил), $-\text{OC}(=\text{O})(\text{C}_1$ - C_4 алкил), $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1$ - C_4 алкил), $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1$ - C_4 алкил), $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1$ - C_4 алкил), $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$, C_1 - C_4 алкил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_4 алкинил, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 дейтероалкил, C_1 - C_4 дейтероалкокси, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 фторалкокси, C_1 - C_4 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический C_2 - C_6 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный моноциклический гетероарил; n представляет собой 0, 1 или 2.

Согласно другому аспекту в настоящем документе описано соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват



Формула (I)

где

кольцо A представляет собой 5-членный гетероарил, который представляет собой фуранил, тиенил, пирролил, оксазолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил или тиадиазолил;

или кольцо A представляет собой 6-членный гетероарил, который представляет собой пиридинил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил или триазинил;

или кольцо A представляет собой фенил;

X^1 представляет собой CH или N ;

R^1 представляет собой H , D , галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})_2$, $-\text{NR}^{15}\text{S}(=\text{O})_2(\text{C}_1$ - C_4 алкил), $-\text{OC}(=\text{O})(\text{C}_1$ - C_4 алкил), $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1$ - C_4 алкил), $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1$ - C_4 алкил), $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1$ - C_4 алкил), $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$, C_1 - C_4 алкил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_4 алкинил, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 дей-

тероалкил, C₁-C₄дейтероалкокси, C₁-C₄фторалкил, C₁-C₄фторалкокси, C₁-C₄гетероалкил или замещенный или незамещенный моноциклический C₂-C₅гетероциклоалкил;

X² представляет собой CR² или N;

R² представляет собой H, D, галоген, -CN, -OH, -N(R¹⁵)₂, -NR¹⁵S(=O)₂(C₁-C₄алкил), -OC(=O)(C₁-C₄алкил), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄алкил), -C(=O)N(R¹⁵)₂, -NR¹⁵C(=O)(C₁-C₄алкил), -NR¹⁵C(=O)O(C₁-C₄алкил), -OC(=O)N(R¹⁵)₂, -NR¹⁵C(=O)N(R¹⁵)₂, C₁-C₄алкил, C₂-C₄алкенил, C₂-C₄алкинил, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄дейтероалкил, C₁-C₄дейтероалкокси, C₁-C₄фторалкил, C₁-C₄фторалкокси или C₁-C₄гетероалкил;

или R¹ и R² взяты вместе с промежуточными атомами с образованием замещенного или незамещенного конденсированного 5-членного кольца с 0-3 атомами N и 0-2 атомами O или S в кольце;

X³ представляет собой CR³ или N;

R³ представляет собой H, D, галоген, -CN, -OH, -N(R¹⁵)₂, -NR¹⁵S(=O)₂(C₁-C₄алкил), -OC(=O)(C₁-C₄алкил), -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄алкил), -C(=O)N(R¹⁵)₂, -NR¹⁵C(=O)(C₁-C₄алкил), C₁-C₄алкил, C₂-C₄алкенил, C₂-C₄алкинил, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄дейтероалкил, C₁-C₄дейтероалкокси, C₁-C₄фторалкил, C₁-C₄фторалкокси или C₁-C₄гетероалкил;

каждый X⁴ независимо представляет собой CH или N;

R⁴ представляет собой H, D, F или -CH₃;

R⁵ представляет собой H, D, F или -CH₃;

или R⁴ и R⁵ взяты вместе с образованием мостика, который представляет собой -CH₂-или -CH₂CH₂-;

каждый R⁶ независимо представляет собой H, D, F, -OH или -CH₃;

m представляет собой 0, 1 или 2;

R⁷ представляет собой H, D, галоген, -CN, -OH, C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄дейтероалкил, C₁-C₄дейтероалкокси, C₁-C₄фторалкил, C₁-C₄фторалкокси или C₁-C₄гетероалкил;

L отсутствует или представляет собой -Y²-L¹-, -L¹-Y²-, циклопропилен, циклобутилен или бицикло[1.1.1]пентиллен;

Y² отсутствует или представляет собой -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -S(=O)₂NR¹⁵-, -CH₂-, -CH=CH-, -C≡C-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -C(=O)NR¹⁵-, -NR¹⁵C(=O)-, -OC(=O)NR¹⁵-, -NR¹⁵C(=O)O-, -NR¹⁵C(=O)NR¹⁵-, -NR¹⁵S(=O)₂- или -NR¹⁵-;

L¹ отсутствует или представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₄алкилен;

R⁸ представляет собой H, D, C₁-C₆алкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆фторалкил, C₁-C₆гетероалкил, -C(=O)(C₁-C₄алкил), -CO₂(C₁-C₄алкил), -C(=O)N(R¹⁵)₂, -S(=O)₂(C₁-C₄алкил), -S(=O)₂N(R¹⁵)₂, замещенный или незамещенный C₃-C₆циклоалкил или замещенный или незамещенный моноциклический C₂-C₆гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный моноциклический гетероарил;

R⁹ представляет собой H, D, F или -CH₃;

Y представляет собой -CR¹⁰R¹¹-;

R¹⁰ представляет собой -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, C₁-C₆гетероалкил, -CO₂H, -C(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -OC(=O)OR¹⁴, тетразол, имидазол, -S(=O)₂N(R¹²)₂, -NR¹⁵S(=O)₂R¹⁴, -C(=O)NR¹⁵S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂NR¹⁵C(=O)R¹⁴, -CH₂N(R¹²)₂, -NR¹⁵C(=O)R¹⁴, -C(=O)N(R¹²)₂, -NR¹⁵C(=O)OR¹⁴, -OC(=O)N(R¹²)₂, -NR¹⁵C(=O)N(R¹²)₂, -C(=NH)NH₂, -NHC(=NH)NH₂, -C(=O)NHC(=NH)NH₂, -S(=O)₂OH или -OP(=O)(OR¹⁵)₂; или R¹⁰ представляет собой -L²-L³-L⁴-R¹³;

L² отсутствует или представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкилен или замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкилен;

L³ отсутствует или представляет собой -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NR¹⁵-, -C(=O)-, -C(=O)NR¹⁵-, -NR¹⁵C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)NR¹⁵-, -NR¹⁵C(=O)NR¹⁵-, -NR¹⁵C(=O)O-, -OP(=O)(OR¹⁵)O- или -(OCH₂CH₂)_r, r представляет собой 1 или 2;

L⁴ представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкилен или замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкилен;

R¹³ представляет собой H, -CN, -OH, -N(R¹²)₂, -NR¹⁵S(=O)₂R¹⁴, -S(=O)₂N(R¹²)₂, -SR¹², -S(=O)R¹⁴, -S(=O)₂R¹⁴, -SO₃H, -OP(=O)(OR¹⁵)₂, -C(=O)R¹⁴, -OC(=O)R¹⁴, -CO₂H, -CO₂R¹⁴, -OC(=O)OR¹⁴, -NR¹⁵C(=O)R¹⁴, -C(=O)N(R¹²)₂, -NR¹⁵C(=O)OR¹⁴, -OC(=O)N(R¹²)₂, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆алкокси, замещенный или незамещенный C₁-C₆гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₆циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₆гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный моноциклический гетероарил;

R¹¹ представляет собой H, D или -CH₃; или R⁹ и R¹¹ взяты вместе с образованием мостика, который представляет собой -CH₂- или -CH₂CH₂-; каждый R¹² независимо представляет собой H, C₁-C₄алкил, C₁-C₄дейтероалкил, C₁-C₄фторалкил, C₁-C₄гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₆циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₆гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный бензил или замещенный или незамещенный моноциклический гетероарил;

R¹⁴ представляет собой C₁-C₄алкил, C₁-C₄дейтероалкил, C₁-C₄фторалкил, C₁-C₄гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₆циклоалкил, замещенный или незамещенный C₂-C₆гетероциклоалкил,

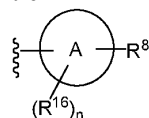
замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный бензил или замещенный или незамещенный моноциклический гетероарил;

R^{15} представляет собой H или замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил; каждый R^{16} независимо представляет собой H, D, галоген, $-CN$, $-OH$, $-N(R^{15})_2$, $-NR^{15}S(=O)_2(C_1-C_4алкил)$, $-S(C_1-C_4алкил)$, $-S(=O)_2(C_1-C_4алкил)$, $-C(=O)(C_1-C_4алкил)$, $-OC(=O)(C_1-C_4алкил)$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4алкил)$, $-NR^{15}C(=O)(C_1-C_4алкил)$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)O(C_1-C_4алкил)$, $-OC(=O)N(R^{15})_2$, C_1 - C_4 алкил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_4 алкинил, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 дейтероалкил, C_1 - C_4 дейтероалкокси, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 фторалкокси, C_1 - C_4 гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил, замещенный или незамещенный моноциклический C_2 - C_6 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный моноциклический гетероарил; n представляет собой 0, 1 или 2.

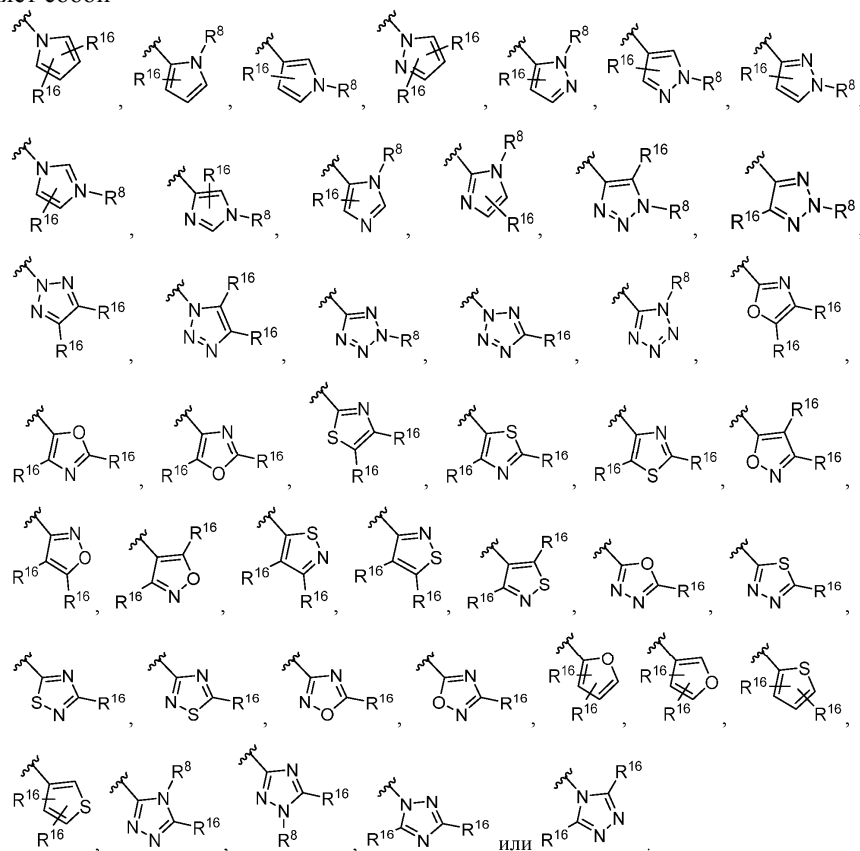
Для любого и всех вариантов осуществления заместители выбираются из поднабора перечисленных альтернатив. Например, согласно некоторым вариантам осуществления m составляет 0, 1 или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления m составляет 0 или 1. Согласно некоторым вариантам осуществления m составляет 0. Согласно некоторым вариантам осуществления n составляет 0, 1 или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления n составляет 0 или 1. Согласно некоторым вариантам осуществления n составляет 0.

Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо A представляет собой 5-членный гетероарил, который представляет собой тиазолил, изотиазолил, оксазолил или изоксазолил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо A представляет собой тиазолил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо A представляет собой оксазолил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо A представляет собой 5-членный гетероарил, который представляет собой пиразолил, пирролил или оксадиазолил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо A представляет собой пиразолил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо A представляет собой 5-членный гетероарил, который представляет собой имидазолил, триазолил, тетразолил или тиадиазолил.

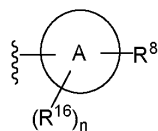
Согласно некоторым вариантам осуществления



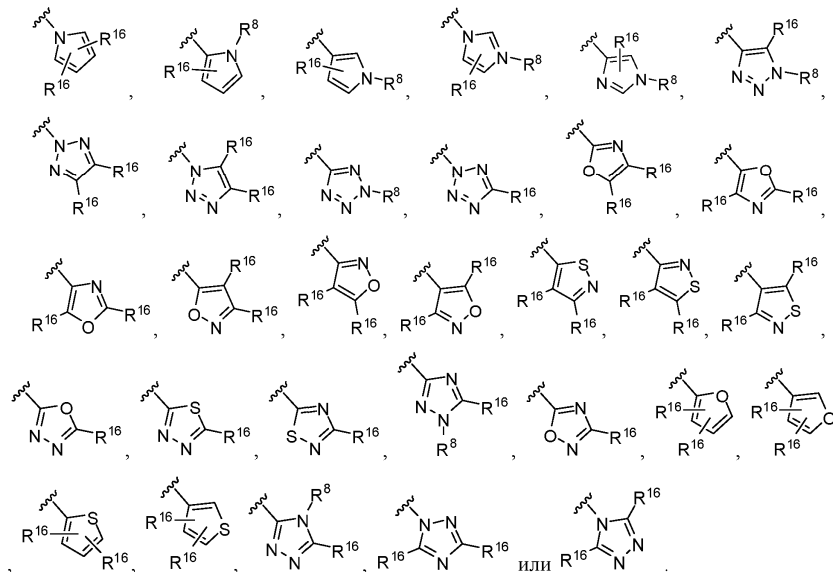
представляет собой



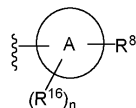
Согласно некоторым вариантам осуществления



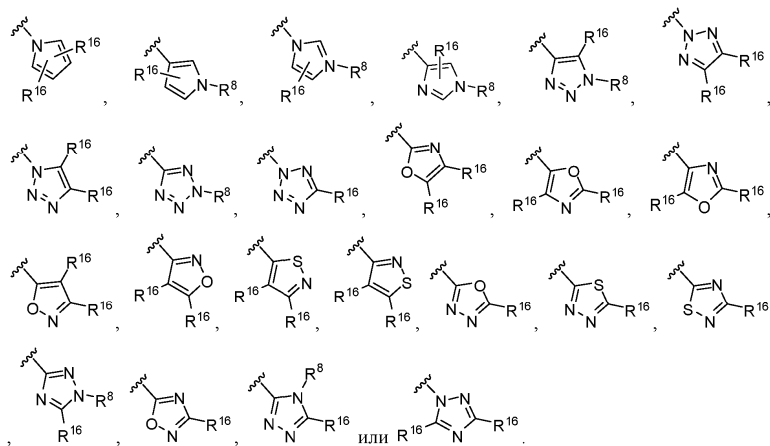
представляет собой



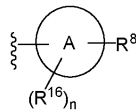
Согласно некоторым вариантам осуществления



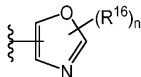
представляет собой



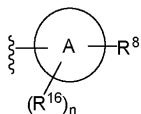
Согласно некоторым вариантам осуществления



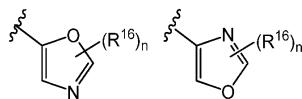
представляет собой



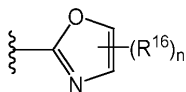
Согласно некоторым вариантам осуществления



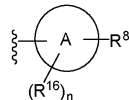
представляет собой



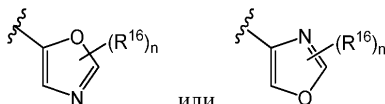
или



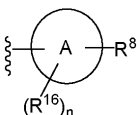
Согласно некоторым вариантам осуществления



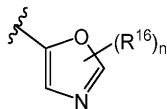
представляет собой



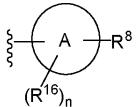
Согласно некоторым вариантам осуществления



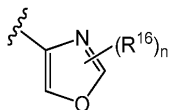
представляет собой



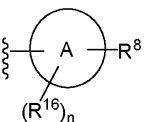
Согласно некоторым вариантам осуществления



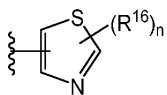
представляет собой



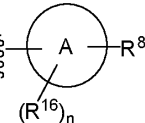
Согласно некоторым вариантам осуществления



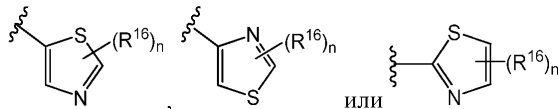
представляет собой



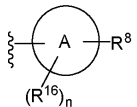
Согласно некоторым вариантам осуществления



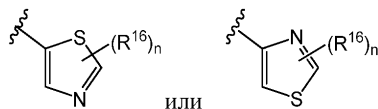
представляет собой



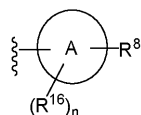
Согласно некоторым вариантам осуществления



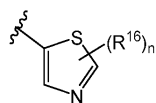
представляет собой



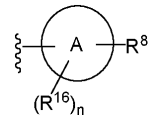
Согласно некоторым вариантам осуществления



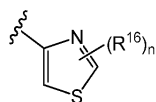
представляет собой



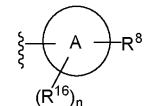
Согласно некоторым вариантам осуществления



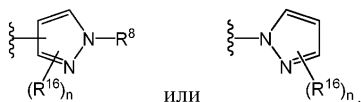
представляет собой



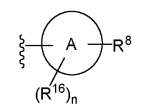
Согласно некоторым вариантам осуществления



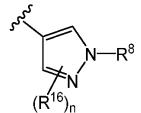
представляет собой



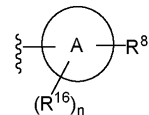
Согласно некоторым вариантам осуществления



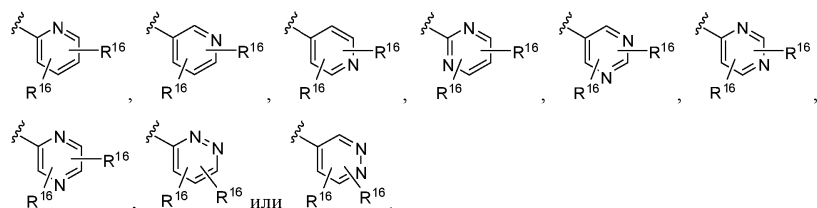
представляет собой



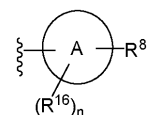
Согласно некоторым вариантам осуществления



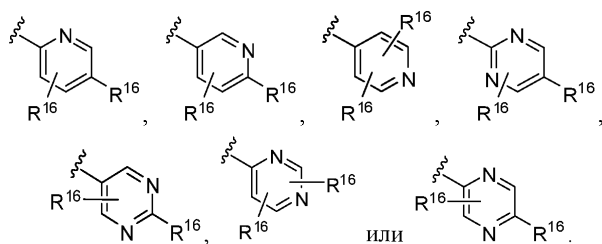
представляет собой



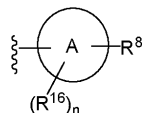
Согласно некоторым вариантам осуществления



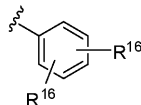
представляет собой



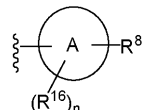
Согласно некоторым вариантам осуществления



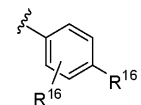
представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления



представляет собой



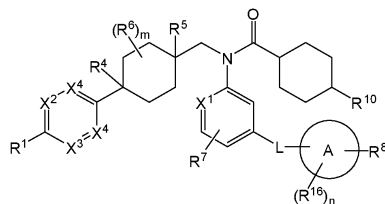
Согласно некоторым вариантам осуществления Y представляет собой $-CR^{10}R^{11}-$.

Согласно некоторым вариантам осуществления L отсутствует или представляет собой $-O-$, $-S-$, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2O-$, $-OCH_2-$, $-CH_2NR^{15}-$, $-NR^{15}CH_2-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)NR^{15}-$, $-NR^{15}C(=O)-$, $-OC(=O)NR^{15}-$, $-NR^{15}C(=O)O-$, $-NR^{15}C(=O)NR^{15}-$, $-NR^{15}S(=O)_2-$, $-NR^{15}-$, циклопропилен, циклобутилен или бицикло[1.1.1]пентил.

Согласно некоторым вариантам осуществления L отсутствует или представляет собой $-O-$, $-S-$, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2O-$, $-OCH_2-$, $-CH_2NR^{15}-$, $-NR^{15}CH_2-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-C(=O)NR^{15}-$, $-NR^{15}C(=O)-$, $-OC(=O)NR^{15}-$, $-NR^{15}C(=O)O-$, $-NR^{15}C(=O)NR^{15}-$, $-NR^{15}S(=O)_2-$, $-NR^{15}-$, циклопропилен, циклобутилен или бицикло[1.1.1]пентил. Согласно некоторым вариантам осуществления L отсутствует или представляет собой $-C\equiv C-$. Согласно некоторым вариантам осуществления L отсутствует. Согласно некоторым вариантам осуществления L представляет собой $-C\equiv C-$.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^9 представляет собой H; R^{11} представляет собой H или R^9 и R^{11} взяты вместе с образованием мостика, который представляет собой $-CH_2CH_2-$.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) характеризуется структурой формулы (II) или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата

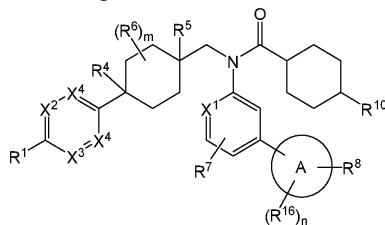


Формула (II).

Согласно некоторым вариантам осуществления R^4 представляет собой H; R^5 представляет собой H или R^4 и R^5 взяты вместе с образованием мостика, который представляет собой $-CH_2CH_2-$.

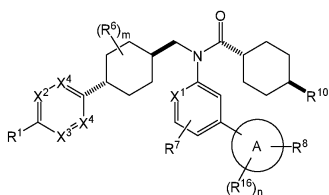
Согласно некоторым вариантам осуществления L отсутствует.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) характеризуется структурой формулы (III) или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата



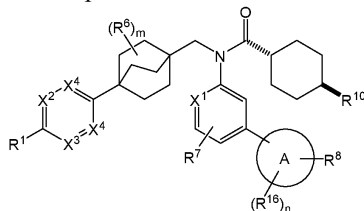
Формула (III)

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) характеризуется структурой формулы (IV) или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата



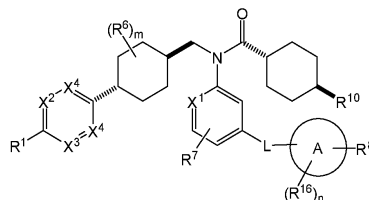
Формула (IV)

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) характеризуется структурной формулы (V) или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата



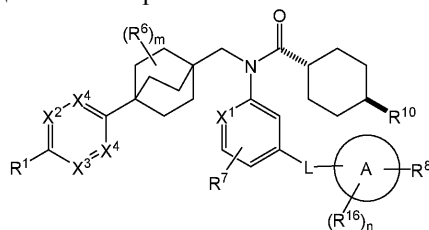
Формула (V)

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) характеризуется структурной формулы (VII) или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата



Формула (VII)

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) характеризуется структурной формулы (VIII) или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата:



Формула (VIII).

Согласно некоторым вариантам осуществления R^{10} представляет собой $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкил, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{NR}^{15}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ или $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{15})_2$ или R^{10} представляет собой $-\text{L}^2\text{-L}^3\text{-L}^4\text{-R}^{13}$;

L^2 отсутствует или представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$;

L^3 отсутствует или представляет собой $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(=\text{O})-$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{15})\text{O}-$ или $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_r-$;

r представляет собой 1 или 2;

L^4 представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^{10} представляет собой $-\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкил, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$ или $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$ или

R^{10} представляет собой $-\text{L}^2\text{-L}^3\text{-L}^4\text{-R}^{13}$;

L^2 отсутствует или представляет собой $-\text{CH}_2-$;

L^3 отсутствует или представляет собой $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(=\text{O})-$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}-$ или $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-$;

L^4 представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^{14} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_4$ гетероалкил, однозамещенный или незамещенный $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, однозамещенный или незамещенный $\text{C}_2\text{-C}_6$ гетероциклоалкил, однозамещенный или незамещенный фенил, однозамещенный или незамещенный бензил или однозамещенный или незамещенный моноциклический гетероарил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^{14} представляет собой C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 дейтероалкил, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 гетероалкил, замещенный или незамещенный циклопропил, замещенный или незамещенный циклобутил, замещенный или незамещенный циклопентил, незамещенный или незамещенный циклогексил, замещенный или незамещенный азиридирил, замещенный или незамещенный азетидинил, замещенный или незамещенный пирролидинил, замещенный или незамещенный пиперидинил, замещенный или незамещенный оксетанил, замещенный или незамещенный тетрагидрофуранил, замещенный или незамещенный тетрагидропиранил, замещенный или незамещенный тетрагидротипиранил, замещенный или незамещенный морфолинил, замещенный или незамещенный тиоморфолинил или замещенный или незамещенный пиперазинил, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный бензил или замещенный или незамещенный моноциклический гетероарил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^{10} представляет собой $-CH_2OH$, C_1 - C_6 гетероалкил, $-CO_2H$, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-OC(=O)OR^{14}$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-C(=O)N(R^{12})_2$, $-NR^{15}C(=O)OR^{14}$, $-OC(=O)N(R^{12})_2$ или $-NR^{15}C(=O)N(R^{12})_2$; или R^{10} представляет собой $-L^2-L^3-L^4-R^{13}$; L^2 отсутствует или представляет собой $-CH_2-$;

L^3 отсутствует или представляет собой $-O-$, $-NH-$, $-C(=O)NH-$, $-NHC(=O)-$, $-OC(=O)NH-$ или $-NHC(=O)O-$;

L^4 представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_2OH)CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ или $-CH_2CH(OH)CH_2-$;

R^{14} представляет собой C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 дейтероалкил, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 гетероалкил, замещенный или незамещенный циклобутил, замещенный или незамещенный циклопентил, замещенный или незамещенный циклогексил, замещенный или незамещенный азетидинил, замещенный или незамещенный пирролидинил, замещенный или незамещенный пиперидинил, замещенный или незамещенный оксетанил, замещенный или незамещенный тетрагидропиранил, замещенный или незамещенный тетрагидротипиранил, замещенный или незамещенный морфолинил или замещенный или незамещенный пиперазинил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^{14} представляет собой C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 дейтероалкил, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 гетероалкил, замещенный или незамещенный циклобутил, замещенный или незамещенный циклопентил, замещенный или незамещенный циклогексил, замещенный или незамещенный азетидинил, замещенный или незамещенный пирролидинил или замещенный или незамещенный пиперидинил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^{13} представляет собой H , $-CN$, $-OH$, $-N(R^{12})_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CO_2H$, $-C(=O)NHCH_3$, $-OC(=O)NHCH_3$, $NHC(=O)CH_3$, $NHC(=O)OCH_3$, $NHS(=O)_2CH_3$, SO_2CH_3 , замещенный или незамещенный циклопропил, замещенный или незамещенный циклобутил, замещенный или незамещенный циклопентил, замещенный или незамещенный циклогексил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный моноциклический гетероарил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^{10} представляет собой $-CH_2OH$, C_1 - C_6 гетероалкил, $-CO_2H$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-C(=O)N(R^{12})_2$, $-NR^{15}C(=O)OR^{14}$ или $-OC(=O)N(R^{12})_2$.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^{10} представляет собой $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, C_1 - C_6 гетероалкил, $-CO_2H$, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-NR^{15}S(=O)_2R^{14}$, $-CH_2N(R^{12})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-C(=O)N(R^{12})_2$, $-NR^{15}C(=O)OR^{14}$, $-OC(=O)N(R^{12})_2$, $-NR^{15}C(=O)N(R^{12})_2$, $-S(=O)_2OH$ или $-OP(=O)(OR^{15})_2$ или R^{10} представляет собой $-L^2-L^3-L^4-R^{13}$;

L^2 отсутствует или представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2SCH_2-$ или $-CH_2NHCH_2-$;

L^3 отсутствует или представляет собой $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-NH-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)NH-$, $-NHC(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)NH-$, $-NHC(=O)NH-$, $-NHC(=O)O-$, $-OP(=O)(OR^{15})O-$ или $-(OCH_2CH_2)_r-$;

r представляет собой 1 или 2;

L^4 представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2OCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2OCH_2-$, $-CH_2SCH_2-$, $-CH_2SCH_2CH_2-$, $-CH_2NHCH_2-$ или $-CH_2NHCH_2CH_2-$.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^{10} представляет собой $-CH_2OH$, C_1 - C_6 гетероалкил, $-CO_2H$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-C(=O)N(R^{12})_2$, $-NR^{15}C(=O)OR^{14}$ или $-OC(=O)N(R^{12})_2$ или R^{10} представляет собой $-L^2-L^3-L^4-R^{13}$;

L^2 отсутствует или представляет собой $-CH_2-$; L^3 отсутствует или представляет собой $-O-$, $-NH-$, $-C(=O)NH-$, $-NHC(=O)-$, $-OC(=O)NH-$ или $-NHC(=O)O-$;

L^4 представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ или $-CH_2CH_2CH_2-$.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^{13} представляет собой H , $-CN$, $-OH$, $-N(R^{12})_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, замещенный или незамещенный циклопропил, замещенный или незамещенный циклобутил, замещенный или незамещенный циклопентил, замещенный или незамещенный циклогексил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный моноциклический гетероарил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^{10} представляет собой $-CH_2OH$, C_1 - C_6 гетероалкил,

$$-\text{CO}_2\text{H}, -\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}, -\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2, -\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14} \text{ или } -\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2.$$

Согласно некоторым вариантам осуществления не более чем два X^2 , X^3 , X^4 , X^4 представляют собой

Согласно некоторым вариантам осуществления если оба X^4 представляют собой N, тогда X^2 представляет собой CR^2 и X^3 представляет собой CR^3 или если один X^4 представляет собой N, а другой X^4 представляет собой CH, тогда только один из X^2 и X^3 представляет собой N.

Согласно некоторым вариантам осуществления 6-членное кольцо, содержащее X^2 , X^3 , X^4 , X^4 , содержит не более чем два атома N в кольце.

Согласно некоторым вариантам осуществления X^2 представляет собой CR^2 ; X^3 представляет собой CR^3 или N ; каждый X^4 представляет собой CH или каждый X^4 представляет собой N или один X^4 представляет собой N , а другой X^4 представляет собой CH .

Согласно некоторым вариантам осуществления X^2 представляет собой CR^2 ; X^3 представляет собой CR^3 ; каждый X^4 представляет собой CH или каждый X^4 представляет собой N ; или один X^4 представляет собой N , а другой X^4 представляет собой CH .

Согласно некоторым вариантам осуществления X^2 представляет собой CR^2 ; X^3 представляет собой CR^3 ; каждый X^4 представляет собой CH .

Согласно некоторым вариантам осуществления X^2 представляет собой CR^2 ; X^3 представляет собой CR^3 ; каждый X^4 представляет собой N или один X^4 представляет собой N, а другой X^4 представляет собой CH.

Согласно некоторым вариантам осуществления X^2 представляет собой CR^2 ; X^3 представляет собой N; каждый X^4 представляет собой CH или каждый X^4 представляет собой N; или один X^4 представляет собой N, а другой X^4 представляет собой CH.

Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой H, D, F, Cl, -CN, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -NHS(=O)₂CH₃, -OC(=O)CH₃, -CO₂H, -CO₂CH₃, -NHC(=O)CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SCH(CH₃)₂, -S(=O)CH₃, -S(=O)CH₂CH₃, -S(=O)CH(CH₃)₂, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂CH₂CH₃, -S(=O)₂CH(CH₃)₂, -CD₃, -OCD₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃ или -CH₂N(CH₃)₂;

R² представляет собой H, D, F, Cl, -CN, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -NHS(=O)₂CH₃, -OC(=O)(CH₃, -CO₂H, -CO₂CH₃, -NHC(=O)CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SCH(CH₃)₂, -S(=O)CH₃, -S(=O)CH₂CH₃, -S(=O)CH(CH₃)₂, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂CH₂CH₃, -S(=O)₂CH(CH₃)₂, -CD₃, -OCD₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃ или -CH₂N(CH₃)₂; или

R¹ и R² взяты вместе с промежуточными атомами с образованием замещенного или незамещенного конденсированного 5- или 6-членного кольца с 0-3 атомами N и 0-2 атомами O или S в кольце, которое представляет собой замещенный или незамещенный дигидрофуранил, замещенный или незамещенный диоксолил, замещенный или незамещенный фуранил, замещенный или незамещенный тиенил, замещенный или незамещенный пирролил, замещенный или незамещенный оксазолил, замещенный или незамещенный тиазолил, замещенный или незамещенный имидазолил, замещенный или незамещенный пиразолил, замещенный или незамещенный триазолил, замещенный или незамещенный изоксазолил, замещенный или незамещенный изотиазолил, замещенный или незамещенный дигидропирролил, замещенный или незамещенный пиридилил, замещенный или незамещенный пиримидинил, замещенный или незамещенный пиазинил, замещенный или незамещенный пиридазинил или замещенный или незамещенный диоксинил;

R³ представляет собой H, D, F, Cl, -CN, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -NHS(=O)₂CH₃, -OC(=O)(CH₃), -CO₂H, -CO₂CH₃, -NHC(=O)CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -CD₃, -OCD₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃ или -CH₂N(CH₃)₂.

Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой H, D, F, Cl, -CN, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -NHS(=O)₂CH₃, -OC(=O)CH₃, -CO₂H, -CO₂CH₃, -NHC(=O)CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -CD₃, -OCD₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃ или -CH₂N(CH₃)₂;

R² представляет собой H, D, F, Cl, -CN, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -NHS(=O)₂CH₃, -OC(=O)(CH₃, -CO₂H, -CO₂CH₃, -NHC(=O)CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -CD₃, -OCD₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃ или -CH₂N(CH₃)₂; или

R^1 и R^2 взяты вместе с промежуточными атомами с образованием замещенного или незамещенного конденсированного 5-членного кольца с 0-3 атомами N и 0-2 атомами O или S в кольце, которое пред-

ставляет собой замещенный или незамещенный дигидрофуранил, замещенный или незамещенный диоксолил, замещенный или незамещенный фуранил, замещенный или незамещенный тиенил, замещенный или незамещенный пирролил, замещенный или незамещенный оксазолил, замещенный или незамещенный тиазолил, замещенный или незамещенный имидазолил, замещенный или незамещенный пиразолил, замещенный или незамещенный триазолил, замещенный или незамещенный изоксазолил или замещенный или незамещенный изотиазолил;

R^3 представляет собой H, D, F, Cl, -CN, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -NHS(=O)₂CH₃, -OC(=O)(CH₃, -CO₂H, -CO₂CH₃, -NHC(=O)CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -CD₃, -OCD₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃ или -CH₂N(CH₃)₂.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой H, D, F, Cl, -CN, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -SCH₃, -CD₃, -OCD₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃ или -OCH₂CF₃;

R^2 представляет собой H, D, F, Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -SCH₃, -CD₃, -OCD₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃ или -OCH₂CF₃;

R^3 представляет собой H, D, F, Cl, -CH₃, -OCH₃, -CD₃, -OCD₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂ или -OCF₃.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой H, D, F, Cl, -CN, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CD₃, -OCD₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃ или -OCH₂CF₃;

R^2 представляет собой H, D, F, Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CD₃, -OCD₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃ или -OCH₂CF₃; R^3 представляет собой H, D, F, Cl, -CH₃, -OCH₃, -CD₃, -OCD₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂ или -OCF₃.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -OCH₃, -SCH₃, -CD₃, -OCD₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃ или -OCH₂CF₃;

R^2 представляет собой H, D, F, Cl, -CH₃, -CD₃, -CH₂F, -CHF₂ или -CF₃;

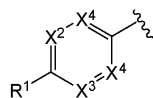
R^3 представляет собой H.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -OCH₃, -CD₃, -OCD₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃ или -OCH₂CF₃;

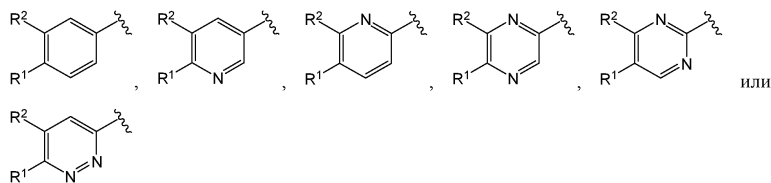
R^2 представляет собой H, D, F, Cl, -CH₃, -CD₃, -CH₂F, -CHF₂ или -CF₃;

R^3 представляет собой H.

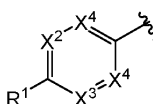
Согласно некоторым вариантам осуществления



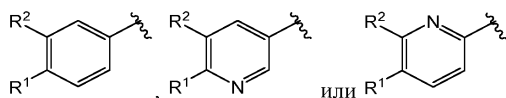
представляет собой



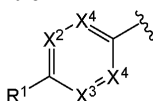
Согласно некоторым вариантам осуществления



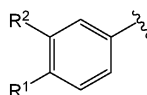
представляет собой



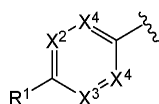
Согласно некоторым вариантам осуществления



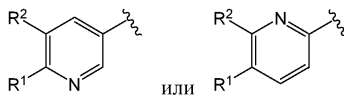
представляет собой



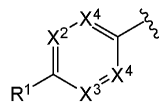
Согласно некоторым вариантам осуществления



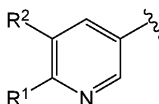
представляет собой



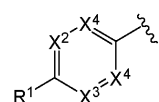
Согласно некоторым вариантам осуществления



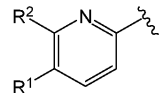
представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления



представляет собой

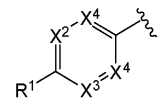


Согласно некоторым вариантам осуществления X^2 представляет собой N;

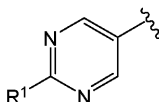
X^3 представляет собой N;

каждый X^4 представляет собой CH.

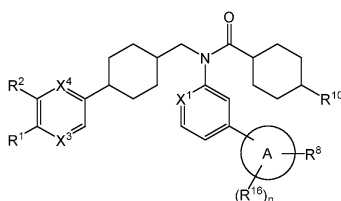
Согласно некоторым вариантам осуществления



представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления соединения содержит следующую структуру формулы (IX) или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата



Формула (IX).

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой H, D, F, Cl, -CN, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -NHS(=O)₂CH₃, -OC(=O)CH₃, -CO₂H, -CO₂CH₃, -NHC(=O)CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -CD₃, -OCD₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃ или -CH₂N(CH₃)₂.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой H, D, F, Cl, -CN, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CD₃, -OCD₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃ или -OCH₂CF₃.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -OCH₃, -CD₃, -OCD₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃ или -OCH₂CF₃.

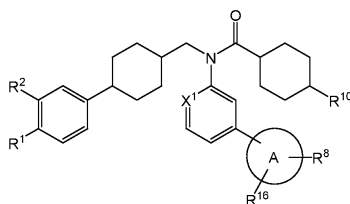
Согласно некоторым вариантам осуществления R^8 представляет собой H, D, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CD₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CHFCH₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)CH₂CH₃, -C(=O)CH(CH₃)₂, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -CO₂CH(CH₃)₂, -C(=O)NHCH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NHCH₃, замещенный или незамещенный циклопропил, замещенный

Cl, -CN, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -NHS(=O)₂CH₃, -S(=O)₂CH₃, -C(=O)CH₃, -OC(=O)CH₃, -CO₂H, -CO₂CH₃, -NHC(=O)CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH=CH₂, -CH=CHCH₃, -C≡CH, -C≡CCH₃, -C≡CCH₂CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -CD₃, -OCD₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃ или -CH₂N(CH₃)₂, замещенный или незамещенный циклопропил, замещенный или незамещенный циклобутил, замещенный или незамещенный циклопентил, замещенный или незамещенный циклогексил, замещенный или незамещенный азиридирил, замещенный или незамещенный азетидинил, замещенный или незамещенный пирролидинил, замещенный или незамещенный пиперидинил, замещенный или незамещенный тетрагидрофуранил, замещенный или незамещенный тетрагидропиранил, замещенный или незамещенный тетрагидротиопиранил, замещенный или незамещенный морфолинил, замещенный или незамещенный тиоморфолинил или замещенный или незамещенный пиперазинил.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R¹⁶ независимо представляет собой H, D, F, Cl, -CN, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -NHS(=O)₂CH₃, -S(=O)₂CH₃, -C(=O)CH₃, -OC(=O)CH₃, -CO₂H, -CO₂CH₃, -NHC(=O)CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH=CH₂, -CH=CHCH₃, -C≡CH, -C≡CCH₃, -C≡CCH₂CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -CD₃, -OCD₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃ или -CH₂N(CH₃)₂, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, азиридирил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил, тиоморфолинил или пиперазинил.

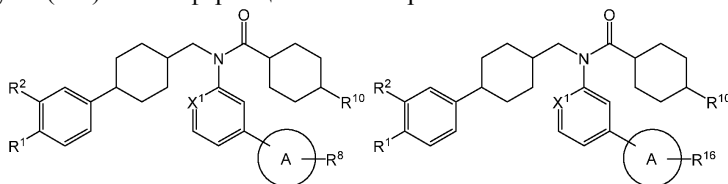
Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R¹⁶ независимо представляет собой H, D, F, Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SCH(CH₃)₂, -CD₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, замещенный или незамещенный циклопропил или замещенный или незамещенный циклобутил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R¹⁶ независимо представляет собой H, D, F, Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -CD₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, замещенный или незамещенный циклопропил или замещенный или незамещенный циклобутил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R¹⁶ независимо представляет собой H, D, F, Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CD₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃ или -CH₂CF₃.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение содержит следующую структуру формулы (X) или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата:



Формула (X).

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение содержит следующую структуру формулы (XI) или формулы (XII) или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата:



Формула (XI)

Формула (XII).

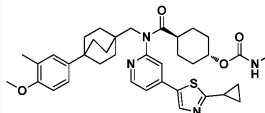
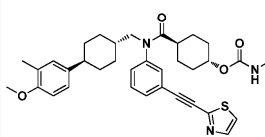
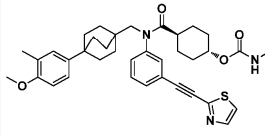
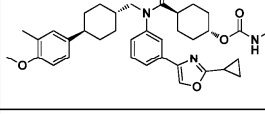
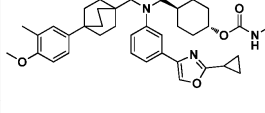
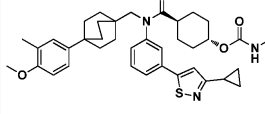
В настоящем документе рассматривается любая комбинация групп, описанных выше для различных переменных. На протяжении всего описания группы и их заместители выбираются специалистом в настоящей области техники для обеспечения стабильных фрагментов и соединений.

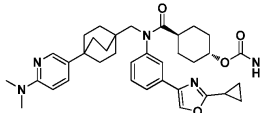
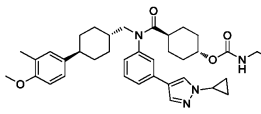
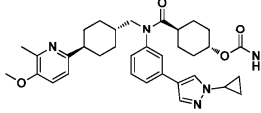
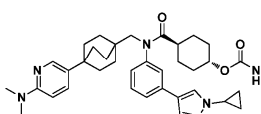
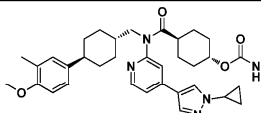
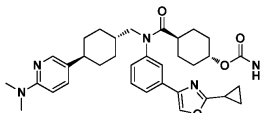
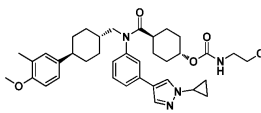
Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения включают в себя, без ограничения, описанные в табл. 1 и 2.

Таблица 1

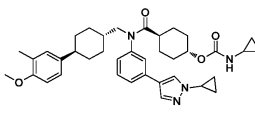
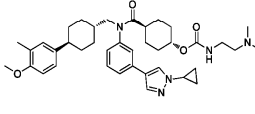
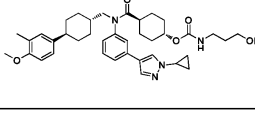
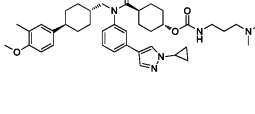
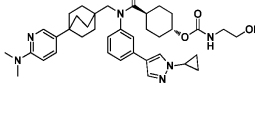
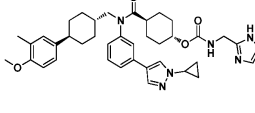
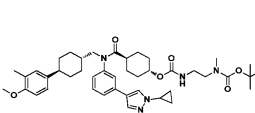
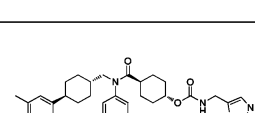
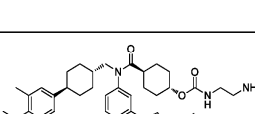
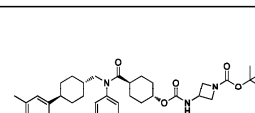
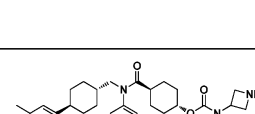
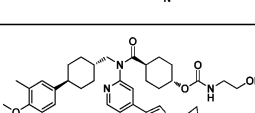
№ соединения	Структура	Химическое наименование
1		транс-4-((3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
1.01		транс-4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
1.02		4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-транс-метилкарбамат
1.03		транс-4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(3-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
1.04		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
1.05		4-((3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-транс-метилкарбамат
1.06		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилкарбамат
1.07		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбонат

1.08		4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-транс-карбамат
1.09		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(3-фтор-1-метил-1 <i>H</i> -индазол-5-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
1.10		транс-4-((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
2		транс-4-((3-(3-циклопропилизотиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
2.01		транс-4-(((транс-4-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)(3-(2-метоксизотиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
2.02		транс-4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат

2.03		4-((4-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-транс-метилкарбамат
2.04		транс-4-(((транс-4-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)(3-(тиазол-2-илэтинил)фенил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
2.05		4-(((4-(4-Метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(3-(тиазол-2-илэтинил)фенил)карбамоил)циклогексил-транс-метилкарбамат
2.06		транс-4-(((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
2.07		4-((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-транс-метилкарбамат
2.08		4-((3-(3-Циклопропилизотиазол-5-ил)фенил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-транс-метилкарбамат

3		4-((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-транс-метилкарбамат
3.01		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилэтилкарбамат
3.02		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
3.03		4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-транс-метилкарбамат
3.04		транс-4-((4-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
3.05		транс-4-((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
4		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат

4.01		транс-4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат
4.02		4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)-транс-карбамат
4.03		4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)-транс-карбамат
4.04		4-((3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)-транс-карбамат
4.05		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексизопропилкарбамат
4.06		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-метоксиазетидин-1-карбоксилат
4.07		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилморфолин-4-карбоксилат

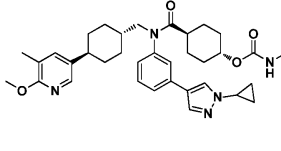
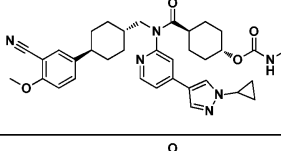
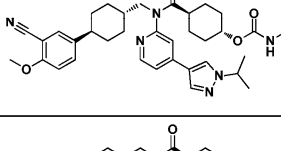
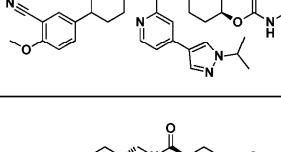
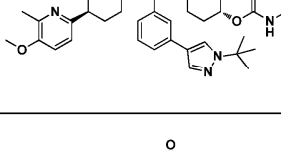
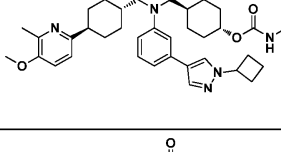
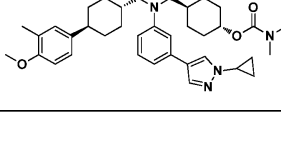
4.08		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилциклопропилкарбамат
4.09		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-(диметиламино)этил)карбамат
4.10		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(3-гидроксипропил)карбамат
4.11		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(3-(диметиламино)пропил)карбамат
4.12		4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксизтил)-транс-карбамат
4.13		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-((1 <i>H</i> -имидазол-2-ил)метил)карбамат
4.14		трет-бутил-2-(((транс-4-((3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)окси)карбонил)амино)этил)(метил)карбамат
4.15		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-((1 <i>H</i> -имидазол-4-ил)метил)карбамат
4.16		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-аминоэтил)карбамат
4.17		трет-бутил-3-(((транс-4-((3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)окси)карбонил)амино)азетидин-1-карбоксилат
4.18		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилазетидин-3-илкарбамат
4.19		транс-4-((4-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксизтил)карбамат

4.20		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(4-(диметиламино)бутил)карбамат
4.21		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(5-(диметиламино)пентил)карбамат
4.22		транс-4-((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат
4.23		4-((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-транс-(2-гидроксиэтил)карбамат
4.24		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат
4.25		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат

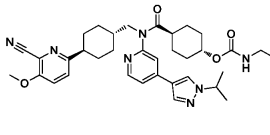
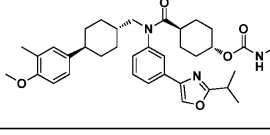
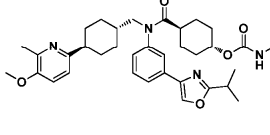
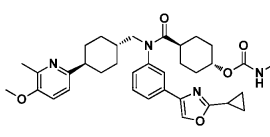
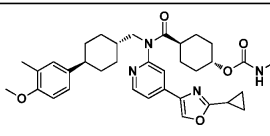
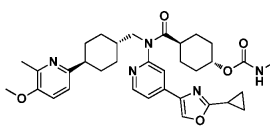
4.26		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
4.27		транс-4-((4-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
4.28		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-((метилтио)метил)азетидин-1-карбоксилат
5		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексилэтилкарбамат
5.01		транс-4-((4-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
5.02		транс-4-((4-(2-Изопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
5.03		транс-4-((4-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат

5.04		транс-4-(((4-(2-Изопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
5.05		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(2-циклопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
5.06		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
5.07		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(4-(2-циклопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
5.08		транс-4-(((3-(2-Изопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
5.09		транс-4-(((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат

5.10		транс-4-((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
5.11		транс-4-(((транс-4-(5-Хлор-6-метоксипиридин-3-ил)циклогексил)метил)(3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
5.12		транс-4-(((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
5.13		транс-4-(((4-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
5.14		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
5.15		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат

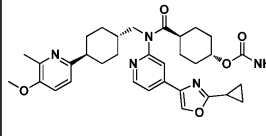
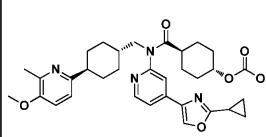
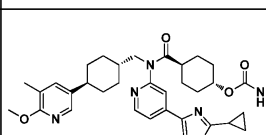
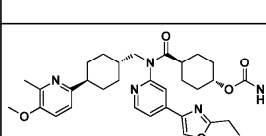
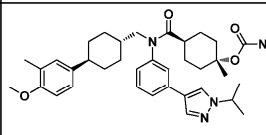
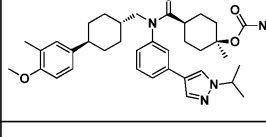
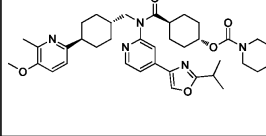
5.16		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(6-метокси-5-метилпиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
5.17		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
5.18		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
5.19		цис-4-(((4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
5.20		транс-4-((3-(1-(трет-бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
5.21		транс-4-((3-(1-Циклобутил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
5.22		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилдиметилкарбамат

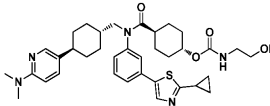
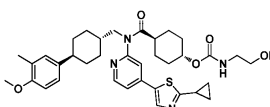
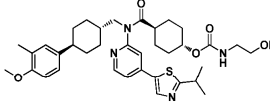
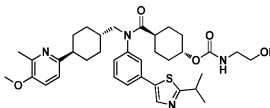
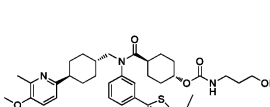
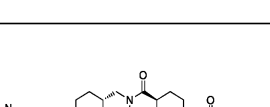
5.23		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
5.24		транс-4-((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
5.25		транс-4-((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилэтилкарбамат
5.26		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
5.27		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(4-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
5.28		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(3-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат

5.29		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексилэтилкарбамат
5.30		транс-4-((3-(2-Изопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
5.31		транс-4-((3-(2-Изопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
5.32		транс-4-((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
5.33		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
5.34		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат

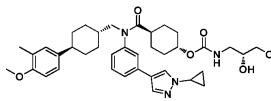
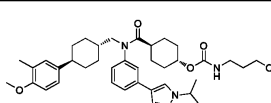
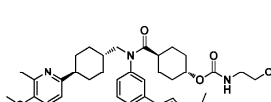
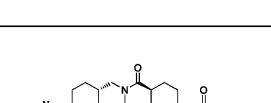
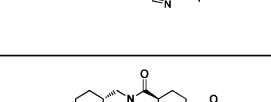
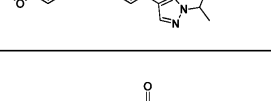
5.35		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
5.36		транс-4-((3-(6-(Диметиламино)пиридин-3-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
5.37		транс-4-((3-(6-Циклопропилпиридин-3-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
5.38		транс-4-((3-(2-(Диметиламино)пиримидин-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
5.39		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
5.40		транс-4-((6-(Диметиламино)-[3,4'-бипиридин]-2'-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
5.41		транс-4-((3-(6-(Диметиламино)пиридин-3-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат

5.42		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
5.43		транс-4-(((4-(2-Изопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
5.44		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
5.45		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(2-изопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
5.46		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(3-(2-изопропилоксазол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
5.47		транс-4-(((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилэтилкарбамат

5.48		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилкарбамат
5.49		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбонат
5.50		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(6-метокси-5-метилпиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
5.51		транс-4-((4-(2-Этилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат
5.52		транс-4-((3-(1-Изопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)-1-метилциклогексилметилкарбамат
5.53		цис-4-((3-(1-Изопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)-1-метилциклогексилметилкарбамат
6		транс-4-((4-(2-Изопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилморфолин-4-карбоксилат

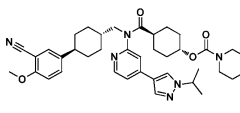
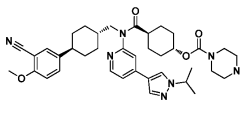
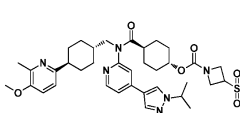
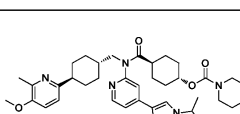
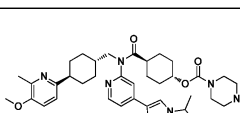
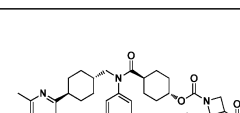
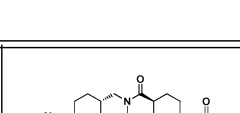
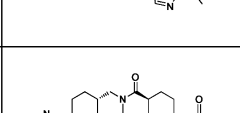
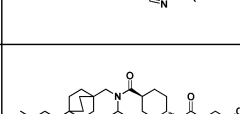
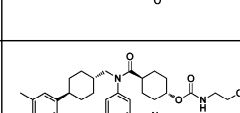
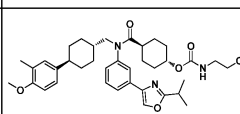
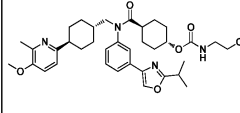
6.01		4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)-транс-карбамат
6.02		транс-4-((4-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат
6.03		транс-4-((4-(2-Изопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат
6.04		транс-4-((3-(2-Изопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат
6.05		транс-4-((3-(2-Изопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(3-гидроксипропил)карбамат
6.06		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат

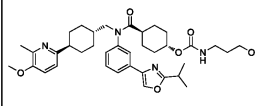
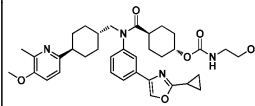
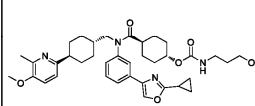
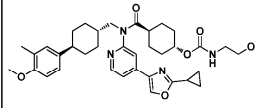
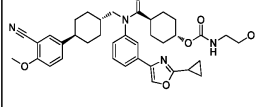
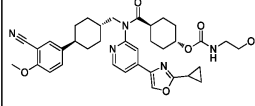
6.07		транс-4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат
6.08		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат
6.09		транс-4-((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат
6.10		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-метоксиэтил)карбамат
6.11		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)карбамат
6.12		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-((<i>S</i>)-2,3-дигидроксипропил)карбамат

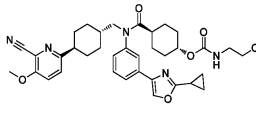
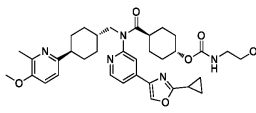
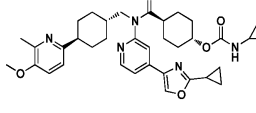
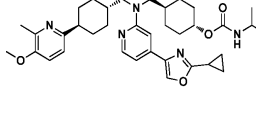
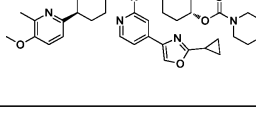
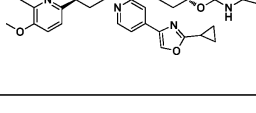
6.13		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-((<i>R</i>)-2,3-дигидроксипропил)карбамат
6.14		транс-4-((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(3-гидроксипропил)карбамат
6.15		транс-4-((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат
6.16		транс-4-((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(3-гидроксипропил)карбамат
6.17		транс-4-((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат
6.18		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(1-метилазетидин-3-ил)карбамат

6.19		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат
6.20		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат
6.21		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат
6.22		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат
6.23		транс-4-(((транс-4-(5-Хлор-6-метоксипиридин-3-ил)циклогексил)метил)(3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат
6.24		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилоксетан-3-илкарбамат
6.25		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-4-метилпиперазин-1-карбоксилат
6.26		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-метоксиэтил)(метил)карбамат
6.27		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилтиоморфолин-4-карбоксилат
6.28		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат
6.29		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(метилсульфонил)азетидин-1-карбоксилат
6.30		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(метилтио)азетидин-1-карбоксилат

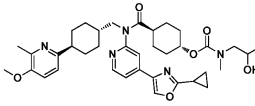
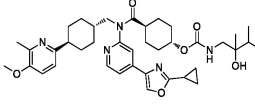
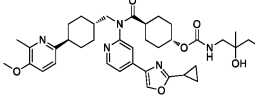
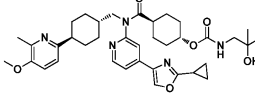
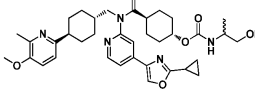
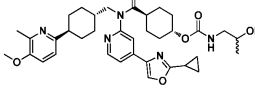
6.31		транс-4-(((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилциклопропилкарбамат
6.32		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексизопропилкарбамат
6.33		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексилциклопропилкарбамат
6.34		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил-(2-метоксиэтил)карбамат
6.35		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексилциклопропилкарбамат
6.36		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил-3-(метилсульфонил)азетидин-1-карбоксилат

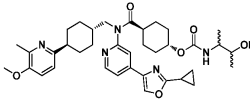
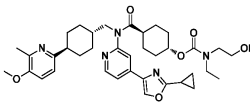
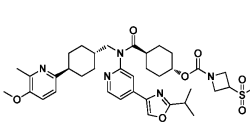
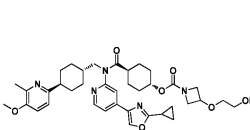
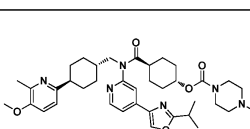
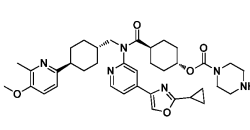
6.37		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексилморфолин-4-карбоксилат
6.38		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил-4-метилпиперазин-1-карбоксилат
6.39		транс-4-((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(метилсульфонил)азетидин-1-карбоксилат
6.40		транс-4-((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилморфолин-4-карбоксилат
6.41		транс-4-((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-4-метилпиперазин-1-карбоксилат
6.42		транс-4-((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(метилсульфонил)азетидин-1-карбоксилат
6.43		транс-4-((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилморфолин-4-карбоксилат
6.44		транс-4-((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-4-метилпиперазин-1-карбоксилат
6.45		4-((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-транс-(2-гидроксиэтил)карбамат
6.46		транс-4-((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат
6.47		транс-4-((3-(2-Изопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат
6.48		транс-4-((3-(2-Изопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат

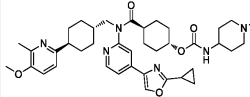
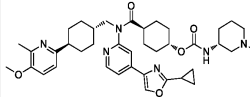
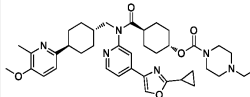
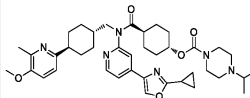
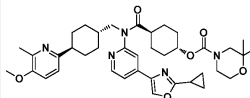
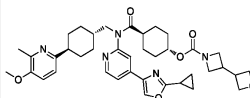
6.49		транс-4-((3-(2-Изопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(3-гидроксипропил)карбамат
6.50		транс-4-((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат
6.51		транс-4-((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(3-гидроксипропил)карбамат
6.52		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат
6.53		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат
6.54		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат

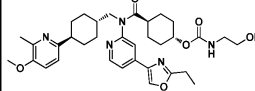
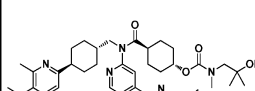
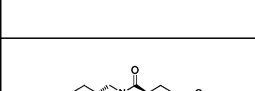
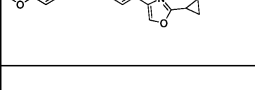
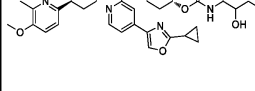
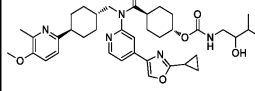
6.55		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат
6.56		транс-4-(((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-метоксиэтил)карбамат
6.57		транс-4-(((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилциклопропилкарбамат
6.58		транс-4-(((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогекс илизопропилкарбамат
6.59		транс-4-(((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогекс илморфолин-4-карбоксилат
6.60		транс-4-(((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогекс илоксетан-3-илкарбамат

6.61		транс- <i>N</i> -(4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)- <i>N</i> -((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)-4-(2-(3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)циклогексанкарбоксамид
6.62		транс- <i>N</i> -(4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(2-(3-гидроксипропил)амино)-2-оксоэтил)- <i>N</i> -((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид
6.63		транс- <i>N</i> -(4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)- <i>N</i> -((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)-4-(2-(2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-оксоэтил)циклогексанкарбоксамид
6.64		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-4-метилпиперазин-1-карбоксилат
6.65		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-4-метилпиперазин-1-карбоксилат
6.66		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-((S)-2,3-дигидроксипропил)карбамат

6.67		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксипропил)(метил)карбамат
6.68		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидрокси-2,3-диметилбутил)карбамат
6.69		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидрокси-2-метилбутил)карбамат
6.70		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидрокси-2-метилпропил)карбамат
6.71		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(1-гидроксипропан-2-ил)карбамат
6.72		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксипропил)карбамат

6.73		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогекс-ил-(3-гидроксибутан-2-ил)карбамат
6.74		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогекс-ил-этил(2-гидроксизтил)карбамат
6.75		транс-4-((4-(2-Изопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогекс-ил-3-(метилсульфонил)азетидин-1-карбоксилат
6.76		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогекс-ил-3-(2-гидроксизтокси)азетидин-1-карбоксилат
6.77		транс-4-((4-(2-Изопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогекс-ил-4-метилпиперазин-1-карбоксилат
6.78		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогекс-илпиперазин-1-карбоксилат

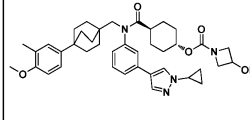
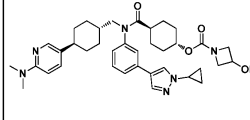
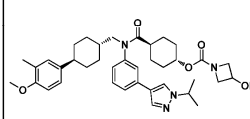
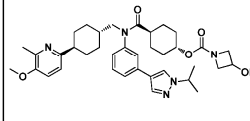
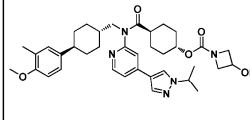
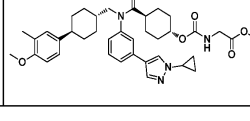
6.79		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(1-метилпиперидин-4-ил)карбамат
6.80		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-((R)-1-метилпиперидин-3-ил)карбамат
6.81		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-4-этилпиперазин-1-карбоксилат
6.82		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-4-изопропилпиперазин-1-карбоксилат
6.83		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-2,2-диметилморфолин-4-карбоксилат
6.84		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(оксетан-3-ил)азетидин-1-карбоксилат

6.85		транс-4-((4-(2-Этилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат
6.86		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидрокси-2-метилпропил)(метил)карбамат
6.87		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)(метил)карбамат
6.88		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(3-гидроксипентан-2-ил)карбамат
6.89		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидрокси-3-метилбутил)карбамат
6.90		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)карбамат

6.91		транс-4-((4-(2-Изопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогекс ил-(2-гидрокси-2-метилпропил)карбамат
6.92		транс-4-((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогекс ил-(2-гидрокси-2-метилпропил)карбамат
6.93		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогекс ил-((<i>S</i>)-1-гидроксипропан-2-ил)карбамат
6.94		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогекс ил-((<i>R</i>)-1-гидроксипропан-2-ил)карбамат
6.95		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогекс ил-((<i>R</i>)-2-гидроксипропил)карбамат
6.96		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогекс ил-((<i>S</i>)-2-гидроксипропил)карбамат

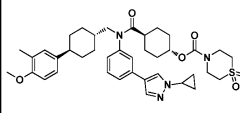
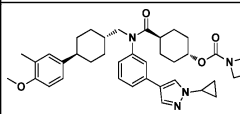
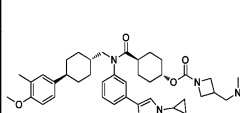
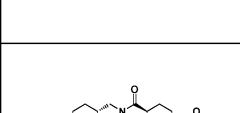
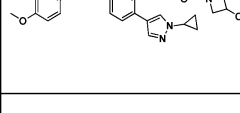
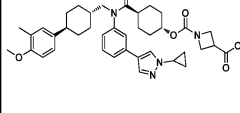
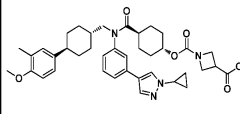
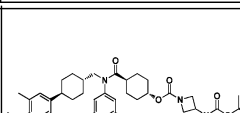
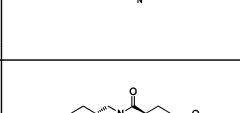
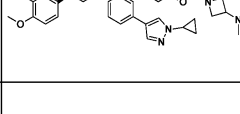
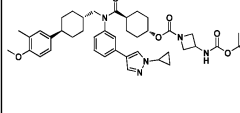
7		транс-4-((4-(2-Циклопропиллоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
7.01		транс-4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
7.02		транс-4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
7.03		транс-4-((4-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
7.04		транс-4-((4-(2-Изопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
7.05		транс-4-((3-(2-Изопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат

7.06		транс-4-((4-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
7.07		транс-4-((4-(2-Изопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
7.08		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(2-циклопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
7.09		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
7.10		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(4-(2-циклопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
7.11		транс-4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат

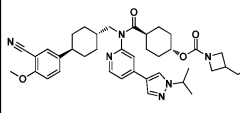
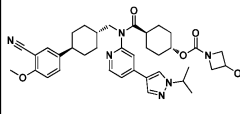
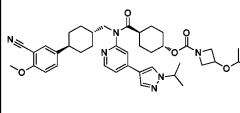
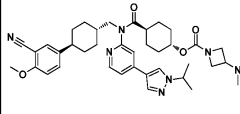
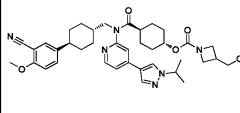
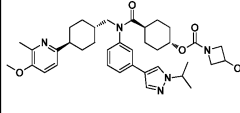
7.12		4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-транс-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
7.13		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
7.14		транс-4-((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
7.15		транс-4-((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
7.16		транс-4-((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
7.17		Метил-2-(((транс-4-((3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)окси)карбонил)амино)ацетат

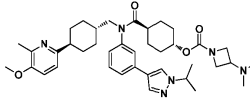
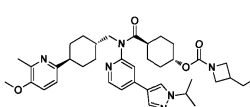
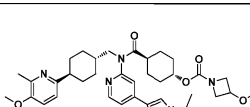
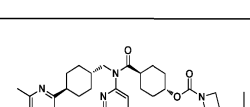
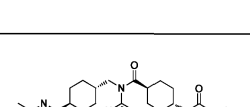
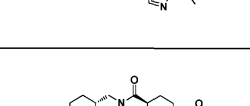
7.18		2-((((транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)окси)карбонил)амино)уксусная кислота
7.19		транс-4-((((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
7.20		транс-4-((((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
7.21		транс-4-((((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
7.22		транс-4-((((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
7.23		транс-4-((((транс-4-(5-Хлор-6-метоксипиридин-3-ил)циклогексил)метил)(3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат

7.24		транс-4-((4-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
7.25		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(6-метокси-5-метилпиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
7.26		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(метоксиметил)азетидин-1-карбоксилат
7.27		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(диметиламино)азетидин-1-карбоксилат
7.28		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилат
7.29		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилтиоморфолин-4-карбоксилат-1-оксид

7.30		транс-4-((3-(1-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилтиоморфолин-4-карбоксилат-1,1-диоксид
7.31		транс-4-((3-(1-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилазетидин-1-карбоксилат
7.32		транс-4-((3-(1-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-((диметиламино)метил)азетидин-1-карбоксилат
7.33		транс-4-((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
7.34		1-(транс-4-((3-(1-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)-3-метилазетидин-1,3-дикарбоксилат
7.35		1-((транс-4-((3-(1-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)окси)карбонил)азетидин-3-карбоновая кислота
7.36		транс-4-((3-(1-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)азетидин-1-карбоксилат
7.37		транс-4-((3-(1-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(метиламино)азетидин-1-карбоксилат
7.38		транс-4-((3-(1-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)азетидин-1-карбоксилат
7.39		транс-4-((3-(1-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-аминоазетидин-1-карбоксилат
7.40		транс-4-((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат

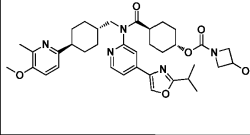
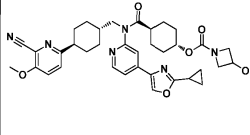
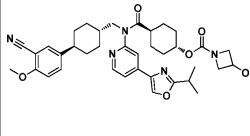
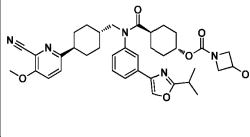
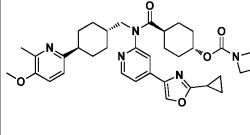
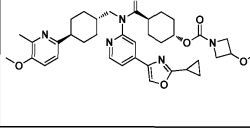
7.41		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(2-метокси-2-оксоэтил)азетидин-1-карбоксилат
7.42		2-1-(((транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)окси)карбонил)азетидин-3-ил)уксусная кислота
7.43		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(3-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
7.44		транс-4-(((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогекс илизопропилкарбамат
7.45		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексилдиметилкарбамат
7.46		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексилазетидин-1-карбоксилат

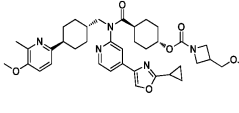
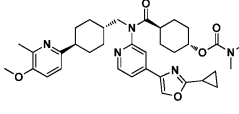
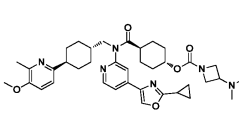
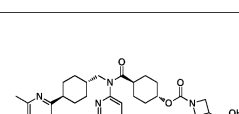
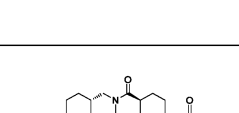
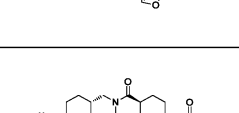
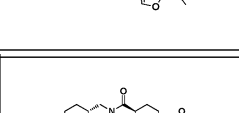
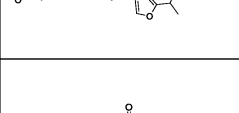
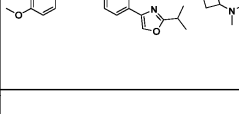
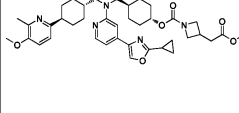
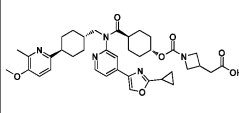
7.47		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил-3-этилазетидин-1-карбоксилат
7.48		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил-3-метоксиазетидин-1-карбоксилат
7.49		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил-3-изопроксоазетидин-1-карбоксилат
7.50		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил-3-(диметиламино)азетидин-1-карбоксилат
7.51		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилат
7.52		транс-4-((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-метоксиазетидин-1-карбоксилат

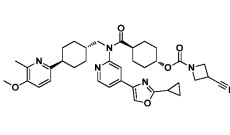
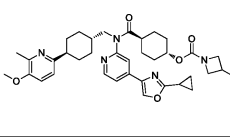
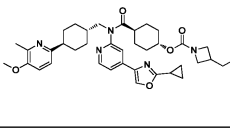
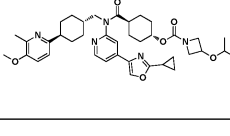
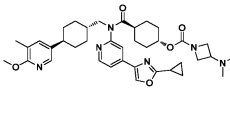
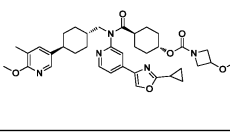
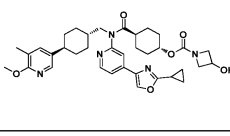
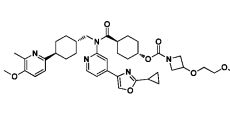
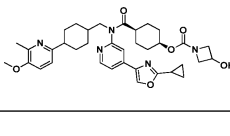
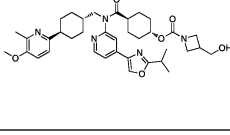
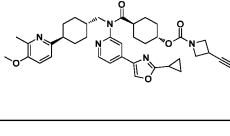
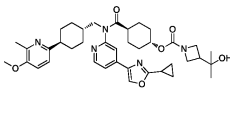
7.53		транс-4-((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(диметиламино)азетидин-1-карбоксилат
7.54		транс-4-((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-этилазетидин-1-карбоксилат
7.55		транс-4-((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-метоксиазетидин-1-карбоксилат
7.56		транс-4-((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксилат
7.57		транс-4-((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-изопропилазетидин-1-карбоксилат
7.58		транс-4-((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(диметиламино)азетидин-1-карбоксилат

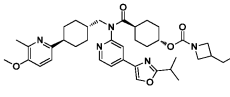
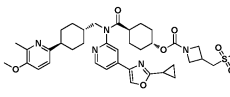
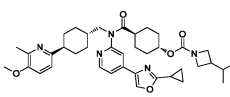
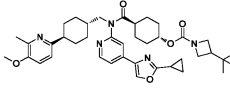
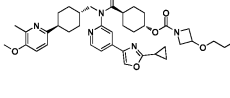
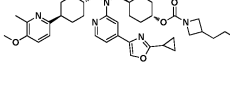
7.59		транс-4-((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилат
7.60		транс-4-((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-этилазетидин-1-карбоксилат
7.61		транс-4-((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилат
7.62		транс-4-((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиязетидин-1-карбоксилат
7.63		транс-4-((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиязетидин-1-карбоксилат
7.64		транс-4-((3-(2-Изопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиязетидин-1-карбоксилат

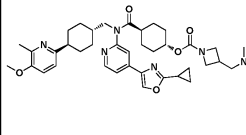
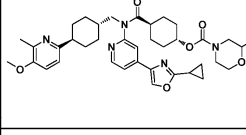
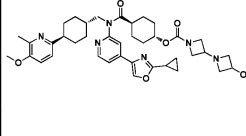
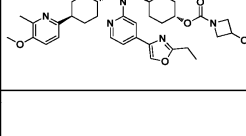
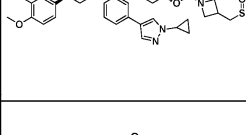
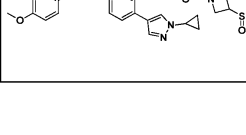
7.65		транс-4-((3-(2-Изопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
7.66		транс-4-((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
7.67		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
7.68		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
7.69		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
7.70		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат

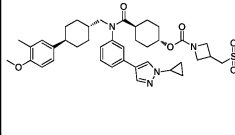
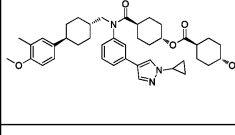
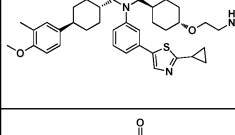
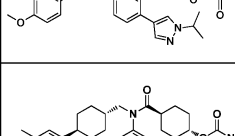
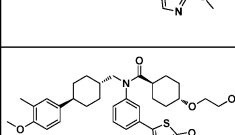
7.71		транс-4-((4-(2-Изопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
7.72		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
7.73		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(2-изопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
7.74		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(3-(2-изопропилоксазол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
7.75		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
7.76		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-метоксиазетидин-1-карбоксилат

7.77		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(метоксиметил)азетидин-1-карбоксилат
7.78		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексидиметилкарбамат
7.79		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(диметиламино)азетидин-1-карбоксилат
7.80		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилат
7.81		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(диметиламино)азетидин-1-карбоксилат
7.82		транс-4-((4-(2-Изопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-метоксизетидин-1-карбоксилат
7.83		транс-4-((4-(2-Изопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-изопропоксизетидин-1-карбоксилат
7.84		транс-4-((4-(2-Изопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(диметиламино)азетидин-1-карбоксилат
7.85		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(2-метокси-2-оксоэтил)азетидин-1-карбоксилат
7.86		2-(1-(((транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)окси)карбонил)азетидин-3-ил)уксусная кислота
7.87		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-этоксизетидин-1-карбоксилат

7.88		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогекс-ил-3-цианоазетидин-1-карбоксилат
7.89		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогекс-ил-3-метилазетидин-1-карбоксилат
7.90		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогекс-ил-3-этилазетидин-1-карбоксилат
7.91		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогекс-ил-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксилат
7.92		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(6-метокси-5-метилпиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогекс-ил-3-(диметиламино)азетидин-1-карбоксилат
7.93		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(6-метокси-5-метилпиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогекс-ил-3-метоксиазетидин-1-карбоксилат
7.94		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(6-метокси-5-метилпиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогекс-ил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
7.95		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогекс-ил-3-(2-метоксиэтокси)азетидин-1-карбоксилат
7.96		4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогекс-ил-цис-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
7.97		транс-4-((4-(2-Изопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогекс-ил-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилат
7.98		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогекс-ил-3-этинилазетидин-1-карбоксилат
7.99		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогекс-ил-3-(2-гидроксипропан-2-ил)азетидин-1-карбоксилат

7.100		транс-4-((4-(2-Изопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-этилазетидин-1-карбоксилат
7.101		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-карбоксилат
7.102		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-изопропилазетидин-1-карбоксилат
7.103		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(трет-бутил)азетидин-1-карбоксилат
7.104		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-пропоксиазетидин-1-карбоксилат
7.105		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-пропилазетидин-1-карбоксилат

7.106		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогекс ил-3-(диметиламино)метил)азетидин-1- карбоксилат
7.107		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогекс ил-2-метилморфолин-4-карбоксилат
7.108		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогекс ил-3-гидрокси-[1,3'-биазетидин]-1'- карбоксилат
7.109		транс-4-((4-(2-Этилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогекс ил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
8		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил) циклогексил-3- ((метилсульфинил)метил)азетидин-1- карбоксилат
8.01		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил) циклогексил-3-(метилсульфинил)азетидин-1- карбоксилат

9		транс-4-((3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамонил)циклогексил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-карбоксилат
10		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамонил)циклогексил-транс-4-гидроксициклогексанкарбоксилат
11		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(2-(метиламино)этокси)циклогексанкарбоксами дгидрохлорид
12		2-((транс-4-((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамонил)циклогексил)окси)уксусная кислота
13		транс-4-(((транс-4-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)карбамонил)циклогексилдиметилкарбамат
13.01		транс- <i>N</i> -((транс-4-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(2-метоксиэтокси)- <i>N</i> -(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид

13.02		транс- <i>N</i> -((транс-4-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(3-метоксипропокси)- <i>N</i> -(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид
13.03		транс-4-(2-Гидроксиэтокси)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)- <i>N</i> -(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид
13.04		транс-4-(3-Гидроксипропокси)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)- <i>N</i> -(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид
13.05		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-4-(2-(диметиламино)этокси)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид
14		Этил-2-(транс-4-((3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)ацетат
15		транс- <i>N</i> -(3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-4-(гидроксиметил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид
15.01		транс-4-(Гидроксиметил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)- <i>N</i> -(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид

15.02		транс- <i>N</i> -(3-(2-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид
15.03		транс-4-(Гидроксиметил)- <i>N</i> -(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)- <i>N</i> -((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид
15.04		транс- <i>N</i> -(4-(2-(4-Метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид
16		транс-4-((3-(2-(4-Метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота
17		транс-4-((3-(2-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота
17.01		транс-4-(((транс-4-(4-Метокси-3-метокситиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота

17.02		4-(((транс-4-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)карбамоил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота
17.03		транс-4-(((транс-4-(3-Хлор-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота
17.04		транс-4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(3-фтор-1-метил-1 <i>H</i> -индазол-5-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота
17.05		транс-4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота
17.06		транс-4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота
17.07		транс-4-(((4-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота

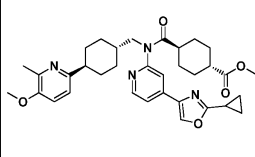
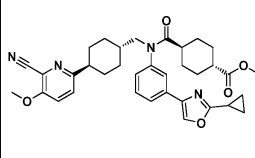
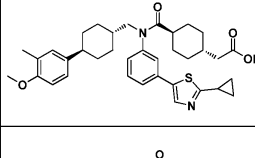
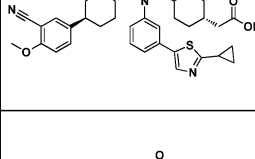
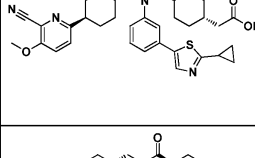
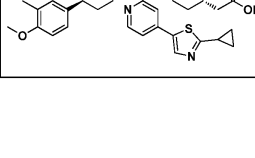
17.08		транс-4-((3-(2-(4-метокси-6-метилпиридин-2-ил)тиазол-5-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота
17.09		транс-4-((4-(2-(4-метокси-3-метилфенил)тиазол-5-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота
17.10		транс-4-((3-(2-(4-метокси-6-метилпиридин-2-ил)тиазол-5-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота
17.11		транс-4-((транс-4-(3-циано-4-метоксифенил)тиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота
17.12		транс-4-(((транс-4-(6-циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота
17.13		транс-4-((3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)тиазол-5-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота
17.14		транс-4-((3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)тиазол-5-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота
17.15		транс-4-(((транс-4-(3-хлор-4-метоксифенил)тиазол-5-ил)циклогексил)метил)(3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота
17.16		транс-4-((3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(3-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)тиазол-5-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота
17.17		транс-4-((3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота
17.18		транс-4-((3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)тиазол-5-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота
17.19		транс-4-((4-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота

17.20		транс-4-((4-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота
17.21		транс-4-((4-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота
17.22		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота
17.23		2-(транс-4-((4-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота
17.24		2-(транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота
17.25		2-(транс-4-((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота
17.26		2-(транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота
17.27		2-(транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота
18		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота
18.01		транс-4-((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота
18.02		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота
18.03		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота

18.04		транс-4-((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота
18.05		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота
18.06		транс-Метил-4-((3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат
18.07		транс-Метил-4-(((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат
18.08		транс-Метил-4-((3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат
18.09		транс-Метил-4-(((транс-4-(6-циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат

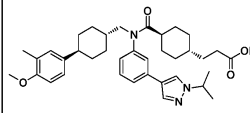
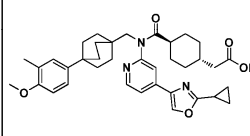
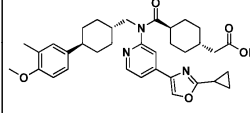
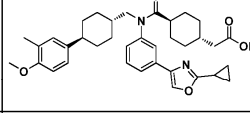
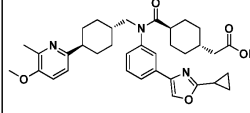
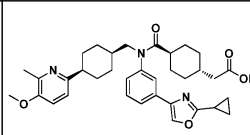
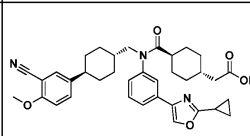
18.10		Метил-4-(((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)карбамоил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат
18.11		транс-4-(Бензилокси)- <i>N</i> -(((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)- <i>N</i> -(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид
18.12		транс- <i>N</i> -(((транс-4-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-((4-метоксибензил)окси)- <i>N</i> -(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид
18.13		транс-Метил-4-((3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат
18.14		транс-Метил-4-((3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат
18.15		трет-бутил-4-((3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил)-транс-карбамат
18.16		трет-бутил(транс-4-((3-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)карбамат

18.17		транс-Метил-4-((4-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат
18.18		Этил-2-(транс-4-((4-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)ацетат
18.19		транс-Метил-4-((3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат
18.20		Этил-2-(транс-4-((4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)ацетат
18.21		Этил-2-(транс-4-(((транс-4-(3-циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)ацетат
18.22		Этил-2-(транс-4-(((транс-4-(6-циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)ацетат

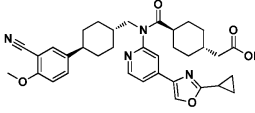
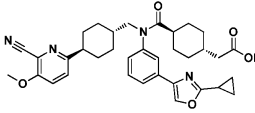
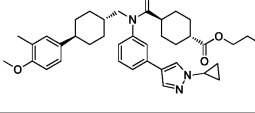
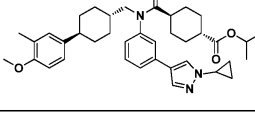
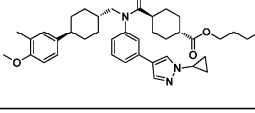
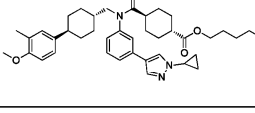
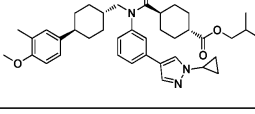
18.23		транс-Метил-4-((4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат
18.24		транс-Метил-4-(((транс-4-(6-циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат
19		2-(транс-4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота
20		2-(транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота
20.01		2-(транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота
20.02		2-(транс-4-((4-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота

20.03		2-(транс-4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота
20.04		2-(транс-4-((4-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота
20.05		2-(транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(2-циклопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота
20.06		2-(транс-4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота
20.07		2-(транс-4-((3-(2-Изопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота
20.08		транс-2-(4-((4-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота

20.09		2-(транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота
20.10		2-(транс-4-((4-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота
20.11		2-(транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота
20.12		2-(транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота
20.13		2-(транс-4-((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота
20.14		2-(транс-4-((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота
20.15		2-(транс-4-((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота

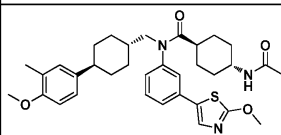
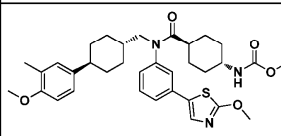
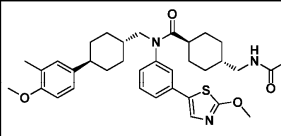
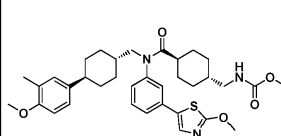
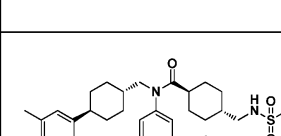
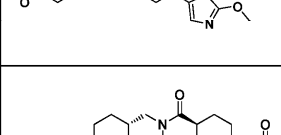
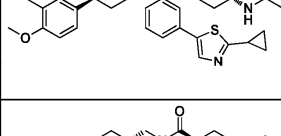
20.16		3-(транс-4-((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)пропановая кислота
21		транс-2-(4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота
21.01		2-(транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота
21.02		2-(транс-4-((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота
21.03		2-(транс-4-((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота
21.04		2-(транс-4-((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((цис-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота
21.05		2-(транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота

21.06		2-(транс-4-((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота
21.07		2-(транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота
21.08		2-(транс-4-((3-(2-Изопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота
21.09		2-(транс-4-((4-(2-Изопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота
21.10		2-(транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(2-изопропилоксазол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота
21.11		2-(транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(2-изопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота

21.12		2-(транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота
21.13		2-(транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота
22		транс-Пропил-4-((3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат
22.01		транс-Изопропил-4-((3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат
22.02		транс-Бутил-4-((3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат
22.03		транс-Пентил-4-((3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат
22.04		транс-Изобутил-4-((3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат

22.05		транс-Изопентил-4-((3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат
22.06		транс-Пропил-4-((4-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат
23		транс- <i>N</i> ¹ -(3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)- <i>N</i> ⁴ -(2-гидроксиэтил)- <i>N</i> ¹ -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексан-1,4-дикарбоксамид
24		транс- <i>N</i> ¹ -((транс-4-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)- <i>N</i> ¹ -(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)- <i>N</i> ⁴ -метилциклогексан-1,4-дикарбоксамид
24.01		транс- <i>N</i> ¹ -((транс-4-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)- <i>N</i> ¹ -(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)циклогексан-1,4-дикарбоксамид
24.02		транс- <i>N</i> ¹ -((транс-4-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)- <i>N</i> ¹ -(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)- <i>N</i> ⁴ , <i>N</i> ⁴ -диметилциклогексан-1,4-дикарбоксамид
24.03		транс- <i>N</i> ¹ -(2-Гидроксиэтил)- <i>N</i> ⁴ -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)- <i>N</i> ⁴ -(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)циклогексан-1,4-дикарбоксамид

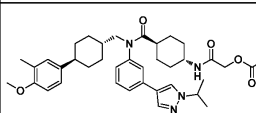
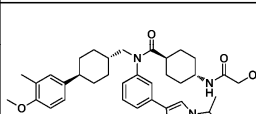
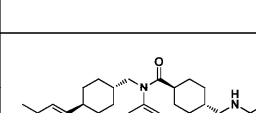
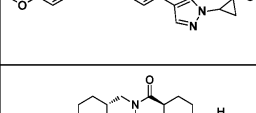
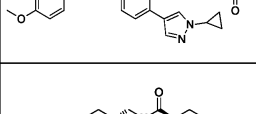
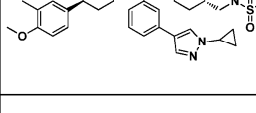
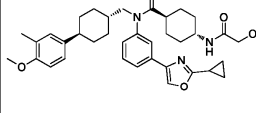
24.04		транс- <i>N</i> ¹ -((транс-4-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)- <i>N</i> ⁴ -(2-метоксиэтил)- <i>N</i> ¹ -(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)циклогексан-1,4-дикарбоксамид
24.05		транс- <i>N</i> ¹ -(2-(Диметиламино)этил)- <i>N</i> ⁴ -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)- <i>N</i> ¹ -(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)циклогексан-1,4-дикарбоксамид
24.06		транс- <i>N</i> ¹ -((транс-4-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)- <i>N</i> ¹ -(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)- <i>N</i> ⁴ -(метилсульфонил)циклогексан-1,4-дикарбоксамид
25		Метил(транс-4-((3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)карбамат
25.01		трет-бутил(транс-4-(((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексил)карбамат
25.02		трет-бутил-((транс-4-(((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексил)метил)карбамаг
25.03		транс-4-(Аминометил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)- <i>N</i> -(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид

25.04		транс-4-Ацетамидо- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)- <i>N</i> -(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид
25.05		Метил(транс-4-(((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексил)карбамат
25.06		транс-4-(Ацетамидометил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)- <i>N</i> -(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид
25.07		Метил-((транс-4-(((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексил)метил)карбамат
25.08		транс- <i>N</i> -((транс-4-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)- <i>N</i> -(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)-4-(метилсульфонамидометил)циклогексанкарбоксамид
25.09		транс-4-Ацетамидо- <i>N</i> -(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид
25.10		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(<i>N</i> -метилацетамидо)циклогексанкарбоксамид

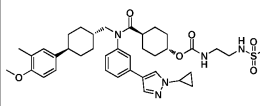
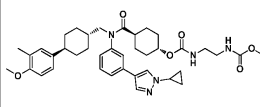
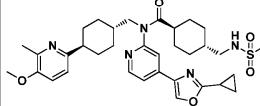
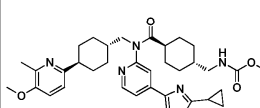
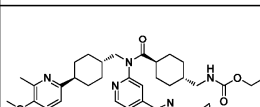
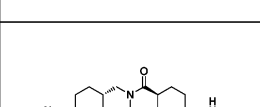
25.11		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(метилсульфонамидо)циклогексанкарбоксамид
25.12		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(2-метоксиацетидамо)циклогексанкарбоксамид
25.13		2-(((транс-4-(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)амино)-2-оксоэтилацетат
25.14		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-4-(2-гидроксиацетидамо)- <i>N</i> -(((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид
25.15		2-(((транс-4-(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)амино)-2-оксоэтилметилкарбамат
25.16		транс-4-Бутирамидо- <i>N</i> -(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид
25.17		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-пентанамидоциклогексанкарбоксамид

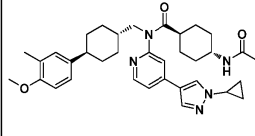
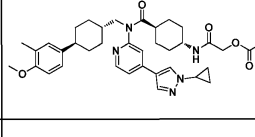
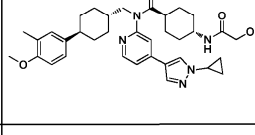
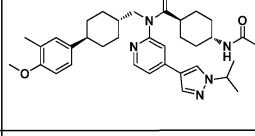
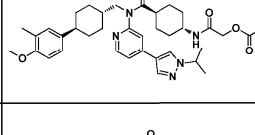
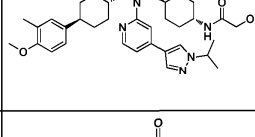
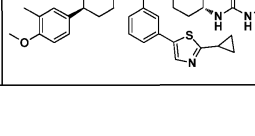
25.18		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(3-метилбутанамидо)циклогексанкарбоксамид
26		Метил(транс-4-((3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)карбамат
26.01		транс-4-Ацетидамо- <i>N</i> -(3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид
26.02		транс- <i>N</i> -(3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(метилсульфонамидо)циклогексанкарбоксамид
26.03		транс- <i>N</i> -(3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-4-(2-гидроксиацетидамо)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид
26.04		2-((транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)амино)-2-оксоэтилметилкарбамат

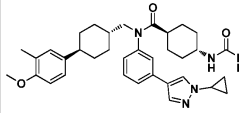
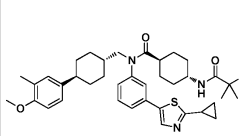
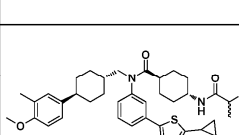
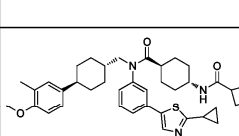
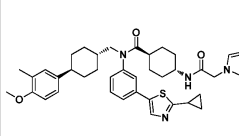
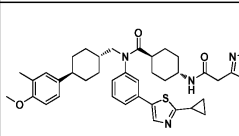
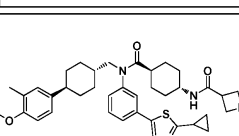
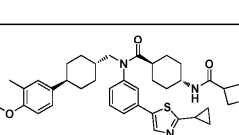
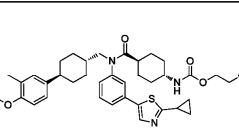
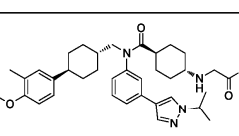
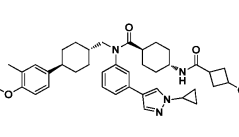
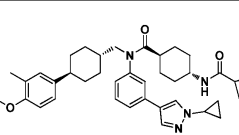
26.05		2-Гидроксиэтил(транс-4-((3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)карбамат
26.06		транс- <i>N</i> -(3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-4-(транс-4-гидроксициклогексанкарбоксамидо)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид
26.07		транс-4-Ацетамидо- <i>N</i> -(3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)- <i>N</i> -((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид
26.08		2-((4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил)амино)-2-оксоэтил-транс-ацетат
26.09		транс- <i>N</i> -(3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-4-(2-гидроксиацетамидо)- <i>N</i> -((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид
26.10		транс-4-Ацетамидо- <i>N</i> -(3-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид

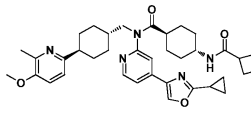
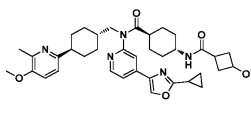
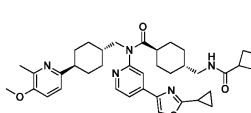
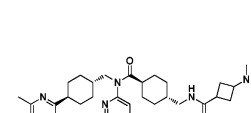
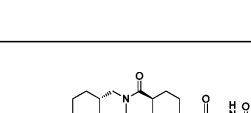
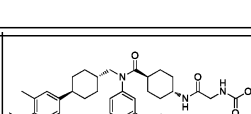
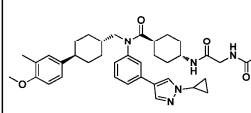
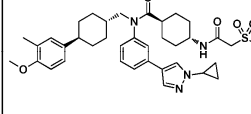
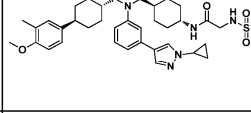
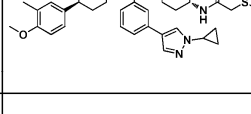
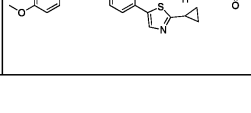
26.11		2-((транс-4-((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)амино)-2-оксоэтилацетат
26.12		транс-4-(2-Гидроксиацетидамо)- <i>N</i> -(3-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид
26.13		транс-4-(Ацетидамометил)- <i>N</i> -(3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид
26.14		Метил-((транс-4-((3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)метил)карбамат
26.15		транс- <i>N</i> -(3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(метилсульфонамидометил)циклогексанкарбоксамид
26.16		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)-4-(2-гидроксиацетидамо)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид
26.17		2-((транс-4-((4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)амино)-2-оксоэтилацетат

26.18		транс- <i>N</i> -(4-(2-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(2-гидроксиацетидамо)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид
26.19		транс-4-Ацетидамо- <i>N</i> -(3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид
26.20		транс-4-Ацетидамо- <i>N</i> -(4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид
26.21		Метил(транс-4-((4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)карбамат
26.22		транс-4-(Аминометил)- <i>N</i> -(4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)- <i>N</i> -((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид
26.23		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-ацетидамоэтил)карбамат

26.24		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-(метилсульфонамидо)этил)карбамат
26.25		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилэтан-1,2-диилдикарбамат
26.26		транс- <i>N</i> -(4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)- <i>N'</i> -((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)-4-(метилсульфонамидометил)циклогексанкарб оксамид
26.27		Метил-((транс-4-((4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогекс ил)метил)карбамат
26.28		Этил-((транс-4-((4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогекс ил)метил)карбамат
26.29		транс- <i>N</i> -(4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((2-гидроксиацетидамидо)метил)- <i>N'</i> -((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)циклогексанкарбокса мид

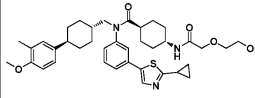
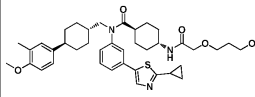
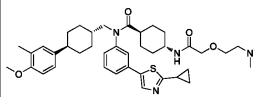
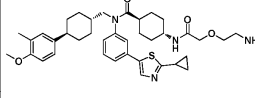
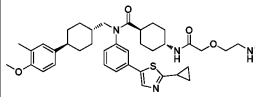
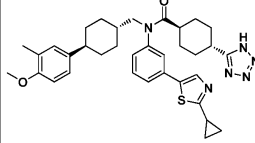
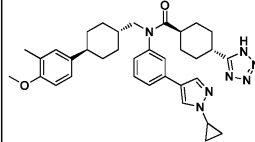
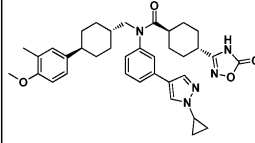
26.30		транс-4-Ацетиамидо- <i>N</i> -(4-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид
26.31		2-((транс-4-((4-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил))((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)амино)-2-оксоэтилацетат
26.32		транс- <i>N</i> -(4-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(2-гидроксиацетиамидо)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид
26.33		транс-4-Ацетиамидо- <i>N</i> -(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид
26.34		2-((транс-4-((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил))((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)амино)-2-оксоэтилацетат
26.35		транс-4-(2-Гидроксиацетиамидо)- <i>N</i> -(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид
26.36		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(3-метилуреидо)циклогексанкарбоксамид

26.37		транс- <i>N</i> -(3-(1-(4-Метоксифенил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(3-метилуреидо)циклогексанкарбоксамид
27		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-4-(2-гидрокси-2-метилпропанамидо)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид
27.01		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-4-(2-гидроксипропанамидо)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид
27.02		<i>N</i> -((транс-4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)оксетан-3-карбоксамид
27.03		транс-4-(2-(1 <i>H</i> -Имидазол-1-ил)ацетамидо)- <i>N</i> -(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид
27.04		транс-4-(2-(1 <i>H</i> -Имидазол-2-ил)ацетамидо)- <i>N</i> -(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид
27.05		<i>N</i> -((транс-4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)-1-метилазетидин-3-карбоксамид
27.06		<i>N</i> -((транс-4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)азетидин-3-карбоксамид
28		2-Гидроксиэтил(транс-4-((3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)карбамат
29		2-((транс-4-((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)амино)уксусная кислота
30		транс- <i>N</i> -(3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(3-метоксициклобутанкарбоксамидо)циклогексанкарбоксамид
30.01		транс-4-(Циклобутанкарбоксамидо)- <i>N</i> -(3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид

30.02		транс-4-(циклобутанкарбоксамидо)-транс-(4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)- <i>N</i> -((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид
30.03		транс- <i>N</i> -(4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)- <i>N</i> -((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)-4-(3-метоксициклобутанкарбоксамидо)циклогексанкарбоксамид
30.04		транс-4-(Циклобутанкарбоксамидометил)- <i>N</i> -(4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)- <i>N</i> -((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид
30.05		транс- <i>N</i> -(4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((3-(диметиламино)циклобутанкарбоксамидо)метил)- <i>N</i> -((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид
30.06		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(2-(метилсульфонамидо)ацетамидо)циклогексанкарбоксамид
31		Метил-(2-((транс-4-((3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)амино)-2-оксоэтил)карбамат
31.01		транс-4-(2-Ацетамидоацетамидо)- <i>N</i> -(3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид
31.02		транс- <i>N</i> -(3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(2-(метилсульфонил)ацетамидо)циклогексанкарбоксамид
31.03		транс- <i>N</i> -(3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(2-(метилсульфонамидо)ацетамидо)циклогексанкарбоксамид
31.04		транс- <i>N</i> -(3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(2-(метилсульфинил)ацетамидо)циклогексанкарбоксамид
31.05		Метил-(2-((транс-4-((3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)амино)-2-оксоэтил)карбамат

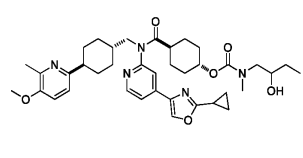
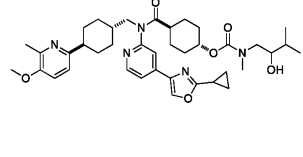
31.06		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-4-(2-(диметиламино)ацетамидо)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид
31.07		транс-4-(2-Аминоацетамидо)- <i>N</i> -(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид
31.08		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(2-(метиламино)ацетамидо)циклогексанкарбоксамид
31.09		транс-4-(2-Ацетидаоацетамидо)- <i>N</i> -(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид
31.10		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(2-(метилтио)ацетамидо)циклогексанкарбоксамид
31.11		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(2-(метилсульфинил)ацетамидо)циклогексанкарбоксамид

31.12		транс- <i>N</i> -(3-(2-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(2-(метилсульфонил)ацетамидо)циклогексанкарбоксамид
31.13		транс- <i>N</i> -(3-(2-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(3-(метилсульфинил)пропанамидо)циклогексанкарбоксамид
31.14		транс- <i>N</i> -(3-(2-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(3-(метилсульфонил)пропанамидо)циклогексанкарбоксамид
31.15		транс-4-(2-(1 <i>H</i> -Имидазол-4-ил)ацетамидо)- <i>N</i> -(3-(2-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид
32		транс- <i>N</i> -(3-(1-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид
32.01		транс- <i>N</i> -(3-(1-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид

32.02		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-4-(2-(2-гидроксизтокси)ацетидамо)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид
32.03		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-4-(2-(3-гидроксипропокси)ацетидамо)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид
32.04		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-4-(2-(2-(диметиламино)этокси)ацетидамо)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид
32.05		транс-4-(2-(2-Аминоэтокси)ацетидамо)- <i>N</i> -(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид
32.06		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(2-(2-(метиламино)этокси)ацетидамо)циклогексанкарбоксамид
33		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(2- <i>H</i> -тетразол-5-ил)циклогексанкарбоксамид
33.01		транс- <i>N</i> -(3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(2- <i>H</i> -тетразол-5-ил)циклогексанкарбоксамид
34		транс- <i>N</i> -(3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклогексанкарбоксамид

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлена фармацевтически приемлемая соль или сольват соединения, которое описано в табл. 1.

Таблица 2

Структура	Химическое наименование
	<i>транс</i> -4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((<i>транс</i> -4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил(2-гидроксипропил)(метил)карбамат
	<i>транс</i> -4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((<i>транс</i> -4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил(2-гидроксипропил)(метил)карбамат

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе предложена фармацевтически приемлемая соль или сольват соединения, которое описано в табл. 2.

Согласно одному аспекту описанные в настоящем документе соединения находятся в форме фармацевтически приемлемых солей. Кроме того, активные метаболиты этих соединений, обладающие одинаковым типом активности, включены в объем настоящего изобретения. Кроме того, описанные в настоящем документе соединения могут существовать в несольватированных, а также в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Сольватированные формы соединений, представленные в настоящем документе, также считаются раскрытыми в настоящем документе.

Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемый" относится к материалу, такому как носитель или разбавитель, который не отменяет биологическую активность или свойства соединения и является относительно нетоксичным, т.е. материал вводится индивидууму не вызывая нежелательных биологических эффектов или не оказывая вредного взаимодействия с любым из компонентов композиции, в которой он содержится.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к форме терапевтически активного средства, которая состоит из катионной формы терапевтически активного средства в комбинации с подходящим анионом или, согласно альтернативным вариантам осуществления, анионной формы терапевтически активного средства в сочетании с подходящим катионом. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich: Wiley-VCH/VHCA, 2002. Фармацевтические соли, как правило, более растворимы и быстрее растворимы в желудочном и кишечном соках, чем неионные виды и таким образом применимы в твердых лекарственных формах. Кроме того, поскольку их растворимость часто является функцией pH, возможно избирательное растворение в той или иной части пищеварительного тракта, и этой возможностью можно манипулировать как одним из аспектов поведения с отсроченным и замедленным высвобождением. Кроме того, поскольку солеобразующая молекула может находиться в равновесии с нейтральной формой, можно регулировать прохождение через биологические мембраны.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемые соли получают путем взаимодействия описанного в настоящем документе соединения с кислотой с получением "фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты". Согласно некоторым вариантам осуществления описанное в настоящем документе соединение (т.е. в форме свободного основания) является основным и реагирует с органической кислотой или неорганической кислотой. Неорганические кислоты включают в себя, без ограничения, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту, азотную кислоту и метафосфорную кислоту. Органические кислоты включают в себя, без ограничения, 1-гидрокси-2-нафтоиную кислоту; 2,2-дихлоруксусную кислоту; 2-гидроксиэтансульфокислоту; 2-оксоглутаровую кислоту; 4-ацетамидобензойную кислоту; 4-аминосалициловую кислоту; уксусную кислоту; адипиновую кислоту; аскорбиновую кислоту (L); аспарагиновую кислоту (L); бензолсульфоновую кислоту; бензойную кислоту; камфорную кислоту (+); камфора-10-сульфокислоту (+); каприновую кислоту (декановую кислоту); капроновую кислоту (гексановую кислоту); каприловую кислоту (октановую кислоту); углекислоту; коричную кислоту; лимонную кислоту; цикламиную кислоту; додецилсульфуриновую кислоту; этан-1,2-дисульфоновую кислоту; этансульфоновую кислоту; муравьиную кислоту; фумаровую кислоту; галактаровую кислоту; гентизиновую кислоту; глюкогептоновую кислоту (D); глюконовую кислоту (D); глюкуроновую кислоту (D); глутаминовую кислоту; глутаровую кислоту; глицерофосфорную кислоту; гликолевую кислоту; гиппуровую кислоту; изомасляную кислоту; молочную кислоту (DL); лактобионовую кислоту; лауриновую кислоту; малеиновую кислоту; яблочную ки-

слоту

(-L); малоновую кислоту; миндальную кислоту (DL); метансульфоновую кислоту; монометилфумарат, нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту; нафталин-2-сульфокислоту; никотиновую кислоту; олеиновую кислоту; щавелевую кислоту; пальмитиновую кислоту; палмовую кислоту; фосфорную кислоту; пропионовую кислоту; пироглутаминовую кислоту (-L); салициловую кислоту; себадиновую кислоту; стеариновую кислоту; янтарную кислоту; серную кислоту; винную кислоту (+L); тиоциановую кислоту; толуолсульфокислоту (p) и ундециленовую кислоту.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанное в настоящем документе соединение получают в виде хлоридной соли, сульфатной соли, бромидной соли, мезилатной соли, малеатной соли, цитратной соли или фосфатной соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемые соли получают путем взаимодействия описанного в настоящем документе соединения с основанием с получением "фармацевтически приемлемой соли присоединения основания".

Согласно некоторым вариантам осуществления описанное в настоящем документе соединение является кислотным и реагирует с основанием. В таких ситуациях кислый протон описанного в настоящем документе соединения заменяется ионом металла, например, литием, натрием, калием, магнием, кальцием или ионом алюминия. В некоторых случаях описанные в настоящем документе соединения координируются с органическим основанием, таким как, без ограничения, этаноламин, диэтиламин, триэтиламин, триметамин, меглюмин, N-метилглюкамин, дициклогексиламин, трис(гидроксиметил)метиламин. В других случаях описанные в настоящем документе соединения образуют соли с аминокислотами, такими как, без ограничения, аргинин, лизин и т.п. Приемлемые неорганические основания, используемые для образования солей с соединениями, которые включают в себя кислотный протон, включают в себя, без ограничения, гидроксид алюминия, гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат калия, гидроксид натрия, гидроксид лития и т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления представленные в настоящем документе соединения получают в виде натриевой соли, кальциевой соли, калиевой соли, магниевой соли, меглюминовой соли, N-метилглюкаминовой соли или аммониевой соли.

Следует понимать, что ссылка на фармацевтически приемлемую соль включает в себя формы добавления растворителя. Согласно некоторым вариантам осуществления сольваты содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя и образуются в процессе выделения или очистки соединения с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Гидраты образуются, когда растворителем является вода, или алкоголяты образуются, когда растворителем является спирт. Сольваты описанных в настоящем документе соединений удобно получать или образовывать в ходе описанных в настоящем документе процессов. Кроме того, представленные в настоящем документе соединения необязательно существуют в несольватированной, а также в сольватированной форме.

Описанные в настоящем документе способы и составы включают в себя применение N-оксидов (при необходимости), кристаллических форм (также известных как полиморфы) или фармацевтически приемлемых солей описанных в настоящем документе соединений, а также активных метаболитов этих соединений, имеющих одинаковый тип активности.

Согласно некоторым вариантам осуществления сайты на органических группах (например, алкильных группах, ароматических кольцах) описанных в настоящем документе соединений чувствительны к различным метаболическим реакциям. Включение соответствующих заместителей в органические группы уменьшит, минимизирует или устранил этот метаболический путь. Согласно конкретным вариантам осуществления подходящим заместителем для уменьшения или устранения восприимчивости ароматического кольца к метаболическим реакциям является, в качестве примера, только галоген, дейтерий, алкильная группа, галогеналкильная группа или дейтероалкильная группа.

Согласно другому варианту осуществления описанные в настоящем документе соединения помечены изотопно (например, радиоизотопом) или другими способами, включая в себя, без ограничения, применение хромофоров или флуоресцентных фрагментов, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток.

Описанные в настоящем документе соединения включают в себя изотопно-меченные соединения, которые идентичны соединениям, перечисленным в различных формулах и структурах, представленных в настоящем документе, но при этом один или несколько атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, как правило, встречающегося в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в настоящие соединения, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фтора и хлора, такие как, например, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl . Согласно одному аспекту описанные в настоящем документе изотопно-меченные соединения, например те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , применимы в анализах распределения лекарственного средства и/или субстрата в ткани. Согласно одному аспекту замена изотопами, такими как дейтерий, дает определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, такие как, например, увеличение периода по-

лувыведения *in vivo* или снижение требований к дозировке. Согласно некоторым вариантам осуществления один или несколько атомов водорода описанных в настоящем документе соединений заменены дейтерием.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения имеют один или несколько стереоцентров и каждый стереоцентр существует независимо в конфигурации R или S. Представленные в настоящем документе соединения включают в себя все диастереомерные, энантиомерные, атропоизомеры и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. Предлагаемые в настоящем документе соединения и способы включают в себя все изомеры *cis*, *trans*, *syn*, *anti*, *entgegen* (E) и *zusammen* (Z), а также их соответствующие смеси.

Индивидуальные стереоизомеры получают, если желательно, такими способами, как стереоселективный синтез и/или разделение стереоизомеров посредством хиральных хроматографических колонок. Согласно определенным вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения получают в виде их отдельных стереоизомеров путем взаимодействия рацемической смеси соединения с оптически активным разделительным средством с образованием пары диастереоизомерных соединений/солей, разделения диастереомеров и извлечения оптически чистых энантиомеров. Согласно некоторым вариантам осуществления разделение энантиомеров осуществляют с использованием ковалентных диастереомерных производных описанных в настоящем документе соединений. Согласно другому варианту осуществления диастереомеры разделяют способами разделения, основанными на различиях в растворимости. Согласно другим вариантам осуществления разделение стереоизомеров осуществляют с помощью хроматографии или путем образования диастереомерных солей и разделения путем перекристаллизации или хроматографии или любой их комбинации. Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981. Согласно некоторым вариантам осуществления стереоизомеры получают стереоселективным синтезом.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения получают в виде пролекарств. "Пролекарство" относится к средству, которое превращается в исходное лекарственное средство *in vivo*. Пролекарства часто применимы, потому что в некоторых ситуациях их легче вводить, чем исходное лекарственное средство. Они, например, биодоступны при пероральном введении, тогда как исходное средство - нет. Пролекарство может представлять собой субстрат для транспортера. Кроме того или альтернативно, пролекарство также характеризуется улучшенной растворимостью в фармацевтических композициях по сравнению с исходным лекарственным средством. Согласно некоторым вариантам осуществления конструкция пролекарства увеличивает эффективную растворимость в воде. Примером, без ограничения, пролекарства является описанное в настоящем документе соединение, которое вводят в виде сложного эфира ("пролекарство"), но затем метаболически гидролизуют для получения активного вещества. Еще одним примером пролекарства является короткий пептид (полиаминокислота), связанный с кислотной группой, где пептид метаболизируется для высвобождения активного фрагмента. Согласно некоторым вариантам осуществления при введении *in vivo* пролекарство химически превращается в биологически, фармацевтически или терапевтически активную форму соединения. Согласно определенным вариантам осуществления пролекарство ферментативно метаболизируется посредством одной или нескольких стадий или процессов до биологически, фармацевтически или терапевтически активной формы соединения.

Пролекарства описанных в настоящем документе соединений включают в себя, без ограничения, сложные эфиры, простые эфиры, карбонаты, тиокарбонаты, N-ацильные производные, N-ацилоксиалкильные производные, четвертичные производные третичных аминов, основания N-Манниха, основания Шиффа, аминокислотные конъюгаты, фосфатные эфиры и сульфонатные эфиры. Смотрите, например, Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 и Method in Enzymology, Widder, K. et al., Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396; Bundgaard H. "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p. 113-191 и Bundgaard H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38, каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки. Согласно некоторым вариантам осуществления гидроксильная группа в раскрытых в настоящем документе соединениях используется для образования пролекарства, в котором гидроксильная группа включена в ацилоксиалкиловый эфир, алкоксикарбонилоксиалкиловый эфир, алкиловый эфир, ариловый эфир, фосфатный эфир, сахарный эфир, эфир и т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления гидроксильная группа в раскрытых в настоящем документе соединениях представляет собой пролекарство, в котором гидроксил затем метаболизируется *in vivo* с образованием группы карбоновой кислоты. Согласно некоторым вариантам осуществления карбоксильная группа используется для получения сложного эфира или амида (т.е. пролекарства), который затем метаболизируется *in vivo* с образованием группы карбоновой кислоты. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения получают в виде пролекарств алкилового эфира.

Пролекарственные формы описанных в настоящем документе соединений, причем пролекарство метаболизируется *in vivo* с получением описанного в настоящем документе соединения как изложено в настоящем документе, включены в объем формулы изобретения. В некоторых случаях некоторые из описанных в настоящем документе соединений являются пролекарствами для другого производного или

активного соединения. Согласно некоторым вариантам осуществления пролекарство раскрытого в настоящем документе соединения позволяет целенаправленную доставку соединения в конкретную область желудочно-кишечного тракта. Образование фармакологически активного метаболита путем метаболизма лекарственных средств в толстой кишке является широко используемым подходом "пролекарства" для систем доставки специфических для толстой кишки лекарственных средств.

Согласно некоторым вариантам осуществления пролекарство образуется путем образования ковалентной связи между лекарственным средством и носителем таким образом, что при пероральном введении фрагмент остается интактным в желудке и тонком кишечнике. Этот подход предусматривает образование пролекарства, которое представляет собой фармакологически неактивное производное молекулы исходного лекарственного средства, которое требует спонтанного или ферментативного превращения в биологической среде для высвобождения активного лекарственного средства. Образование пролекарств характеризуется улучшенными свойствами доставки по сравнению с исходной молекулой лекарственного средства. Проблема стабильности некоторых лекарственных средств от неблагоприятной среды верхних отделов желудочно-кишечного тракта может быть устранена путем образования пролекарства, которое превращается в молекулу исходного лекарственного средства после попадания в толстый кишечник. Сайт-специфическая доставка лекарственных средств через сайт-специфическую активацию пролекарства может быть достигнута путем применения некоторых специфических свойств в целевом сайте, таких как измененное значение pH или высокая активность определенных ферментов относительно нецелевых тканей для превращения пролекарства в лекарственное средство.

Согласно некоторым вариантам осуществления ковалентная связь лекарственного средства с носителем образует конъюгат. Такие конъюгаты включают в себя, без ограничения, конъюгаты азосвязи, гликозидные конъюгаты, глюкуроновые конъюгаты, циклодекстриновые конъюгаты, декстрановые конъюгаты или аминокислотные конъюгаты.

Согласно дополнительным вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения метаболизируются при введении в организм, нуждающийся в производстве метаболита, который затем используется для получения желаемого эффекта, включая в себя желаемый терапевтический эффект.

"Метаболит" раскрытого в настоящем документе соединения представляет собой производное того соединения, которое образуется при метаболизме соединения. Термин "активный метаболит" относится к биологически активному производному соединения, которое образуется при метаболизме соединения. Используемый в настоящем документе термин "метаболизируется" относится к сумме процессов (включая в себя, без ограничения, реакции гидролиза и катализируемые ферментами реакции), посредством которых конкретное вещество изменяется организмом. Таким образом, ферменты могут вызывать специфические структурные изменения в соединении. Например, цитохром P450 катализирует различные окислительные и восстановительные реакции, в то время как уридиндифосфат-глюкурозилтрансферазы катализируют перенос активированной молекулы глюкуроновой кислоты в ароматические спирты, алифатические спирты, карбоновые кислоты, амины и свободные сульфгидрильные группы. Метаболиты раскрытых в настоящем документе соединений необязательно идентифицируют либо путем введения соединений хозяину и анализа образцов ткани от хозяина, либо путем инкубации соединений с клетками печени *in vitro* и анализа полученных соединений.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения быстро метаболизируются после абсорбции из желудочно-кишечного тракта в метаболиты, которые значительно снижают активность агониста FXR.

Согласно дополнительным вариантам осуществления соединения быстро метаболизируются в плазме.

Согласно дополнительным вариантам осуществления соединения быстро метаболизируются в кишечнике.

Согласно дополнительным вариантам осуществления соединения быстро метаболизируются печенью.

Синтез соединений

Описанные в настоящем документе соединения синтезируют с использованием стандартных способов синтеза или с использованием способов, известных в настоящей области техники, в сочетании со способами, описанными в настоящем документе.

Если не указано иное, используются обычные способы масс-спектропии, ЯМР, ВЭЖХ, белковой химии, биохимии, техники рекомбинантной ДНК и фармакологии.

Соединения получают с использованием стандартных техник органической химии, таких как те, которые описаны, например, в March's Advanced Organic Chemistry, 6th Edition, John Wiley and Sons, Inc. Могут быть использованы альтернативные условия реакции для синтетических превращений, описанных в настоящем документе, такие как вариация растворителя, температуры реакции, времени реакции, а также различных химических реагентов и других условий реакции. Исходные материалы доступны из коммерческих источников или легко подготавливаются.

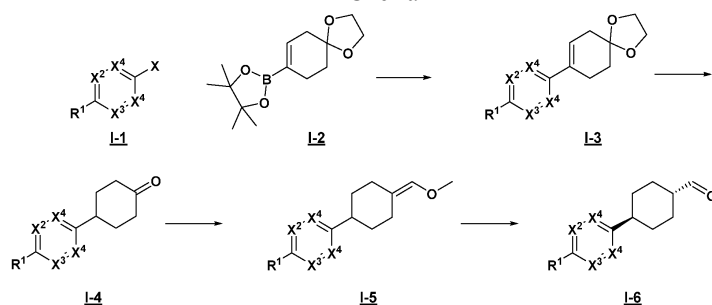
Подходящие справочники и трактаты, которые детализируют синтез реагентов, применимых при

получении описанных в настоящем документе соединений или предоставляют ссылки на статьи, которые описывают получение, включают в себя, например, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandier et al., "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992. Дополнительные подходящие справочники и трактаты, в которых подробно описан синтез реагентов, применимых при получении описанных в настоящем документе соединений или предоставлены ссылки на статьи, которые описывают препарат, включают в себя, например, Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C, "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, в 8 томах; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, более чем в 55 томах и "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, в 73 томах.

Описанные в настоящем документе соединения получают общими способами синтеза, описанными ниже на схемах 1-16.

Согласно некоторым вариантам осуществления промежуточные соединения, используемые при получении описанных в настоящем документе соединений получают, как показано на схеме 1.

Схема 1



На схеме 1 заместители X², X³, X⁴, R¹ и R² являются такими, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления X² представляет собой C-R², X³ представляет собой C-H и каждый X⁴ представляет собой C-H. Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой галогенид. Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой хлор, бром или йод.

Согласно некоторым вариантам осуществления сложный эфир борной кислоты I-2 вводят в реакцию с галогенидом I-1 в подходящих катализируемых металлом условиях реакции перекрестного сочетания с получением I-3. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие катализируемые металлом условия перекрестного сочетания предусматривают использование палладия. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия реакции перекрестного сочетания, катализируемые палладием, включают в себя Pd(dppf)Cl₂ или Pd(PPh₃)₄ с подходящим основанием, с подходящим растворителем или смесью растворителей в течение подходящего времени и при соответствующей температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления основание представляет собой неорганическое основание. Согласно некоторым вариантам осуществления неорганическое основание представляет собой карбонатное основание, такое как Na₂CO₃ или Cs₂CO₃. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель или смесь растворителей представляет собой диоксан, ацетонитрил, DME/EtOH или этанол. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время и подходящая температура составляют от приблизительно 2 до приблизительно 18 ч (в течение ночи) при температуре приблизительно 50 или приблизительно 100°C.

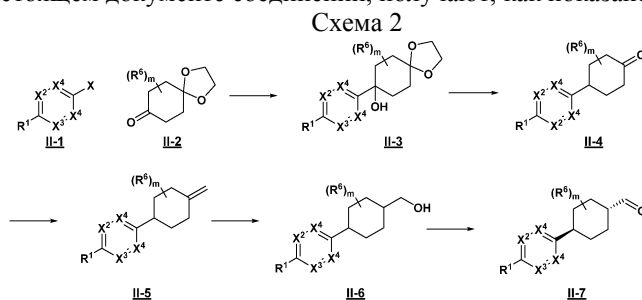
Согласно некоторым вариантам осуществления I-3 подвергают подходящим условиям гидрирования с последующей обработкой в подходящих кислотных условиях для получения циклогексанона I-4. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия гидрирования предусматривают использование палладия. Условия гидрирования, катализируемые палладием, предусматривают использование 10% Pd/C с водородом (1 атм) в подходящем растворителе, таком как EtOAc, этанол, метанол или комбинация этих растворителей, в течение подходящего количества времени при подходящей температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее количество времени составляет от

приблизительно 4,5 до приблизительно 18 ч (в течение ночи) при приблизительно комнатной температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления соответствующие кислотные условия предусматривают муравьиную кислоту в воде и толуол в течение подходящего количества времени при подходящей температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее количество времени при подходящей температуре составляет приблизительно 4 ч при температуре приблизительно 120°C. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее количество времени при подходящей температуре составляет приблизительно 18 ч (в течение ночи) при кипячении с обратным холодильником. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие кислотные условия предусматривают PPTS в ацетоне и воде в течение подходящего количества времени при подходящей температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее количество времени при подходящей температуре составляет приблизительно 10 ч при температуре приблизительно 60°C. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие кислотные условия предусматривают 3 М HCl и ТГФ в течение подходящего количества времени при подходящей температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее количество времени при подходящей температуре составляет от приблизительно 3 ч до приблизительно ночи при температуре приблизительно 60°C.

Согласно некоторым вариантам осуществления I-4 вводят в реакцию при подходящих условиях гомологизации с одним атомом углерода, чтобы получить I-5. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия гомологизации с одним углеродом предусматривают использование фосфониевых реагентов. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия гомологизации с одним атомом углерода предусматривают предварительную обработку (метоксиметил)трифенилфосфонийхлорида $[\text{Ph}_3\text{P}^+\text{H}_2\text{OCH}_3 \text{ Cl}^-]$ подходящим основанием, подходящим растворителем в течение подходящего количества времени при подходящей температуре перед добавлением циклогексанона I-4. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее основание представляет собой NaHMDS. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее основание представляет собой KHMDS или LiHMDS. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящим растворителем является ТГФ. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее количество времени перед добавлением циклогексанона I-4 при соответствующей температуре составляет от приблизительно 30 мин до приблизительно 2 ч при температуре приблизительно 0°C. Согласно некоторым вариантам осуществления после добавления I-4 реакцию продолжают в течение еще от приблизительно 30 мин до приблизительно 3 ч при температуре приблизительно 0°C. Согласно некоторым вариантам осуществления реакции дают нагреться до приблизительно комнатной температуры в течение ночи.

Согласно некоторым вариантам осуществления I-5 затем подвергают воздействию подходящих кислотных условий для получения смеси цис- и транс-альдегидов I-6. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие кислотные условия предусматривают муравьиную кислоту в воде/толуоле при температуре от приблизительно 120 до приблизительно 130°C в течение от приблизительно 2 до приблизительно ночи. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие кислотные условия предусматривают HCl в ТГФ при температуре приблизительно 60°C в течение приблизительно 1 или приблизительно 6 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное введение альдегида I-6 в соответствующих основных условиях дает в основном транс-альдегид I-6. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие основные условия предусматривают NaOH в подходящей смеси растворителей, такой как H_2O , EtOH и PhMe, в течение подходящего количества времени при подходящей температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления ТГФ используют вместо PhMe. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее количество времени при подходящей температуре составляет от приблизительно 5,5 ч до приблизительно ночи при приблизительно комнатной температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие основные условия предусматривают NaOMe в подходящем растворителе, таком как MeOH, в течение подходящего количества времени при подходящей температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее количество времени при подходящей температуре составляет от приблизительно 4 до приблизительно 18 ч при приблизительно комнатной температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительная очистка с помощью кристаллизации или хроматографии дает чистый трансальдегид I-6.

Согласно некоторым вариантам осуществления промежуточные соединения, используемые при получении описанных в настоящем документе соединений, получают, как показано на схеме 2.



На схеме 2 заместители X^2 , X^3 , X^4 , R^1 , R^2 и m являются такими, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления X^2 представляет собой $C-R^2$, X^3 представляет собой $C-H$ и каждый X^4 представляет собой $C-H$. Согласно некоторым вариантам осуществления R^6 представляет собой алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^6 представляет собой метил. Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой хлор, бром или йод.

Согласно некоторым вариантам осуществления II-1 охлаждают до подходящей температуры, подвергают взаимодействию в подходящих условиях обмена металл-галоген с подходящим растворителем в течение подходящего времени и при подходящей температуре, а затем подвергают взаимодействию с подходящим кетоном II-2, в течение подходящего времени и при соответствующей температуре, чтобы получить II-3. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия обмена металл-галоген предусматривают металлоорганический реагент. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящим растворителем является ТГФ. Согласно некоторым вариантам осуществления металлоорганический реагент представляет собой алкиллитий. Согласно некоторым вариантам осуществления алкиллитий представляет собой *n*-бутиллитий. Согласно некоторым вариантам осуществления II-1 охлаждают до температуры приблизительно -78°C перед добавлением металлоорганического реагента. Согласно некоторым вариантам осуществления II-1 подвергают взаимодействию в течение приблизительно двух часов при температуре приблизительно -78°C перед добавлением соответствующего кетона II-2. Согласно некоторым вариантам осуществления промежуточный металлоорганический реагент реагирует в течение приблизительно 3 ч после добавления кетона II-2. Согласно некоторым вариантам осуществления промежуточный металлоорганический реагент реагирует при температуре приблизительно -78°C после добавления кетона II-2.

Согласно некоторым вариантам осуществления спирт II-3 реагирует при соответствующих условиях восстановления с подходящим растворителем в течение подходящего времени и при соответствующей температуре с образованием смеси дегидратированных и восстановленных продуктов. Согласно некоторым вариантам осуществления условия предусматривают использование трифторуксусной кислоты и силилгидрида. Согласно некоторым вариантам осуществления силилгидрид представляет собой триэтилсилан. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящим растворителем является дихлорметан. Согласно некоторым вариантам осуществления температура составляет от приблизительно 0°C до приблизительно комнатной или приблизительно 0°C . Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время составляет приблизительно ночь или приблизительно 1 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления смесь восстановленных и дегидратированных продуктов подвергают взаимодействию в соответствующих условиях с подходящим растворителем в течение подходящего времени и при подходящей температуре с образованием кетона. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой смесь муравьиной кислоты, толуола и воды. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура составляет приблизительно 130°C . Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время составляет приблизительно ночь. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой смесь муравьиной кислоты, ТГФ и воды. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура составляет приблизительно 80°C . Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время составляет приблизительно 18 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления этот кетон, содержащий дегидратированный побочный продукт, полностью восстанавливается при подходящих условиях восстановления подходящим растворителем в течение подходящего времени и при подходящей температуре с образованием II-4. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия восстановления предусматривают использование водорода в качестве восстановителя. Согласно некоторым вариантам осуществления водород находится под давлением приблизительно 15 фунтов на квадратный дюйм или приблизительно 30 фунтов на квадратный дюйм. Согласно некоторым вариантам осуществления восстановление алкена предусматривает использование палладиевого катализатора. Согласно некоторым вариантам осуществления палладиевый катализатор представляет собой 10% палладий на угле. Согласно некоторым вариантам осуществления растворитель представляет собой этилацетат и концентрированную HCl . Согласно некоторым вариантам осуществления растворитель представляет собой этилацетат. Согласно некоторым вариантам осуществления температура равна приблизительно комнатной температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время составляет от приблизительно 30 мин до приблизительно 18 ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления II-4 предварительно обрабатывают электрофилом R^6X в подходящем растворителе и при подходящей температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления электрофил представляет собой алкилгалогенид. Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой хлор, бром или йод. Согласно некоторым вариантам осуществления электрофил представляет собой йодистый метил. Согласно некоторым вариантам осуществления температура составляет приблизительно -78°C . Согласно некоторым вариантам осуществления смесь дополнительно реагирует с основанием в течение подходящего времени и при подходящей температуре с образованием

алкилированного продукта. Согласно некоторым вариантам осуществления основание представляет собой диизопропилдиамид лития. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время составляет приблизительно 2 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления температура составляет приблизительно -78°C . Согласно некоторым вариантам осуществления смеси дополнительно дают нагреться до приблизительно комнатной температуры в течение подходящего периода времени. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее количество времени составляет приблизительно ночь.

Согласно некоторым вариантам осуществления кетон II-4 превращается в альдегид II-7, как описано на схеме 1.

Альтернативно, согласно некоторым вариантам осуществления II-4 подвергают взаимодействию в подходящих условиях гомологизации с одним атомом углерода с получением алкена II-5. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия гомологизации с одним атомом углерода предусматривают использование фосфониевых реагентов. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия гомологизации с одним атомом углерода предусматривают предварительную обработку метилтрифенилфосфонийбромида $[\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_3 \text{ Br}^-]$ подходящим основанием в подходящем растворителе в течение подходящего количества времени при подходящей температуре перед добавлением циклогексанола II-4. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее основание представляет собой органическое основание. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее основание представляет собой алкоксидное основание. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее основание представляет собой трет-бутоксид калия. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящим растворителем является толуол. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время перед добавлением кетона составляет приблизительно 30 мин. Согласно некоторым вариантам осуществления температура реакции перед добавлением кетона составляет приблизительно 100°C . Согласно некоторым вариантам осуществления кетон II-4 добавляют в подходящем растворителе, при соответствующей температуре и в течение соответствующего количества времени. Согласно некоторым вариантам осуществления температура реакции составляет приблизительно 50°C после добавления кетона. Согласно некоторым вариантам осуществления кетон добавляют в толуоле. Согласно некоторым вариантам осуществления кетон дополнительно реагирует при подходящей температуре в течение подходящего периода времени. Согласно некоторым вариантам осуществления кетон дополнительно реагирует при температуре приблизительно 100°C . Согласно некоторым вариантам осуществления кетон дополнительно реагирует в течение приблизительно 2 ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления алкен II-5 подвергают условиям гидратации с образованием II-6. Согласно некоторым вариантам осуществления условия гидратации предусматривают обработку восстановителем, а затем окислителем. Восстановитель реагирует с II-5 в подходящем растворителе, при соответствующей температуре и в течение необходимого количества времени. Согласно некоторым вариантам осуществления восстановитель представляет собой боран. Согласно некоторым вариантам осуществления восстановитель представляет собой $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления восстановитель реагирует с II-5 в ТГФ. Согласно некоторым вариантам осуществления температура реакции составляет приблизительно 0°C . Согласно некоторым вариантам осуществления реакция протекает в течение приблизительно одного часа после добавления восстановителя. Согласно некоторым вариантам осуществления реакция дополнительно продолжается приблизительно при комнатной температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления реакция дополнительно продолжается в течение приблизительно 3 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления промежуточный борановый продукт дополнительно окисляют окислителем с образованием спирта II-6 в соответствующем растворителе, при соответствующей температуре и в течение соответствующего количества времени. Согласно некоторым вариантам осуществления окислитель представляет собой 30% H_2O_2 . Согласно некоторым вариантам осуществления реакцию окисления проводят в присутствии основания. Согласно некоторым вариантам осуществления основание представляет собой NaOH . Согласно некоторым вариантам осуществления растворитель представляет собой H_2O . Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее количество времени составляет приблизительно ночь. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура равна приблизительно комнатной температуре.

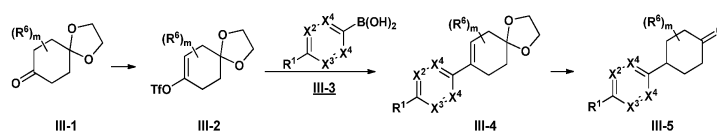
Согласно некоторым вариантам осуществления спирт II-6 подвергают воздействию окислителя с образованием альдегида II-7. Согласно некоторым вариантам осуществления окислитель представляет собой окислитель Сверна в подходящем растворителе, при соответствующей температуре и в течение соответствующего количества времени. Согласно некоторым вариантам осуществления окислитель Сверна образуется с DMSO и оксалилхлоридом. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящим растворителем является дихлорметан. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура для образования окислителя Сверна составляет приблизительно 78°C . Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время для образования окислителя Сверна составляет 30 мин. Согласно некоторым вариантам осуществления II-6 реагирует с окислителем Сверна при температуре приблизительно 78°C . Согласно некоторым вариантам осуществления II-6 реагирует с окислителем Сверна в течение приблизительно одного часа. Согласно некоторым вариантам осуществления основа-

ние затем добавляют при соответствующей температуре в течение соответствующего периода времени. Согласно некоторым вариантам осуществления основание представляет собой аминное основание. Согласно некоторым вариантам осуществления аминное основание представляет собой триэтиламин. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура составляет приблизительно 78°C. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время реакции после добавления основания составляет приблизительно один час. Согласно некоторым вариантам осуществления окисление дает II-7 в виде смеси цис и транс изомеров.

Согласно некоторым вариантам осуществления смесь цис/транс II-7 уравнивают в основном до транс-II-7 с соответствующим реагентом, в соответствующем растворителе, при соответствующей температуре и в течение подходящего времени. Согласно некоторым вариантам осуществления соответствующий реагент является основанием. Согласно некоторым вариантам осуществления основание представляет собой неорганическое основание. Согласно некоторым вариантам осуществления основание представляет собой гидроксид натрия. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой смесь, такую как H₂O, EtOH и PhMe. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время составляет приблизительно 3 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура равна приблизительно комнатной температуры. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительная очистка с помощью кристаллизации или хроматографии дает чистый трансальдегид II-7.

Согласно некоторым вариантам осуществления промежуточные соединения, используемые при получении описанных в настоящем документе соединений, получают, как показано на схеме 3.

Схема 3



На схеме 3 заместители X², X³, X⁴, R¹, R² и m являются такими, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления X² представляет собой C-R², X³ представляет собой C-H и каждый X⁴ представляет собой C-H. Согласно некоторым вариантам осуществления R⁶ представляет собой алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R⁶ представляет собой метил.

Согласно некоторым вариантам осуществления кетон III-1 обрабатывают основанием для образования енолята с подходящим основанием в подходящем растворителе в течение подходящего количества времени при соответствующей температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления основание представляет собой органическое основание. Согласно некоторым вариантам осуществления органическое основание представляет собой LiHMDS. Согласно некоторым вариантам осуществления образование енолята происходит при температуре приблизительно 78°C. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящим растворителем является ТГФ. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время составляет приблизительно один час. Согласно некоторым вариантам осуществления енолят кетона III-1 реагирует с подходящим электрофилом в подходящем растворителе с образованием енольного эфира III-2 при соответствующей температуре в течение подходящего количества времени. Согласно некоторым вариантам осуществления электрофил образует сульфатный эфир. Согласно некоторым вариантам осуществления электрофил представляет собой PhNTf₂. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура составляет приблизительно 78°C, а подходящее время составляет приблизительно 2 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления реакцию дополнительно нагревают до подходящей температуры в течение подходящего периода времени. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура равна приблизительно комнатной температуре в течение ночи.

Согласно некоторым вариантам осуществления борную кислоту III-3 вводят в реакцию с енолтрифлатом III-2 в подходящих катализируемых металлом условиях реакции перекрестного сочетания с получением III-4. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие катализируемые металлом условия перекрестного сочетания предусматривают палладий. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия реакции перекрестного сочетания, катализируемые палладием, предусматривают Pd(dppf)Cl₂ с подходящим основанием, с подходящим растворителем в течение подходящего времени и при подходящей температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления основание представляет собой неорганическое основание. Согласно некоторым вариантам осуществления неорганическое основание представляет собой карбонатное основание, такое как Na₂CO₃. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой смесь диоксан/вода. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время и подходящая температура составляют приблизительно 6 ч при температуре приблизительно 30°C.

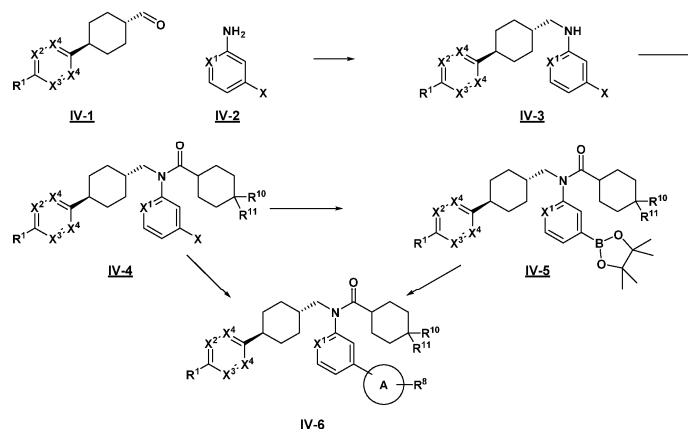
Согласно некоторым вариантам осуществления III-4 подвергают воздействию подходящих условий восстановления олефина с последующей обработкой в подходящих кислотных условиях для получения циклогексанона III-5. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия восстано-

ния предусматривают катализируемые палладием условия гидрирования. Согласно некоторым вариантам осуществления катализируемые палладием условия гидрирования предусматривают использование 10% Pd/C с водородом (1 атм) в подходящем растворителе, таком как EtOAc, в течение подходящего количества времени при подходящей температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее количество времени составляет приблизительно ночь при приблизительно комнатной температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие кислотные условия предусматривают использование муравьиной кислоты в воде и толуоле в течение подходящего количества времени при соответствующей температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее количество времени при подходящей температуре составляет приблизительно ночь при температуре приблизительно 120°C.

Согласно некоторым вариантам осуществления кетон III-5 превращается в альдегид I-6 или II-7, как показано на схеме 1 и 2 соответственно.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения получают, как показано на схеме 4.

Схема 4



На схеме 4 кольцо A и заместители X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^1 , R^2 , R^8 , R^{10} и R^{11} являются такими, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления X^2 представляет собой C- R^2 , X^3 представляет собой C-H и каждый X^4 представляет собой C-H. Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой галогенид. Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой йод или бром.

Согласно некоторым вариантам осуществления трансальдегид IV-1 взаимодействует с подходящим анилином IV-2 в подходящих условиях восстановительного аминирования. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия восстановительного аминирования предусматривают использование подходящего восстановителя и уксусной кислоты в подходящем растворителе, таком как DCE или DCM, при подходящей температуре в течение подходящего периода времени. Согласно некоторым вариантам осуществления $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ используется в качестве восстановителя. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура равна приблизительно комнатной температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее количество времени составляет от приблизительно одного часа до приблизительно 2,5 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия реакции предусматривают уксусную кислоту в подходящем растворителе, таком как метанол, при подходящей температуре в течение подходящего количества времени перед добавлением восстановителя. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие температура и время составляют от приблизительно 5 до приблизительно 4 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления реакцию затем дополнительно подвергают воздействию подходящего восстановителя, такого как NaBH_3CN , в течение подходящего времени и при подходящей температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее количество времени составляет приблизительно ночь при приблизительно комнатной температуре.

Согласно некоторым вариантам осуществления ацилирование амина IV-3 ацилхлоридом дает соединение IV-4. Подходящие условия ацилирования предусматривают, без ограничения, использование подходящего основания, такого как TEA или пиридин, в подходящем растворителе, таком как DCM или толуол, в течение подходящего количества времени и при подходящей температуре, такой как от приблизительно комнатной температуры до приблизительно 80°C в течение от 1 ч до ночи. Согласно некоторым вариантам осуществления пиридин используется как в качестве основания, так и в качестве растворителя. Другие подходящие условия предусматривают добавление DMAP.

Сложный эфир борной кислоты IV-5 может быть получен из IV-4 с использованием условий обмена галогена с бором согласно некоторым вариантам осуществления. Подходящие условия обмена бор-галоген предусматривают, без ограничения, использование подходящего металлоорганического реагента

и подходящего борного реагента. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие металло-органические реагенты включают в себя палладий. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие борные реагенты включают в себя бис(пинаколато)дибор. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие катализируемые палладием условия обмена бор-галоген предусматривают Pd(dppf)Cl_2 с подходящим основанием в подходящем растворителе в течение подходящего времени и при подходящей температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления основание представляет собой неорганическое основание. Согласно некоторым вариантам осуществления неорганическое основание представляет собой ацетатное основание, такое как KOAc . Согласно некоторым вариантам осуществления подходящим растворителем является толуол. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время и подходящая температура составляют от приблизительно 4 ч до приблизительно ночи и от приблизительно 100 до приблизительно 115°C .

Согласно некоторым вариантам осуществления сложный эфир борной кислоты IV-5 вводят в реакцию с ароматическим галогенидом в подходящих условиях катализируемой металлом реакции перекрестного сочетания с получением IV-6. Согласно некоторым вариантам осуществления ароматический галогенид представляет собой ароматический бромид или йодид. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия катализируемого металлом перекрестного сочетания предусматривают использование палладия. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия катализируемой палладием реакции перекрестного сочетания предусматривают Pd(dppf)Cl_2 , $\text{Pd(PPh}_3)_4$ или хлор[(ди(1-адамантил)-N-бутилфосфин)-2-(2-аминобифенил)]палладий (II) с подходящим основанием, в подходящем растворителе в течение подходящего времени и при подходящей температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления основание представляет собой неорганическое основание. Согласно некоторым вариантам осуществления неорганическое основание представляет собой карбонатное основание, такое как K_2CO_3 , Na_2CO_3 или Cs_2CO_3 . Согласно некоторым вариантам осуществления неорганическое основание представляет собой K_3PO_4 . Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой смесь диоксан/вода или DMF/вода. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой EtOH или диоксан. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время и подходящая температура составляют от приблизительно 10 мин до приблизительно 4 ч при температуре от приблизительно 50 до приблизительно 80°C . Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время и подходящая температура составляют от приблизительно 0,5 до приблизительно 6 ч при температуре приблизительно 80°C . Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время и подходящая температура составляют от приблизительно 15 мин до приблизительно 3,5 ч при температуре приблизительно 80°C . Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время и подходящая температура составляют приблизительно 15 ч при температуре приблизительно 90°C . Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время и подходящая температура составляют приблизительно один час при температуре приблизительно 50°C . Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время и подходящая температура составляют приблизительно 3 ч при температуре от приблизительно 80 до приблизительно 100°C .

Согласно некоторым вариантам осуществления сложный эфир борной кислоты IV-5 вводят в реакцию с азотсодержащим гетероциклом в подходящих условиях катализируемой металлом реакции перекрестного сочетания с получением IV-6. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия катализируемого металлом перекрестного сочетания предусматривают использование меди. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия катализируемой медью реакции перекрестного сочетания предусматривают Cu(OAc)_2 с подходящим лигандом, подходящим окислителем, в подходящем растворителе в течение подходящего времени и при подходящей температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий лиганд представляет собой N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий окислитель представляет собой O_2 . Подходящий растворитель представляет собой смесь воды и метанола. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время и подходящая температура составляют приблизительно ночь при приблизительно комнатной температуре.

Согласно некоторым вариантам осуществления арилгалогенид IV-4 вводят в реакцию с борным реагентом в подходящих условиях катализируемой металлом реакции перекрестного сочетания с получением IV-6. Согласно некоторым вариантам осуществления борный реагент представляет собой ароматическую борную кислоту. Согласно некоторым вариантам осуществления борный реагент представляет собой ароматический сложный эфир борной кислоты. Согласно некоторым вариантам осуществления борный реагент представляет собой ароматический сложный эфир пинаколилбора. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия катализируемого металлом перекрестного сочетания предусматривают палладий. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия катализируемой палладием реакции перекрестного сочетания предусматривают Pd(dppf)Cl_2 или $\text{Pd(PPh}_3)_4$ с подходящим основанием, с подходящим растворителем в течение подходящего времени и при подходящей температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления основание представляет собой неорганическое основание. Согласно некоторым вариантам осуществления неорганическое основание пред-

ставляет собой карбонатное основание, такое как Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 или K_2CO_3 . Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой смесь DMF/вода. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой смесь диоксан/вода. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время и подходящая температура составляют от приблизительно 10 мин до приблизительно 2 ч при температуре от приблизительно 50 до приблизительно 100°C . Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время и подходящая температура составляют от приблизительно 15 до приблизительно 30 мин при температуре приблизительно 80°C .

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение IV-6 получают из соответствующих условий катализируемого металлом перекрестного сочетания галогенида IV-4 с азотсодержащим гетероциклом. Согласно некоторым вариантам осуществления галогенид IV-4 представляет собой йодид. Согласно некоторым вариантам осуществления катализируемые металлом перекрестные сочетания предусматривают условия аминирования, катализируемые палладием Бухвальда-Хартвига. Подходящие палладиевые катализаторы для перекрестного сочетания предусматривают, без ограничения, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ с подходящим лигандом в подходящем растворителе, таком как диоксан, с подходящим основанием при подходящей температуре в течение соответствующего количества времени. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий лиганд представляет собой фосфиновый лиганд. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий фосфин представляет собой 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее основание представляет собой органическое основание. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее органическое основание представляет собой трет-бутоксид натрия. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура составляет 80°C . Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее количество времени составляет приблизительно ночь.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение IV-6 получают из соответствующих условий катализируемого металлом перекрестного сочетания галогенида IV-4 с реагентом олова. Согласно некоторым вариантам осуществления галогенид IV-4 представляет собой бромид. Согласно некоторым вариантам осуществления реагент олова представляет собой ароматический реагент олова. Согласно некоторым вариантам осуществления катализируемые металлом перекрестные сочетания предусматривают условия перекрестного сочетания, катализируемые палладием Стилла. Подходящие палладиевые катализаторы для перекрестного сочетания включают в себя, без ограничения, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ в подходящем растворителе, таком как DMF или диоксан, при подходящей температуре в течение соответствующего количества времени. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура составляет 90°C . Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее количество времени составляет приблизительно 2 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура составляет 100°C . Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее количество времени составляет приблизительно 4 ч.

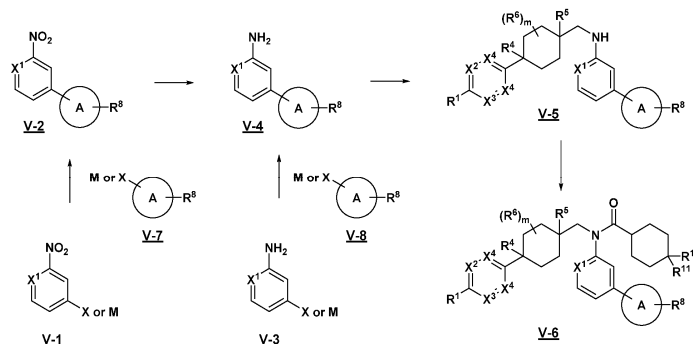
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение IV-6 получают из соответствующих условий катализируемого металлом перекрестного сочетания галогенида IV-4 с ароматическим соединением. Согласно некоторым вариантам осуществления галогенид IV-4 представляет собой бромид. Согласно некоторым вариантам осуществления катализируемые металлом перекрестные сочетания включают в себя условия перекрестного сочетания активации C-H. Согласно некоторым вариантам осуществления условия перекрестного сочетания активации C-H включают в себя использование палладиевых катализаторов. Подходящие палладиевые катализаторы для перекрестного сочетания включают в себя, без ограничения, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ с подходящим лигандом в подходящем растворителе, таком как диоксан, с подходящим основанием при подходящей температуре в течение соответствующего количества времени. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий лиганд представляет собой фосфиновый лиганд. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий фосфин представляет собой (2-бифенил)дициклогексилфосфин. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее основание представляет собой неорганическое основание. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее неорганическое основание представляет собой K_2CO_3 . Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура составляет 110°C . Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее количество времени составляет приблизительно ночь.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^{10} или R^{11} представляет собой защищенный спирт. Согласно некоторым вариантам осуществления R^{10} или R^{11} представляет собой спирт, защищенный силиловым эфиром. Согласно некоторым вариантам осуществления защитные группы удаляют для получения свободного спирта с использованием подходящих условий снятия защиты, включая в себя подходящий растворитель, температуру и время получения IV-6. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия снятия защиты предусматривают использование водной HCl. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящим растворителем является вода, ТГФ, метанол или комбинация растворителей. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время при соответствующей температуре составляет от приблизительно 1 ч при температуре от приблизительно 0°C до прибли-

тельно комнатной температуры.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения получают, как показано на схеме 5.

Схема 5



На схеме 5 кольцо А и заместители X¹, X², X³, X⁴, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, R¹⁰, R¹¹ и m являются такими, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления X² представляет собой C-R², X³ представляет собой C-H и каждый X⁴ представляет собой C-H. Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой галогенид. Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой йод или бром. Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления М представляет собой металл или металлоид-содержащий заместитель. Согласно некоторым вариантам осуществления металл или металлоиды включают в себя бор, олово или цинк.

Согласно некоторым вариантам осуществления борный реагент V-1 реагирует с ароматическим галогенидом V-7 в подходящих условиях катализируемой металлом реакции перекрестного сочетания с получением V-2. Согласно некоторым вариантам осуществления ароматический галогенид представляет собой ароматический бромид или ароматический йодид. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия катализируемого металлом перекрестного сочетания предусматривают палладий. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия катализируемой палладием реакции перекрестного сочетания предусматривают Pd(dppf)Cl₂ с подходящим основанием, с подходящим растворителем в течение подходящего времени и при подходящей температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления основание представляет собой неорганическое основание. Согласно некоторым вариантам осуществления неорганическое основание представляет собой карбонатное основание, такое как Na₂CO₃. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой смесь диоксана, этанола и воды. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время и подходящая температура составляет приблизительно ночь при температуре приблизительно 80°C.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение V-2 получают из соответствующих условий катализируемого металлом перекрестного сочетания ароматического галогенида V-1 с борным реагентом V-7. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия катализируемого металлом перекрестного сочетания, такие как условия перекрестного сочетания Сузуки, описаны на схемах 4 и 5.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение V-2 получают из соответствующих условий катализируемого металлом перекрестного сочетания галогенида V-1 с азотсодержащим гетероциклом V-7. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия катализируемого металлом перекрестного сочетания, такие как условия аминирования Бухвальда-Хартвига, описаны на схеме 4.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение V-2 получают из соответствующих условий катализируемого металлом перекрестного сочетания галогенида V-1 с реагентом олова V-7. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия катализируемого металлом перекрестного сочетания, такие как условия перекрестного сочетания Стилла, описаны на схеме 4.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение V-2 получают из соответствующих условий катализируемого металлом перекрестного сочетания реагента олова V-1 с ароматическим галогенидом V-7. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия катализируемого металлом перекрестного сочетания, такие как условия перекрестного сочетания Стилла, описаны на схеме 4.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение V-2 получают из соответствующих условий катализируемого металлом перекрестного сочетания галогенида V-1 с ароматическим соединением V-7. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия катализируемого металлом перекрестного сочетания, такие как условия активации C-H, описаны на схеме 4.

Согласно некоторым вариантам осуществления борный реагент V-3 реагирует с ароматическим галогенидом V-8 в подходящих условиях катализируемой металлом реакции перекрестного сочетания с получением V-4. Согласно некоторым вариантам осуществления борный реагент V-3 представляет собой

борную кислоту или сложный эфир борной кислоты. Согласно некоторым вариантам осуществления ароматический галогенид представляет собой ароматический бромид или ароматический йодид. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия катализируемого металлом перекрестного сочетания предусматривают палладий. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия катализируемой палладием реакции перекрестного сочетания предусматривают Pd(dppf)Cl_2 с подходящим основанием, с подходящим растворителем в течение подходящего времени и при подходящей температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления основание представляет собой неорганическое основание. Согласно некоторым вариантам осуществления неорганическое основание представляет собой карбонатное основание, такое как K_2CO_3 . Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой диоксан. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время и подходящая температура составляют приблизительно 4 ч при температуре приблизительно 80°C .

Согласно некоторым вариантам осуществления арилгалогенид V-3 реагирует с борным реагентом V-8 в подходящих условиях катализируемой металлом реакции перекрестного сочетания с получением V-4. Согласно некоторым вариантам осуществления борный реагент представляет собой ароматическую борную кислоту. Согласно некоторым вариантам осуществления борный реагент представляет собой ароматический сложный эфир борной кислоты. Согласно некоторым вариантам осуществления арилгалогенид представляет собой арилийодид или арилбромид. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия катализируемого металлом перекрестного сочетания предусматривают палладий. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия катализируемой палладием реакции перекрестного сочетания предусматривают Pd(dppf)Cl_2 с подходящим основанием, с подходящим растворителем в течение подходящего времени и при подходящей температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления основание представляет собой неорганическое основание. Согласно некоторым вариантам осуществления неорганическое основание представляет собой карбонатное основание, такое как K_2CO_3 . Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой диоксан. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время и подходящая температура составляют приблизительно 20 мин при температуре приблизительно 90°C .

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение V-4 получают из соответствующих условий катализируемого металлом перекрестного сочетания галогенида V-3 с азотсодержащим гетероциклом V-8. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия катализируемого металлом перекрестного сочетания, такие как условия аминирования Бухвальда-Хартвига, описаны на схеме 4.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение V-4 получают из соответствующих условий катализируемого металлом перекрестного сочетания галогенида V-3 с реагентом олова V-8. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия катализируемого металлом перекрестного сочетания, такие как условия перекрестного сочетания Стилла, описаны на схеме 4.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение V-4 получают из соответствующих условий катализируемого металлом перекрестного сочетания реагента олова V-3 с ароматическим галогенидом V-8. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия катализируемого металлом перекрестного сочетания, такие как условия перекрестного сочетания Стилла, описаны на схеме 4.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения V-4 получают из соответствующих условий катализируемого металлом перекрестного сочетания галогенида V-3 с ароматическим соединением V-8. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия катализируемого металлом перекрестного сочетания, такие как условия активации C-H, описаны на схеме 4.

Согласно некоторым вариантам осуществления V-2 подвергают подходящим условиям восстановления нитро-групп для получения анилина V-4. Подходящие условия восстановления нитро-групп предусматривают использование металлических катализаторов. Подходящие катализируемые металлом восстановления включают в себя условия катализируемого палладием гидрирования. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия катализируемого палладием гидрирования предусматривают использование 10% Pd/C с водородом (1 атм) в подходящем растворителе, таком как метанол, в течение подходящего количества времени при подходящей температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления соответствующие условия предусматривают добавление HCl в воду. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее количество времени при подходящей температуре составляет приблизительно 1 ч при приблизительно комнатной температуре.

Альтернативно, согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия восстановления нитрогрупп предусматривают использование восстановителя олова в подходящем растворителе в течение соответствующего периода времени при подходящей температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие восстановители олова включают в себя $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой смесь воды и этанола. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее количество времени при соответствующей температуре составляет от приблизительно 2 до приблизительно 16 ч при температуре приблизительно 80°C . Со-

гласно некоторым вариантам осуществления подходящее количество времени при соответствующей температуре составляет от приблизительно двух часов до приблизительно 2 ч при приблизительно комнатной температуре.

Альтернативно, согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия восстановления нитро-групп включают в себя применение восстановителя цинка и кислоты в подходящем растворителе в течение соответствующего количества времени при соответствующей температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления соответствующая кислота включает в себя уксусную кислоту. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие цинковые восстановители включают в себя металлический Zn. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой ACN. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее количество времени при подходящей температуре составляет от приблизительно 1 ч при приблизительно 0°C до приблизительно комнатной температуры.

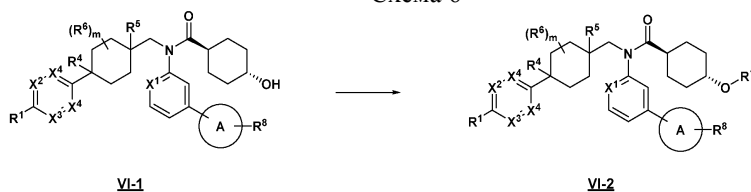
Согласно некоторым вариантам осуществления соответствующий альдегид реагирует с анилином V-4 в подходящих условиях восстановительного аминирования для получения V-5. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия восстановительного аминирования предусматривают использование подходящего восстановителя в подходящем растворителе при подходящей температуре в течение подходящего периода времени. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой DCE или DCM. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой смеси DCE/уксусная кислота или DCM/уксусная кислота. Согласно некоторым вариантам осуществления $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ используется в качестве восстановителя. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 0°C до приблизительно комнатной температуры. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее количество времени составляет от приблизительно одного часа до приблизительно ночи. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия реакции предусматривают уксусную кислоту в подходящем растворителе, таком как метанол, при подходящей температуре в течение подходящего количества времени перед добавлением восстановителя. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие температура и время представляют собой комнатную температуру и составляют от приблизительно 5 мин до приблизительно 4 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления реакцию подвергают воздействию подходящего восстановителя, такого как NaBH_3CN , в течение подходящего времени и при подходящей температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее количество времени при соответствующей температуре после добавления NaBH_3CN составляет приблизительно ночь при приблизительно комнатной температуре.

Согласно некоторым вариантам осуществления ацилирование амина V-5 ацилхлоридом дает соединение V-6. Подходящие условия ацилирования предусматривают, без ограничения, использование подходящего основания, такого как TEA или пиридин, в подходящем растворителе, таком как DCM, толуол или пиридин, в течение подходящего количества времени и при подходящей температуре после добавления ацилхлорида. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура и подходящее количество времени составляют от приблизительно комнатной температуры до приблизительно 80°C в течение от приблизительно одного часа до приблизительно ночи. Другие подходящие условия предусматривают добавление DMAP. Согласно некоторым вариантам осуществления ацилхлорид добавляют в подходящем растворителе, таком как толуол. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура и подходящее количество времени после добавления хлорангидрида составляют от приблизительно 0 до приблизительно 50°C или от приблизительно 0 до приблизительно 80°C в течение от приблизительно 10 мин до приблизительно ночи.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^{10} или R^{11} представляет собой защищенный спирт. Согласно некоторым вариантам осуществления R^{10} или R^{11} представляет собой спирт, защищенный силиловым эфиром. Согласно некоторым вариантам осуществления защитные группы удаляют для получения свободного спирта с использованием подходящих условий снятия защиты, как описано на схеме 4.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения получают, как показано на схеме 6.

Схема 6



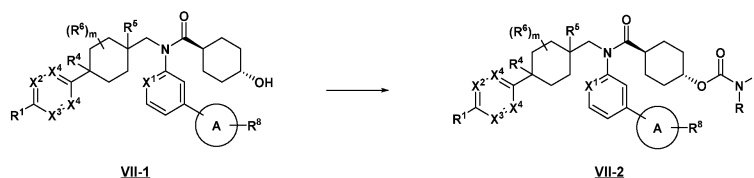
На схеме 6 кольцо A и заместители X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^{12} и m являются такими, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления X^2 представляет собой $\text{C}-\text{R}^2$, X^3 представляет собой $\text{C}-\text{H}$ и каждый X^4 представляет собой $\text{C}-\text{H}$.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения VI-2 получают из О-алкилирования VI-

1 с помощью $R^{12}X$, подходящего основания и подходящего растворителя, такого как ТГФ, при подходящей температуре в течение подходящего периода времени. Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой галогенид. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящим основанием является $NaNH$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение VI-1 предварительно обрабатывают подходящим основанием в течение подходящего количества времени при подходящей температуре, такой как приблизительно 0,5 ч при приблизительно $0^{\circ}C$, перед добавлением галогенида $R^{12}X$. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время и температура составляют приблизительно ночь при температуре приблизительно $60^{\circ}C$.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения получают, как показано на схеме 7.

Схема 7

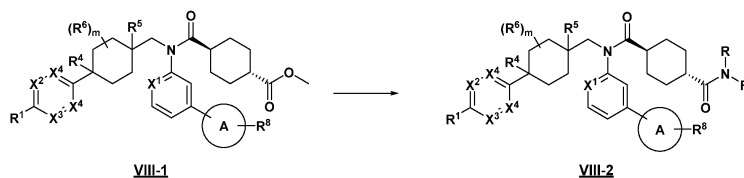


На схеме 7 кольцо А и заместители X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 и m являются такими, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления X^2 представляет собой $C-R^2$, X^3 представляет собой $C-H$ и каждый X^4 представляет собой $C-H$. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R независимо представляет собой алкил, гетероалкил или гидроксиалкил или водород, или оба R взяты вместе для образования замещенного или незамещенного конденсированного 4-, 5- или 6-членного кольца с 0-3 атомами N и 0-2 атомами O или S в кольце.

Согласно некоторым вариантам осуществления VII-2 получают из VII-1 и амина NHR_2 . Согласно некоторым вариантам осуществления VII-1 подвергают карбонилдиимидазолу в подходящем растворителе, таком как ACN , при подходящей температуре, такой как приблизительно $80^{\circ}C$, в течение подходящего количества времени для получения промежуточного карбамоилимидазола. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее количество времени составляет от приблизительно 2 часов до приблизительно 6 часов или приблизительно ночи. Согласно некоторым вариантам осуществления промежуточный карбамоилимидазол обрабатывают NHR_2 в подходящем растворителе, и реакции дают протекать в течение соответствующего количества времени при соответствующей температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой ацетонитрил. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой $MeOH$, THF или DCM . Согласно некоторым вариантам осуществления NHR_2 добавляют в виде раствора в $MeOH$, THF или DCM . Согласно некоторым вариантам осуществления NHR_2 добавляют в чистом виде. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее количество времени при подходящей температуре составляет от приблизительно 15 мин до приблизительно ночи при приблизительно комнатной температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее количество времени составляет от приблизительно 1 до приблизительно 7 дней. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура составляет от приблизительно комнатной температуры до приблизительно $50^{\circ}C$ или от приблизительно комнатной температуры до приблизительно $100^{\circ}C$. Согласно некоторым вариантам осуществления, когда вместо NHR_2 используется гидрохлорид NHR_2 , подходящее основание, такое как iPr_2NEt , добавляют перед добавлением гидрохлорида NHR_2 .

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения получают, как показано на схеме 8.

Схема 8



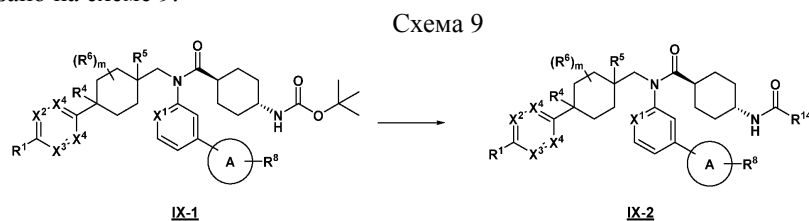
На схеме 8 кольцо А и заместители X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 и m являются такими, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления X^2 представляет собой $C-R^2$, X^3 представляет собой $C-H$ и каждый X^4 представляет собой $C-H$. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R независимо представляет собой алкил, гетероалкил, гидроксиалкил или водород, или оба R взяты вместе для образования замещенного или незамещенного конденсированного 4-, 5- или 6-членного кольца с 0-3 атомами N и 0-2 атомами O или S в кольце.

Согласно некоторым вариантам осуществления VIII-2 получают из VIII-1 и амина NHR_2 через кислоту. Согласно некоторым вариантам осуществления VIII-1 подвергают условиям гидролиза с образованием промежуточной кислоты в подходящем растворителе при подходящей температуре в течение подходящего периода времени. Согласно некоторым вариантам осуществления условия гидролиза явля-

ются основными. Согласно некоторым вариантам осуществления условия гидролиза предусматривают использование NaOH или LiOH. Согласно некоторым вариантам осуществления растворитель представляет собой смесь ТГФ/метанол/вода или смесь ТГФ/вода. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура составляет приблизительно комнатную температуру, а подходящее время составляет от приблизительно 2 ч до приблизительно ночи. Согласно некоторым вариантам осуществления промежуточный продукт гидролиза представляет собой желаемое соединение. Согласно некоторым вариантам осуществления промежуточный продукт гидролиза и амин NHR_2 реагируют в условиях амидирования с образованием VIII-2. Согласно некоторым вариантам осуществления связующее средство, такое как HATU, добавляют к кислоте в присутствии основания в течение подходящего периода времени, при подходящей температуре и в подходящем растворителе. Согласно некоторым вариантам осуществления основание представляет собой аминное основание, такое как N,N-диизопропилэтиламин. Согласно некоторым вариантам осуществления растворитель представляет собой DMF. Согласно некоторым вариантам осуществления после соответствующего количества времени при подходящей температуре, такой как приблизительно 10 мин при приблизительно 0°C , добавляют NHR_2 , и реакции дают протекать в течение соответствующего количества времени при подходящей температуре с образованием VIII-2. Согласно некоторым вариантам осуществления DBU также добавляется. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее количество времени при соответствующей температуре составляет от приблизительно 10 до приблизительно 30 мин при температуре от приблизительно 0°C до приблизительно комнатной температуры.

Согласно некоторым вариантам осуществления промежуточный продукт гидролиза обрабатывают гидрохлоридом N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (EDC), Et_3N , DMAP и HOBt при подходящей температуре в подходящем растворителе. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой DCM. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура составляет 0°C . Согласно некоторым вариантам осуществления после подходящего периода времени, такого как приблизительно 10 минут, добавляют NHR_2 , и реакции дают протекать в течение соответствующего количества времени при подходящей температуре с образованием VIII-2. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее количество времени при подходящей температуре составляет приблизительно ночь при температуре от приблизительно 0°C до приблизительно комнатной температуры.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения получают, как показано на схеме 9.

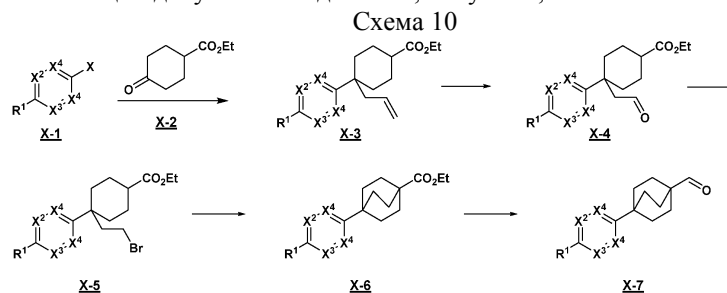


На схеме 9 кольцо A и заместители X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^{14} и m являются такими, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления X^2 представляет собой C-R², X^3 представляет собой C-H и каждый X^4 представляет собой C-H.

Согласно некоторым вариантам осуществления IX-1 подвергают воздействию соответствующих кислотных условий для получения амина. Согласно некоторым вариантам осуществления соответствующие кислотные условия предусматривают использование TFA в подходящем растворителе, таком как DCM, при подходящей температуре в течение подходящего количества времени. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие кислотные условия предусматривают использование HCl в подходящем растворителе, таком как диоксан, при подходящей температуре в течение подходящего периода времени. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура в течение подходящего периода времени составляет от приблизительно 0°C до приблизительно комнатной температуры в течение от приблизительно 0,5 до приблизительно 2 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления амин взаимодействует с ангидридом $(\text{R}^{14}\text{CO})_2\text{O}$ с получением IX-2 в присутствии подходящего основания и растворителя при подходящей температуре в течение соответствующего количества времени. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее основание представляет собой TEA или пиридин. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой этилацетат или DCM. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура в течение подходящего периода времени составляет от приблизительно 0°C до приблизительно комнатной температуры в течение от приблизительно 10 мин до приблизительно 2 ч. Альтернативно, амин реагирует с ацилхлоридом R^{14}COCl или хлорформиатом $\text{ClCO}_2\text{R}^{14}$ с образованием IX-2 в присутствии подходящего основания и растворителя при подходящей температуре в течение соответствующего количества времени. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее основание представляет собой пиридин или TEA. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой

DCM или этилацетат. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура в течение подходящего периода времени составляет от приблизительно 0°C до приблизительно комнатной температуры в течение от приблизительно 10 мин до приблизительно 2 ч. Альтернативно, амин реагирует с сульфонилхлоридом $R^{14}SO_2Cl$ с получением IX-2 в присутствии подходящего основания и растворителя при подходящей температуре в течение соответствующего количества времени. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее основание представляет собой TEA или пиридин. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой DCM или этилацетат. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура в течение подходящего периода времени составляет от приблизительно 0°C в течение от приблизительно 10 мин до приблизительно 2 ч. Альтернативно, амин реагирует с карбоновой кислотой $R^{14}CO_2H$ с получением IX-2 в присутствии подходящего основания и растворителя в течение соответствующего количества времени. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее основание представляет собой TEA. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой DMF. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура составляет приблизительно 0°C. Согласно некоторым вариантам осуществления пропилфосфоновый ангидрид добавляют через соответствующее количество времени и реакции дают протекать при соответствующей температуре в течение соответствующего количества времени. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура в течение подходящего периода времени составляет от приблизительно 0°C до приблизительно комнатной температуры в течение приблизительно ночи.

Согласно некоторым вариантам осуществления промежуточные соединения, используемые при получении описанных в настоящем документе соединений, получают, как показано на схеме 10.



На схеме 10 заместители X^2 , X^3 , X^4 , R^1 и R^2 являются такими, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления X^2 представляет собой $C-R^2$, X^3 представляет собой $C-H$ и каждый X^4 представляет собой $C-H$. Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой галогенид. Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой хлор, бром или йод.

Согласно некоторым вариантам осуществления галогенид X-1 охлаждают до подходящей температуры, подвергают взаимодействию при подходящих условиях обмена металл-галоген с подходящим растворителем в течение подходящего времени и при соответствующей температуре, а затем подвергают взаимодействию с подходящим кетоном X-2 в течение подходящего времени и при соответствующей температуре, чтобы обеспечить третичный спирт. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия обмена металл-галоген предусматривают металлоорганический реагент. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой ТГФ. Согласно некоторым вариантам осуществления металлоорганический реагент представляет собой алкиллитий. Согласно некоторым вариантам осуществления алкиллитий представляет собой *n*-бутиллитий. Согласно некоторым вариантам осуществления X-1 охлаждают до температуры приблизительно -78°C перед добавлением металлоорганического реагента.

Согласно некоторым вариантам осуществления X-1 реагирует в течение приблизительно одного часа при температуре приблизительно -78°C перед добавлением соответствующего кетона X-2. Согласно некоторым вариантам осуществления X-1 реагирует в течение приблизительно 2 ч после добавления кетона X-2. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура для взаимодействия X-1 и кетона X-2 составляет приблизительно -78°C. Согласно некоторым вариантам осуществления третичный спирт реагирует при соответствующих условиях аллилирования, которые предусматривают использование аллилирующего реагента и кислоты Льюиса в подходящем растворителе в течение подходящего времени и при подходящей температуре с образованием X-3. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий аллилирующий реагент представляет собой аллилтриметилсилан. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая кислота Льюиса представляет собой $BF_3 \cdot OEt_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой DCM. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура в течение подходящего времени составляет приблизительно 78°C в течение приблизительно 1 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления реакцию дополнительно нагревают до приблизительно комнатной температуры в течение приблизительно ночи. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура в течение

подходящего времени составляет приблизительно 0°C в течение приблизительно ночи.

Согласно некоторым вариантам осуществления X-3 реагирует при подходящих условиях окислительного расщепления в течение соответствующего периода времени, в подходящем растворителе и при соответствующей температуре для получения X-4. Согласно некоторым вариантам осуществления условия окислительного расщепления предусматривают использование осмиевого реагента и N-метилморфолин N-оксида с образованием промежуточного диола. Согласно некоторым вариантам осуществления осмиевый реагент представляет собой OsO_4 или $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой смесь ACN/вода. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура в течение подходящего времени составляет от приблизительно 0°C до приблизительно комнатной температуры в течение приблизительно ночи. Согласно некоторым вариантам осуществления диол расщепляется с образованием X-4 при соответствующих условиях окислительного расщепления в течение соответствующего периода времени, в подходящем растворителе и при соответствующей температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия окислительного расщепления предусматривают использование NaIO_4 . Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой смесь ТГФ/вода. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура в течение подходящего времени составляет от приблизительно 0°C до приблизительно комнатной температуры в течение приблизительно ночи.

Согласно некоторым вариантам осуществления X-4 восстанавливают до первичного спирта при подходящих условиях восстановления, а затем галогенируют при подходящих условиях галогенирования с получением X-5. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия восстановления предусматривают использование реагента боргидрида. Согласно некоторым вариантам осуществления восстанавливающие условия предусматривают использование NaBH_4 в подходящем растворителе при подходящей температуре в течение соответствующего периода времени. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой ТГФ. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура в течение подходящего времени составляет приблизительно 0°C в течение приблизительно одного часа. Согласно некоторым вариантам осуществления реакцию нагревают до приблизительно комнатной температуры в течение приблизительно ночи. Спирт реагирует в подходящих условиях галогенирования с образованием алкилгалогенида согласно некоторым вариантам осуществления. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия галогенирования представляют собой условия бромирования, которые предусматривают использование CBr_4 в подходящем растворителе при соответствующей начальной температуре, а затем PPh_3 в подходящем растворителе при подходящей температуре в течение подходящего времени. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой галогенированный растворитель, такой как DCM. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая начальная температура составляет приблизительно 0°C . Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура и время после добавления PPh_3 составляет приблизительно 0°C в течение приблизительно 1 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель для добавления PPh_3 представляет собой ТГФ. Согласно некоторым вариантам осуществления реакцию дополнительно нагревают до приблизительно комнатной температуры в течение приблизительно ночи.

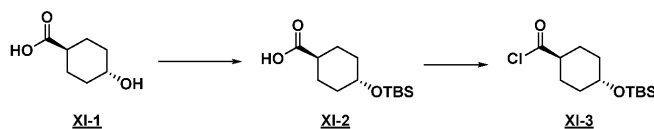
Согласно некоторым вариантам осуществления X-5 подвергают условиям внутримолекулярного алкилирования с образованием X-6. Согласно некоторым вариантам осуществления условия внутримолекулярного алкилирования предусматривают подходящее основание. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее основание представляет собой диизопропиламид лития в подходящем растворителе при подходящей температуре в течение подходящего периода времени. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой смесь НМРА и THF. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура в течение соответствующего периода времени составляет приблизительно 78°C в течение приблизительно 3 ч или от приблизительно 78°C до комнатной температуры в течение приблизительно ночи.

Сложный эфир X-6 восстанавливают до спирта в подходящих условиях восстановления с последующим окислением до альдегида X-7 в подходящих условиях окисления согласно некоторым вариантам осуществления. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия восстановления предусматривают использование DIBALH в подходящем растворителе при подходящей температуре в течение подходящего времени. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой DCM. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура в течение подходящего времени составляет приблизительно 78°C в течение приблизительно одного часа. Согласно некоторым вариантам осуществления реакцию дополнительно нагревают до приблизительно комнатной температуры в течение приблизительно 2 ч, чтобы получить спирт. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящими условиями окисления являются окисления на основе хрома. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия окисления предусматривают использование РСС в подходящем растворителе при подходящей температуре в течение подходящего времени. Согласно некоторым вариантам осуществления добавляют силикагель. Согласно некоторым вариантам

осуществления подходящий растворитель представляет собой DCM. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура составляет приблизительно 2 часа. Альтернативно, согласно некоторым вариантам осуществления условия окисления предусматривают использование оксалилхлорида и DMSO с аминным основанием в подходящем растворителе при подходящей температуре в течение подходящего времени. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее аминное основание представляет собой TEA. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой DCM. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура в течение соответствующего периода времени составляет приблизительно 78°C в течение приблизительно 1 ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления промежуточные соединения, используемые при получении описанных в настоящем документе соединений, получают, как показано на схеме 11.

Схема 11

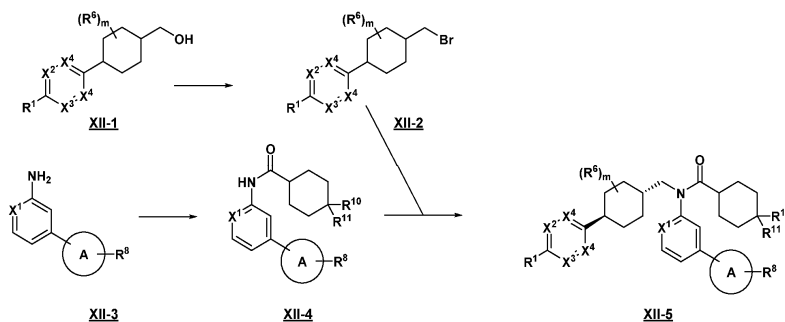


Согласно некоторым вариантам осуществления XI-1 подвергают воздействию условий спиртовой защиты с образованием бис-силильного промежуточного соединения с последующими условиями гидролиза с образованием XI-2. Согласно некоторым вариантам осуществления условия спиртовой защиты предусматривают использование TBSCl и подходящего основания при соответствующей температуре, в подходящем растворителе и в течение подходящего периода времени. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой DMF. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее основание представляет собой имидазол. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура в течение подходящего времени составляет приблизительно 2 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления промежуточный силиловый эфир подвергают условиям гидролиза с образованием XI-2. Согласно некоторым вариантам осуществления условия гидролиза предусматривают обработку основанием при соответствующей температуре, в подходящем растворителе и в течение подходящего периода времени. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой смесь EtOH, H₂O, THF. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее основание представляет собой K₂CO₃. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура в течение подходящего времени составляет приблизительно 3 ч.

Соединение XI-2 превращают в хлорангидрид XI-3, согласно некоторым вариантам осуществления, в условиях хлорирования. Согласно некоторым вариантам осуществления условия хлорирования предусматривают использование (хлорметилен)диметилиминийхлорида и основания при подходящей температуре в подходящем растворителе. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее основание представляет собой безводный K₂CO₃. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура составляет приблизительно 0°C. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой толуол. Согласно некоторым вариантам осуществления добавляют XI-2 и смесь перемешивают при подходящей температуре в течение подходящего времени для получения XI-3. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура в течение подходящего времени составляет от приблизительно комнатной температуры в течение от приблизительно 0,5 до приблизительно 1 ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения получают, как показано на схеме 12.

Схема 12



На схеме 12 кольцо А и заместители X¹, X², X³, X⁴, R¹, R², R⁶, R⁸, R¹⁰, R¹¹ и m являются такими, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления X² представляет собой C-R², X³ представляет собой C-H и каждый X⁴ представляет собой C-H.

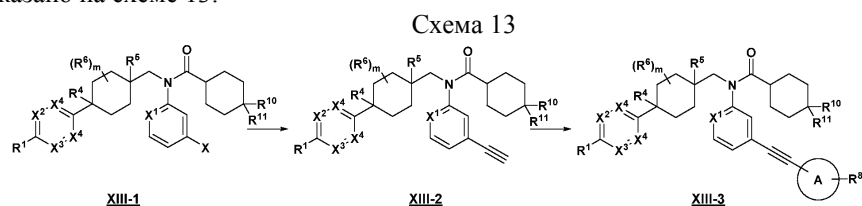
Спирт XII-1 реагирует в подходящих условиях галогенирования с образованием алкилгалогенида XII-2 согласно некоторым вариантам осуществления. Согласно некоторым вариантам осуществления

подходящими условиями галогенирования являются условия бромирования, предусматривающие использование CBr_4 в подходящем растворителе при подходящей начальной температуре, а затем PPh_3 в подходящем растворителе при подходящей температуре в течение подходящего времени. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой галогенированный растворитель, такой как DCM. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая начальная температура составляет приблизительно 0°C . Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура и время после добавления PPh_3 составляет приблизительно 0°C в течение приблизительно одного часа. Согласно некоторым вариантам осуществления реакцию дополнительно нагревают до приблизительно комнатной температуры в течение приблизительно ночи.

Согласно некоторым вариантам осуществления ацилирование амина XII-3 ацилхлоридом дает соединение XII-4. Подходящие условия ацилирования предусматривают, без ограничения, использование подходящего основания, такого как пиридин, в подходящем растворителе, таком как DCM или толуол, при подходящей температуре, такой как приблизительно 0°C . Согласно некоторым вариантам осуществления ацилхлорид добавляют в подходящем растворителе при подходящей температуре в течение подходящего периода времени. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой толуол. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура составляет приблизительно 0°C , затем нагревание до комнатной температуры в течение приблизительно ночи.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения XII-5 получают из N-алкилирования XII-4 бромидом XII-2 и подходящим основанием в подходящем растворителе, таком как DMF, при подходящей температуре в течение подходящего количества времени. Подходящие основания включают в себя NaH. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения XII-4 предварительно обрабатывают подходящим основанием в течение соответствующего количества времени при подходящей температуре, такой как приблизительно два часа при температуре от приблизительно 0°C до приблизительно комнатной температуры, перед добавлением бромида XII-2. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время и температура после добавления бромида XII-2 составляет приблизительно комнатную температуру в течение приблизительно ночи. Согласно некоторым вариантам осуществления R^{10} или R^{11} представляет собой защищенный спирт. Согласно некоторым вариантам осуществления R^{10} или R^{11} представляет собой спирт, защищенный силиловым эфиром. Согласно некоторым вариантам осуществления защитные группы удаляют для получения свободного спирта с использованием подходящих условий снятия защиты, предусматривающих подходящий растворитель, температуру и время для получения XII-5. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия снятия защиты предусматривают использование фторидных реагентов. Согласно некоторым вариантам осуществления фторидный реагент представляет собой NH_4F . Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой метанол. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время при соответствующей температуре составляет приблизительно ночь при температуре приблизительно 60°C .

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения получают, как показано на схеме 13.



На схеме 13 кольцо А и заместители X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^{10} , R^{11} и m являются такими, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления X^2 представляет собой $\text{C}-\text{R}^2$, X^3 представляет собой $\text{C}-\text{H}$ и каждый X^4 представляет собой $\text{C}-\text{H}$. Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой подходящий заместитель перекрестного сочетания. Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой галогенид. Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой хлор, бром или йод.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения XIII-1 подвергают взаимодействию с подходящим источником ацетилена в подходящих условиях катализируемой металлом реакции перекрестного сочетания, чтобы получить XIII-2. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия катализируемого металлом перекрестного сочетания предусматривают палладий. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящим источником ацетилена является триметилсилилацетилен. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия катализируемой палладием реакции перекрестного сочетания предусматривают $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, медный катализатор с подходящим основанием, в течение подходящего времени и при подходящей температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления медный катализатор представляет собой CuI . Согласно некоторым вариантам осуществления основание представляет собой аминное основание, такое как TEA. Согласно некоторым ва-

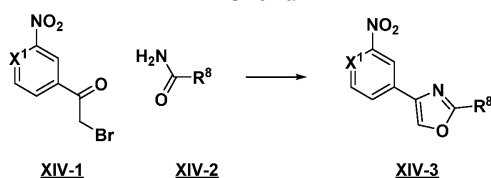
риантам осуществления подходящее время и подходящая температура составляют приблизительно 6 часов при температуре приблизительно 90°C. Согласно некоторым вариантам осуществления группу TMS удаляют после перекрестного сочетания при подходящих условиях снятия защиты, предусматривающих подходящий растворитель, температуру и время для получения с образованием XIII-2. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия снятия защиты предусматривают использование фторидных реагентов. Согласно некоторым вариантам осуществления фторидный реагент представляет собой NH_4F . Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой метанол. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время составляет приблизительно один час при температуре приблизительно 60°C.

Согласно некоторым вариантам осуществления ацетилен XIII-2 вводят в реакцию с подходящим ароматическим галогенидом в подходящих условиях катализируемой металлом реакции перекрестного сочетания с получением XIII-3. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия катализируемого металлом перекрестного сочетания предусматривают палладий. Согласно некоторым вариантам осуществления ароматический галогенид представляет собой ароматический йодид. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия катализируемой палладием реакции перекрестного сочетания предусматривают $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, медный катализатор с подходящим основанием, в течение подходящего времени и при подходящей температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления медный катализатор представляет собой CuI . Согласно некоторым вариантам осуществления основание представляет собой аминное основание, такое как TEA. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время и подходящая температура составляют приблизительно один час при температуре от приблизительно 80°C до приблизительно 90°C или от приблизительно 70°C до приблизительно 90°C.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^{10} или R^{11} представляет собой защищенный спирт. Согласно некоторым вариантам осуществления R^{10} или R^{11} представляет собой спирт, защищенный силиловым эфиром. Согласно некоторым вариантам осуществления защитные группы удаляют для получения свободного спирта с использованием подходящих условий снятия защиты, предусматривающих подходящий растворитель, температуру и время получения XIII-3. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия снятия защиты предусматривают использование водной HCl . Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой воду, ТГФ, метанол или комбинацию растворителей. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время при соответствующей температуре составляет от приблизительно 30 мин до приблизительно 1 ч при температуре от приблизительно 0°C до приблизительно комнатной температуры.

Согласно некоторым вариантам осуществления промежуточные соединения, используемые при получении описанных в настоящем документе соединений, получают, как показано на схеме 14.

Схема 14

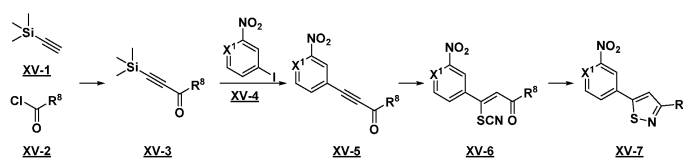


На схеме 14 заместители X^1 и R^8 являются такими, как описано в настоящем документе.

Согласно некоторым вариантам осуществления XIV-3 получают из реакции амида XIV-2 и бромида XIV-1 при соответствующих условиях добавления/циклизации. Согласно некоторым вариантам осуществления условия добавления/циклизации предусматривают подходящий растворитель при подходящей температуре в течение соответствующего периода времени. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой толуол. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура в течение подходящего времени составляет приблизительно 110°C в течение приблизительно ночи.

Согласно некоторым вариантам осуществления промежуточные соединения, используемые при получении описанных в настоящем документе соединений, получают, как показано на схеме 15.

Схема 15



На схеме 15 заместители X^1 и R^8 являются такими, как описано в настоящем документе.

Согласно некоторым вариантам осуществления хлорид XV-2 реагирует с ацетиленом XV-1 в подходящих условиях катализируемой металлом реакции перекрестного сочетания с получением XV-3. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия катализируемого металлом перекрест-

ного сочетания предусматривают палладий. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия катализируемой палладием реакции перекрестного сочетания предусматривают $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, медный катализатор с подходящим основанием, в подходящем растворителе, в течение подходящего времени и при подходящей температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления медный катализатор представляет собой CuI . Согласно некоторым вариантам осуществления основание представляет собой аминное основание, такое как TEA. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой ТГФ. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время и подходящая температура составляет приблизительно 1 ч при приблизительно комнатной температуре.

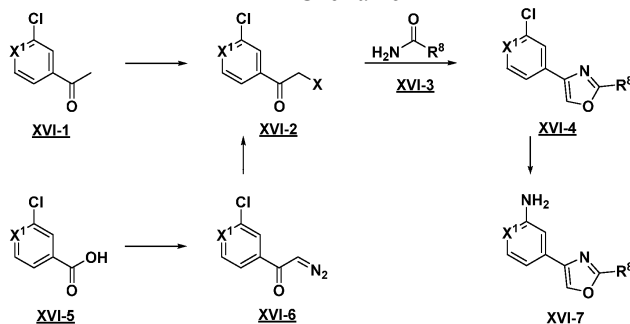
Согласно некоторым вариантам осуществления ацетилен XV-3 вводят в реакцию с подходящим ароматическим галогенидом XV-4 в подходящих условиях катализируемой металлом реакции перекрестного сочетания в присутствии TBAF с получением XV-5. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие катализируемые металлом условия перекрестного сочетания предусматривают палладий. Согласно некоторым вариантам осуществления ароматический галогенид представляет собой ароматический йодид. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия катализируемой палладием реакции перекрестного сочетания предусматривают $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, лиганд, медный катализатор, в подходящем растворителе, с подходящим основанием, в течение подходящего времени и при подходящей температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления медный катализатор представляет собой CuI . Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий лиганд представляет собой фосфиновый лиганд. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий лиганд представляет собой PPh_3 . Согласно некоторым вариантам осуществления основание представляет собой аминное основание, такое как TEA. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой DMF. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура составляет 60°C . Согласно некоторым вариантам осуществления добавляют TBAF и реакцию поддерживают при температуре 60°C в течение соответствующего периода времени. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время составляет приблизительно 3 ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение XV-6 получают из реакции XV-5 и тиоцианата в условиях добавления конъюгата. Согласно некоторым вариантам осуществления условия добавления конъюгата предусматривают использование подходящей тиоцианатной соли в подходящем растворителе в течение подходящего времени при подходящей температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая тиоцианатная соль представляет собой NH_4SCN . Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой метил-трет-бутиловый эфир. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время составляет приблизительно ночь. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура составляет 60°C .

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение XV-7 получают из реакции XV-6 и источника аммиака в течение подходящего времени при подходящей температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий источник аммиака представляет собой NH_3 . Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура составляет -78°C . Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время составляет приблизительно 2 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления реакцию дополнительно нагревают до подходящей температуры, такой как приблизительно комнатная температура.

Согласно некоторым вариантам осуществления промежуточные соединения, используемые при получении описанных в настоящем документе соединений, получают, как показано на схеме 16.

Схема 16



На схеме 16 заместители X^1 и R^8 являются такими, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой галоген, такой как бром или хлор.

Согласно некоторым вариантам осуществления, когда X представляет собой бром, α -бромкетон XVI-2 получают, подвергая кетон XVI-1 бромированию в подходящих условиях. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия бромирования предусматривают бром, HBr и уксусную кислоту в течение подходящего времени при подходящей температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время составляет приблизительно ночь. Согласно некоторым вариантам

осуществления подходящая температура составляет приблизительно комнатную температуру.

Альтернативно, согласно некоторым вариантам осуществления α -галогенкетон XVI-2 получают из кислоты XVI-5. Согласно некоторым вариантам осуществления XVI-5 обрабатывают $(\text{COCl})_2$ в подходящем растворителе в течение подходящего времени при подходящей температуре, чтобы получить промежуточный хлорангидрид. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящим растворителем является DMF и DCM. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время составляет приблизительно 2,5 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 0°C до приблизительно комнатной температуры. Согласно некоторым вариантам осуществления промежуточный хлорангидрид обрабатывают TMSCHN_2 в подходящем растворителе в течение подходящего времени при подходящей температуре, чтобы получить α -диазокарбонил XVI-6. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящим растворителем является THF/ACN. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время составляет приблизительно 1 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 0°C до приблизительно комнатной температуры.

Согласно некоторым вариантам осуществления, когда X представляет собой бром, α -диазокарбонил XVI-6 обрабатывают $\text{HBr}/\text{H}_2\text{O}$ в подходящем растворителе в течение подходящего времени при подходящей температуре для получения α -бромкетона XVI-2. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой THF/ACN. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время составляет приблизительно 30 мин. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 0°C до приблизительно комнатной температуры.

Согласно некоторым вариантам осуществления, когда X представляет собой хлор, α -диазокарбонил XVI-6 обрабатывают концентрированной HCl в подходящем растворителе в течение подходящего времени при подходящей температуре, чтобы получить α -хлоркетон XVI-2. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой THF/ACN. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время составляет приблизительно 30 мин. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура составляет от приблизительно 0°C до приблизительно комнатной температуры.

Согласно некоторым вариантам осуществления α -галогенкетон XVI-2 обрабатывают амидом XVI-3 и AgOTf в подходящем растворителе в течение подходящего времени при подходящей температуре для получения XVI-4. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой EtOAc или диоксан. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время составляет приблизительно ночь. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая температура составляет приблизительно 70°C или приблизительно 100°C.

Согласно некоторым вариантам осуществления XVI-4 подвергают катализируемой палладием реакции перекрестного сочетания в присутствии подходящего источника аммиака для получения XVI-7. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящим источником аммиака является LiHMDS . Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие условия катализируемой палладием реакции перекрестного сочетания предусматривают $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ с подходящим лигандом в подходящем растворителе в течение подходящего времени при подходящей температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий лиганд представляет собой X-Phos. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой диоксан или ТГФ. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время и подходящая температура составляют от приблизительно 2 ч до приблизительно ночи при температуре приблизительно 100°C. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее время и подходящая температура составляют приблизительно ночь при температуре приблизительно 60°C.

Дополнительные процедуры получения альтернативных групп кольца A, не показанные на предыдущих схемах, известны и описаны в: Gangloff A. R., et al. Synthesis of 3,5-disubstituted 1,2,4-oxadiazoles using tetrabutylammonium fluoride as a mild and efficient catalyst, *Tetrahedron Letters* (2001), 42(8), 1441-1443; Ramanathan, Mani, et al. One-Pot Reactions for Synthesis of 2,5-Substituted Tetrazoles from Aryldiazonium Salts and Amidines, *Organic Letters* (2015), 17(23), 5886-5889; Vallin, Karl S. A. et al., Efficient Chemoenzymatic Dynamic Kinetic Resolution of 1-Heteroaryl Ethanol, *Journal of Organic Chemistry* (2009), 74(24), 9328-9336; Shen, Lan et al, Synthesis and structure-activity relationships of thiadiazole-derivatives as potent and orally active peroxisome proliferator-activated receptors γ/δ dual agonists, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16(6), 3321-3341; 2008; Genin, Michael J. et al., Discovery of 6-(4-([5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol-4-yl]methoxy)piperidin-1-yl)-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic Acid: A Novel FXR Agonist for the Treatment of Dyslipidemia, *Journal of Medicinal Chemistry* (2015) 58(24), 9768-9772; Li, Xiaobing et al, *PCT Int. Appl.*, 2005113522, 01 Dec 2005 (Preparation ofazole carboxamides as inhibitors of bacterial type III protein secretion systems); Hamada, Nagwa Mohamed Mahrous et al, Synthesis and antimicrobial evaluation of some heterocyclic chalcone derivatives, *Molecules*, 16, 2304-2312; 2011; Mokale, Santosh N. et al Synthesis and in-vivo hypolipidemic activity of some novel substituted phenyl isoxazol phenoxy acetic acid derivatives, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24(9), 2155-2158; 2014; Jursic, Branko S. et. al. Prepa-

ration of 5-substituted 2-methyl-1,3,4-oxadiazoles from 5-substituted tetrazoles and acetic anhydride, Synthetic Communications (1994), 24(11), 1575-82.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения получают, как описано в примерах.

Определенная терминология

Если не указано иное, следующие термины, используемые в настоящей заявке, характеризуются определениями, приведенными ниже. Использование термина "включающий в себя", а также других форм, таких как "включает в себя" и "включенный", не является ограничивающим. Заголовки разделов, используемые в настоящем документе, предназначены только для организационных целей и не должны рассматриваться как ограничивающие предмет описания.

Как используется в настоящем документе C_1-C_x включает в себя C_1-C_2 , C_1-C_3 . . . C_1-C_x . Только в качестве примера группа, обозначенная как " C_1-C_4 ", указывает на то, что во фрагменте содержится от одного до четырех атомов углерода, т.е. группы, содержащие 1 атом углерода, 2 атома углерода, 3 атома углерода или 4 атома углерода. Таким образом, только в качестве примера, " C_1-C_4 алкил" указывает на то, что в алкильной группе содержится от одного до четырех атомов углерода, т.е. алкильная группа выбрана из метила, этила, пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила и трет-бутила.

"Алкильная" группа относится к алифатической углеводородной группе. Алкильная группа с разветвленной или прямой цепью. Согласно некоторым вариантам осуществления "алкильная" группа содержит от 1 до 10 атомов углерода, т.е. C_1-C_{10} алкил. Всякий раз, когда он появляется в настоящем документе, числовой диапазон, такой как "от 1 до 10", относится к каждому целому числу в данном диапазоне; например "от 1 до 10 атомов углерода" означает, что алкильная группа состоит из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода, 6 атомов углерода и т.д. вплоть до 10 атомов углерода включительно, хотя настоящее определение также охватывает возникновение термина "алкил", где числовой диапазон не обозначен. Согласно некоторым вариантам осуществления алкил представляет собой C_1-C_6 алкил. Согласно одному аспекту алкил представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил. Типичные алкильные группы включают в себя, без ограничения, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, неопентил или гексил.

Термин "алкиленовая" группа относится к двухвалентной алкильной группе. Любая из вышеуказанных одновалентных алкильных групп может представлять собой алкилен путем отделения второго атома водорода от алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления алкилен представляет собой C_1-C_6 алкилен. Согласно другим вариантам осуществления алкилен представляет собой C_1-C_4 алкилен. Согласно определенным вариантам осуществления алкилен содержит от одного до четырех атомов углерода (например, C_1-C_4 алкилен). Согласно другим вариантам осуществления алкилен содержит от одного до трех атомов углерода (например, C_1-C_3 алкилен). Согласно другим вариантам осуществления алкилен содержит от одного до двух атомов углерода (например, C_1-C_2 алкилен). Согласно другим вариантам осуществления алкилен содержит один атом углерода (например, C_1 алкилен). Согласно другим вариантам осуществления алкилен содержит два атома углерода (например, C_2 алкилен). Согласно другим вариантам осуществления алкилен содержит от двух до четырех атомов углерода (например, C_2-C_4 алкилен). Типичные алкиленовые группы включают в себя, без ограничения, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ и т.п.

"Дейтероалкил" относится к алкильной группе, в которой 1 или несколько атомов водорода алкила заменены дейтерием.

Термин "алкенил" относится к типу алкильной группы, в которой присутствует по меньшей мере одна углерод-углеродная двойная связь. Согласно одному варианту осуществления алкенильная группа характеризуется формулой $-C(R)=CR_2$, где R относится к остальным частям алкенильной группы, которые могут быть одинаковыми или разными. Согласно некоторым вариантам осуществления R представляет собой H или алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления алкенил выбран из этенила (т.е. винила), пропенила (т.е. аллила), бутенила, пентенила, пентадиенила и т.п. Неограничивающие примеры алкенильной группы включают в себя $-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CHCH_3$, $-C(CH_3)=CHCH_3$ и $-CH_2CH=CH_2$.

Термин "алкинил" относится к типу алкильной группы, в которой присутствует по меньшей мере одна углерод-углеродная тройная связь. Согласно одному варианту осуществления алкинильная группа характеризуется формулой $-C\equiv C-R$, где R относится к остальным частям алкинильной группы. Согласно некоторым вариантам осуществления R представляет собой H или алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления алкинил выбран из этинила, пропинила, бутина, пентинила, гексинила и т.п. Неограничивающие примеры алкинильной группы включают в себя $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, $-C\equiv CCH_2CH_3$, $-CH_2C\equiv CH$.

"Алкокси" группа относится к (алкил)О-группе, где алкил является таким, как определено в настоящем документе.

Термин "алкиламин" относится к группе $-N(алкил)_xH_y$, где x равен 0 и y равен 2, или где x равен 1 и y равен 1, или где x равен 2 и y равен 0.

Термин "ароматический" относится к плоскому кольцу, имеющему делокализованную систему π -

электронов, содержащую $4n + 2 \pi$ электронов, где n представляет собой целое число. Термин "ароматический" включает в себя как карбоциклические арильные ("арильные", например, фенильные), так и гетероциклические арильные (или "гетероарильные" или "гетероароматические") группы (например, пиридин). Термин включает в себя моноциклические или полициклические группы с конденсированными кольцами (т.е. кольцами, которые имеют общие пары атомов углерода или азота).

Термин "карбоциклический" или "карбоцикл" относится к кольцу или кольцевой системе, где все атомы, образующие остов кольца, представляют собой атомы углерода. Таким образом, термин отличает карбоциклические от "гетероциклических" колец или "гетероциклов", в которых кольцевая цепь содержит по меньшей мере один атом, отличный от углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно из двух колец бициклического карбоцикла является ароматическим. Согласно некоторым вариантам осуществления оба кольца бициклического карбоцикла являются ароматическими. Карбоцикл включает в себя циклоалкил и арил.

Используемый в настоящем документе термин "арил" относится к ароматическому кольцу, в котором каждый из атомов, образующих кольцо, представляет собой атом углерода. Согласно одному аспекту арил представляет собой фенил или нафтил. Согласно некоторым вариантам осуществления арил представляет собой фенил. Согласно некоторым вариантам осуществления арил представляет собой C_6 - C_{10} арил. В зависимости от структуры арильная группа является монорадикальной или бирадикальной (т.е. ариленовой группой).

Термин "циклоалкил" относится к моноциклической или полициклической алифатической неароматической группе, в которой каждый из атомов, образующих кольцо (т.е. атомы скелета), представляет собой атом углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкилы представляют собой спироциклические или мостиковые соединения. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкилы необязательно конденсированы с ароматическим кольцом, и точка присоединения находится у углерода, который не является атомом углерода ароматического кольца. Циклоалкильные группы включают в себя группы, содержащие от 3 до 10 кольцевых атомов. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкильные группы выбраны из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклопентенила, циклогексила, циклогексенила, циклогептила, циклооктила, спиро[2.2]пентила, норборнила и бицикло[1.1.1]пентила. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкил представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкил представляет собой моноциклический циклоалкил. Моноциклические циклоалкилы включают в себя, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические циклоалкилы включают в себя, например, адамантил, норборнил (т.е. бицикло[2.2.1]гептан), норборненил, декалин, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан и т.п.

Термин "галo" или, альтернативно, "галоген" или "галогенид" означает фтор, хлор, бром или йод. Согласно некоторым вариантам осуществления галоген представляет собой фтор, хлор или бром.

Термин "галогеналкил" относится к алкилу, в котором один или несколько атомов водорода заменены атомом галогена. Согласно одному аспекту фторалкил представляет собой C_1 - C_6 фторалкил.

Термин "фторалкил" относится к алкилу, в котором один или несколько атомов водорода заменены атомом фтора. Согласно одному аспекту фторалкил представляет собой C_1 - C_6 фторалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления фторалкил выбран из трифторметила, дифторметила, фторметила, 2,2,2-трифторэтила, 1-фторметила, 2-фторэтила и т.п.

Термин "гетероалкил" относится к алкильной группе, в которой один или несколько атомов скелета алкила выбраны из атома, отличного от углерода, например, кислорода, азота (например, $-NH-$, $-N(алкил)-$), серы или их комбинации. Гетероалкил присоединен к остальной части молекулы у атома углерода гетероалкила. Согласно одному аспекту гетероалкил представляет собой C_1 - C_6 гетероалкил.

Термин "гетероалкилен" относится к двухвалентной гетероалкильной группе.

Термин "гетероцикл" или "гетероциклический" относится к гетероароматическим кольцам (также известным как гетероарилы) и гетероциклоалкильным кольцам (также известным как гетероалициклические группы), содержащим от одного до четырех гетероатомов в кольце(ах), где каждый гетероатом в кольце(ах) выбран из O, S и N, где каждая гетероциклическая группа имеет от 3 до 10 атомов в своей кольцевой системе, и при условии, что любое кольцо не содержит двух соседних атомов O или S. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклы представляют собой моноциклические, бициклические, полициклические, спироциклические или мостиковые соединения. Неароматические гетероциклические группы (также известные как гетероциклоалкилы) включают в себя кольца с 3-10 атомами в своей кольцевой системе, а ароматические гетероциклические группы включают в себя кольца с 5-10 атомами в своей кольцевой системе. Гетероциклические группы включают в себя бензоконденсированные кольцевые системы. Примеры неароматических гетероциклических групп представляют собой пирролидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротииенил, оксазолидинонил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, тетрагидротииопиранил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоксанил, пиперазинил, азиридилин, азетидинил, оксетанил, тиетанил, гомопиперидинил, оксепанил, тиепанил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, пирролин-2-ил, пирролин-3-ил, индолинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, дитианил, дитиоланил,

дигидропиранил, дигидротииенил, дигидрофуранил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил, 3Н-индолил, индолин-2-онил, изоиндолин-1-онил, изоиндол 1,3-дионил, 3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)-онил, 3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-онил, изоиндолин-1,3-дитионил, бензо[d]оксазол-2(3Н)-онил, 1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-онил, бензо[d]тиазол-2(3Н)-онил и хинолизинил. Примерами ароматических гетероциклических групп являются пиридинил, имидазолил, пиримидинил, пиразолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, хинолинил, изохинолинил, индолил, бензимидазолил, бензофуранил, циннолинил, индазолил, индолизинил, фталазинил, пиридазинил, триазинил, изоиндолил, птеридинил, пуринил, оксадиазолил, тиадиазолил, фуразанил, бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтитифенил. Вышеуказанные группы являются либо С-присоединенными (или С-связанными), либо N-присоединенными, где это возможно. Например, группа, полученная из пиррола, включает в себя как пиррол-1-ил (N-присоединенный), так и пиррол-3-ил (С-присоединенный). Кроме того, группа, полученная из имидазола, включает в себя имидазол-1-ил или имидазол-3-ил (оба N-присоединенные) или имидазол-2-ил, имидазол-4-ил или имидазол-5-ил (все С-присоединенные). Гетероциклические группы включают в себя бензоконденсированные кольцевые системы. Неароматические гетероциклы необязательно замещены одним или двумя оксо (=О) фрагментами, такими как пирролидин-2-он. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно из двух колец бициклического гетероцикла является ароматическим. Согласно некоторым вариантам осуществления оба кольца бициклического гетероцикла являются ароматическими.

Термины "гетероарил" или, альтернативно, "гетероароматический" относятся к арильной группе, которая включает в себя один или несколько гетероатомов кольца, выбранных из азота, кислорода и серы. Иллюстративные примеры гетероарильных групп включают в себя моноциклические гетероарилы и бициклические гетероарилы. Моноциклические гетероарилы включают в себя пиридинил, имидазолил, пиримидинил, пиразолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, пиридазинил, триазинил, тиазидиазол, оксадиаз. Бициклические гетероарилы включают в себя индолизин, индол, бензофуран, бензотиофен, индазол, бензимидазол, пурин, хинолизин, хинолин, изохинолин, циннолин, фталазин, хиназолин, хиноксалин, 1,8-нафтиридин и птеридин. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил содержит 0-4 атома N в кольце. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил содержит 1-4 атома N в кольце. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил содержит 0-4 атома N, 0-1 атом О и 0-1 атом S в кольце. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил содержит 1-4 атома N, 0-1 атом О и 0-1 атом S в кольце. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил представляет собой C₁-C₉гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления моноциклический гетероарил представляет собой C₁-C₅гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления моноциклический гетероарил представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления бициклический гетероарил представляет собой C₆-C₉гетероарил.

"Гетероциклоалкильная" или "гетероалициклическая" группа относится к циклоалкильной группе, которая включает в себя по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклоалкил конденсирован с арилом или гетероарилом. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклоалкил представляет собой оксазолидинонил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротииенил, тетрагидропиранил, тетрагидротииопиранил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, пиперидин-2-онил, пирролидин-2,5-дитионил, пирролидин-2,5-дионил, пирролидинонил, имидазолидинил, имидазолидин-2-онил или тиазолидин-2-онил. Термин гетероалициклический также включает в себя все кольцевые формы углеводов, включая в себя, без ограничения, моносахариды, дисахариды и олигосахариды. Согласно одному аспекту гетероциклоалкил представляет собой C₂-C₁₀гетероциклоалкил. Согласно другому аспекту гетероциклоалкил представляет собой C₄-C₁₀гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклоалкил содержит 0-2 атома N в кольце. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклоалкил содержит 0-2 атома N, 0-2 атома О и 0-1 атом S в кольце.

Термин "связь" или "одинарная связь" относится к химической связи между двумя атомами или двумя фрагментами, когда атомы, соединенные связью, считаются частью большей субструктуры. Согласно одному аспекту, когда группа, описанная в настоящем документе, представляет собой связь, упомянутая группа отсутствует, что позволяет образовать связь между оставшимися идентифицированными группами.

Термин "фрагмент" относится к конкретному сегменту или функциональной группе молекулы. Химические фрагменты часто представляют собой химические объекты, встроенные в молекулу или присоединенные к ней.

Термин "необязательно замещенный" или "замещенный" означает, что указанная группа необязательно замещена одной или несколькими дополнительными группами. Согласно некоторым другим вариантам осуществления необязательные заместители индивидуально и независимо выбраны из следующих: D, галоген, -CN, -NH₂, -NH(алкил), -N(алкил)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂алкил, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(алкил), -C(=O)N(алкил)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(алкил), -S(=O)₂N(алкил)₂, -CH₂CO₂H,

$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{алкил}$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH(алкил)}$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N(алкил)}_2$, $-\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2\text{NH(алкил)}$, $-\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2\text{N(алкил)}_2$, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, фторалкил, гетероалкил, алкокси, фторалкокси, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксид, арилсульфоксид, алкилсульфон и арилсульфон. Термин "необязательно замещенный" или "замещенный" означает, что указанная группа необязательно замещена одной или несколькими дополнительными группами, индивидуально и независимо выбранными из следующих: D, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH(алкил)}$, $-\text{N(алкил)}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{алкил}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH(алкил)}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N(алкил)}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH(алкил)}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N(алкил)}_2$, алкил, циклоалкил, фторалкил, гетероалкил, алкокси, фторалкокси, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксид, арилсульфоксид, алкилсульфон и арилсульфон. Согласно некоторым другим вариантам осуществления необязательные заместители независимо выбраны из следующего: D, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})_2$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкил}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{фторалкил}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{гетероалкил}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкокси}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{фторалкокси}$, $-\text{SC}_1\text{-C}_4\text{алкил}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил}$ и $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил}$. Согласно некоторым вариантам осуществления необязательные заместители независимо выбраны из D, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$ и $-\text{OCF}_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления замещенные группы замещены одной или двумя из предшествующих групп. Согласно некоторым вариантам осуществления замещенные группы замещены одной из предшествующих групп. Согласно некоторым вариантам осуществления необязательный заместитель на алифатическом атоме углерода (ациклический или циклический) включает в себя оксо ($=\text{O}$).

Используемый в настоящем документе термин "приемлемый" в отношении состава, композиции или ингредиента означает отсутствие постоянного вредного воздействия на общее состояние здоровья подвергнутого лечению субъекта.

Используемый в настоящем документе термин "модулировать" означает взаимодействие с мишенью, прямо или косвенно, с целью изменения активности мишени, в том числе, только в качестве примера, для усиления активности мишени, для ингибирования активности мишени, для ограничения активности мишени или продления активности мишени.

Используемый в настоящем документе термин "модулятор" относится к молекуле, которая прямо или косвенно взаимодействует с мишенью. Взаимодействия включают в себя, без ограничения, взаимодействия агониста, частичного агониста, обратного агониста, антагониста, вызывающего распад соединения или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор представляет собой агонист.

Используемый в настоящем документе термин "введение" и т.п. относится к способам, которые можно использовать для обеспечения возможности доставки соединений или композиций к желаемому участку биологического действия. Эти способы включают в себя, без ограничения, пероральные пути, интрадуоденальные пути, парентеральную инъекцию (включая в себя внутривенную, подкожную, внутривентрикулярную, внутримышечную, внутрисосудистую или инфузионную), местное и ректальное введение. Специалисты в настоящей области техники знакомы с техниками введения, которые можно применять с описанными в настоящем документе соединениями и способами. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения и композиции вводят перорально.

Используемый в настоящем документе термин "совместное введение" или т.п. предназначен для охвата введения выбранных терапевтических средств одному пациенту и предназначен для включения схем лечения, в которых средства вводятся тем же или другим способом введения или в то же или в другое время.

Используемые в настоящем документе термины "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относятся к достаточному количеству вводимого средства или соединения, которое в некоторой степени ослабит один или несколько симптомов подвергнутого лечению заболевания или состояния. Результат включает в себя уменьшение и/или смягчение признаков, симптомов или причин заболевания или любого другого желательного изменения биологической системы. Например, "эффективное количество" для терапевтического применения представляет собой количество композиции, содержащей описанное в настоящем документе соединение, необходимое для обеспечения клинически значимого уменьшения симптомов заболевания. Подходящее "эффективное" количество в любом отдельном случае необязательно определяется с использованием способов, таких как исследование с повышением дозы.

Используемые в настоящем документе термины "усиливать" или "усиление" означают увеличение или продление действия или продолжительности желаемого эффекта. Таким образом, что касается усиления эффекта терапевтических средств, термин "усиление" относится к способности усиливать или продлевать, по эффективности или продолжительности, влияние других терапевтических средств на систему. "Эффективно усиливающее количество" в контексте настоящего описания относится к количеству, достаточному для усиления эффекта другого терапевтического средства в желаемой системе.

Используемый в настоящем документе термин "фармацевтическая комбинация" означает продукт, который получается в результате смешивания или объединения более чем одного активного ингредиента

и включает в себя как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин "фиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, например, описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль и средство для совместного введения, оба вводят пациенту одновременно в форме единого объекта или дозировки. Термин "нефиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, например, описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль и средство для совместного введения, вводят пациенту в виде отдельных веществ одновременно, параллельно или последовательно без каких-либо конкретных промежуточных временных ограничений, причем такое введение обеспечивает эффективное содержание двух соединений в организме пациента. Последнее также относится к коктейльной терапии, например, введению трех или более активных ингредиентов.

Термины "набор" и "изделие" используются в качестве синонимов.

Термин "субъект" или "пациент" охватывает млекопитающих. Примеры млекопитающих включают в себя, без ограничения, любого представителя класса млекопитающих: людей, нечеловекообразных приматов, таких как шимпанзе, и других видов обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая в себя грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки и т.п. Согласно одному аспекту млекопитающее является человеком.

Используемые в настоящем документе термины "лечить" или "лечение" включают в себя смягчение, ослабление или уменьшение интенсивности по меньшей мере одного симптома заболевания или состояния, предотвращение дополнительных симптомов, ингибирование заболевания или состояния, например, остановку развития заболевания или состояния, ослабление заболевания или состояния, вызывающая регрессию заболевания или состояния, ослабление состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или прекращение симптомов заболевания или состояния либо профилактически, и/или терапевтически.

Фармацевтические композиции

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения входят в состав фармацевтических композиций. Фармацевтические композиции готовят традиционным способом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых неактивных ингредиентов, которые облегчают процессинг активных соединений в препараты, которые используются фармацевтически. Правильный состав зависит от выбранного пути введения. Краткое описание описанных в настоящем документе фармацевтических композиций можно найти, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980 и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), включенных в настоящий документ посредством ссылки для такого раскрытия.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения вводят либо отдельно, либо в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами или разбавителями, в фармацевтической композиции. На введение описанных в настоящем документе соединений и композиций может влиять любой способ, который обеспечивает доставку соединений в место действия. Эти способы включают в себя, без ограничения, доставку через энтеральные пути (включая в себя пероральный, желудочный или дуоденальный зонд для искусственного питания, ректальный суппозиторий и ректальную клизму), парентеральные пути (инъекция или инфузия, включая в себя внутриартериальную, внутрисердечную, внутрикожную, интрадуоденальную, интрамедуллярную, внутримышечную, внутрикостную, внутрибрюшинную, интратекальную, внутрисосудистую, внутривенную, интравитреальную, эпидуральную и подкожную), ингаляционное, трансдермальное, трансмукозальное, сублингвальное, трансбуккальное и местное (включая эпителиальное, дермальное, клизму, глазные капли, ушные капли, интраназальное, вагинальное) введение, хотя наиболее подходящий путь может зависеть, например, от состояния и нарушения получателя. Только в качестве примера описанные в настоящем документе соединения можно вводить локально в нуждающуюся в лечении область, например, путем локальной инфузии во время операции, местного применения, такого как кремы или мази, инъекции, катетер или имплантат. Введение также может осуществляться путем прямой инъекции в область пораженной ткани или органа.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции, подходящие для перорального введения, представлены в виде отдельных единиц, таких как капсулы, облатки или таблетки, каждая из которых содержит заранее определенное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной жидкости или неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или жидкой эмульсии вода-в-масле. Согласно некоторым вариантам осуществления активный ингредиент представлен в виде болуса, электуария или пасты.

Фармацевтические композиции, которые могут быть использованы перорально, включают в себя таблетки, твердые капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие, герметичные капсулы, изготовленные из желатина, и пластификатор, такой как глицерин или сорбит. Таблетки могут быть изготовлены

прессованием или формовкой, необязательно с одним или несколькими дополнительными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть приготовлены путем прессования в подходящем аппарате активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанные со связующими, инертными разбавителями или смазывающими, поверхностно-активными или диспергирующими средствами. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящем аппарате смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. Согласно некоторым вариантам осуществления таблетки покрыты оболочкой или изготовлены с линией разлома и составлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение в них активного ингредиента. Все составы для перорального введения должны быть в дозировках, подходящих для такого введения. Твердые капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими веществами, такими как крахмалы, и/или смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторы. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Согласно некоторым вариантам осуществления добавляют стабилизаторы. Ядра драже снабжены подходящими покрытиями. Для этой цели можно использовать концентрированные растворы сахара, которые могут необязательно содержать гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, гель карбопол, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы лака и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Красители или пигменты могут быть добавлены к таблеткам или покрытиям драже для идентификации или для характеристики различных комбинаций доз активного соединения.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции составлены для парентерального введения путем инъекции, например, путем болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Композиции для инъекций могут быть представлены в виде единичной дозированной формы, например, в ампулах или в многодозовых контейнерах, с добавленным консервантом. Композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях, и могут содержать вспомогательные вещества, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. Композиции могут быть представлены в единичных или многодозовых контейнерах, например в запаянных ампулах и флаконах, и могут храниться в форме порошка или в лиофилизированных условиях, требующих только добавления стерильного жидкого носителя, например, физиологической или стерильной апиrogenной воды, непосредственно перед употреблением. Инъекционные растворы и суспензии для немедленного введения могут быть приготовлены из стерильных порошков, гранул и таблеток ранее описанного типа.

Фармацевтические композиции для парентерального введения включают в себя водные и неводные (масляные) стерильные инъекционные растворы активных соединений, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты и растворенные вещества, которые делают композицию изотонической с кровью предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать в себя суспендирующие средства и загустители. Подходящие липофильные растворители или носители включают в себя жирные масла, такие как кунжутное масло, или синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, или липосомы. Водные инъекционные суспензии могут содержать вещества, которые увеличивают вязкость суспензии, такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, сорбит или декстран.

Необязательно суспензия также может содержать подходящие стабилизаторы или средства, которые увеличивают растворимость соединений, что позволяет получать высококонцентрированные растворы.

Фармацевтические композиции также могут быть составлены в виде депо-препарата. Такие составы длительного действия могут вводиться путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или внутримышечной инъекцией. Так, например, соединения могут быть составлены из подходящих полимерных или гидрофобных материалов (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменных смол или в виде труднорастворимых производных, например, в виде труднорастворимой соли.

Для трансбuccального или сублингвального введения композиции могут иметь форму таблеток, леденцов, пастилок или гелей, составленных традиционным способом. Такие композиции могут содержать активный ингредиент в ароматизированной основе, такой как сахароза и аравийская камедь или трагакант.

Фармацевтические композиции также могут быть составлены в ректальные композиции, такие как суппозитории или удерживающие клизмы, например, содержащие обычные основы для суппозиторий, такие как масло какао, полиэтиленгликоль или другие глицериды.

Фармацевтические композиции можно вводить местно, т.е. путем несистемного введения. Это предусматривает нанесение соединения по настоящему изобретению снаружи на эпидермис или ротовую полость и закапывание такого соединения в ухо, глаз и нос, так что соединение не попадает значительно в кровоток. Напротив, системное введение относится к пероральному, внутривенному, внутривнутрибрюшному и внутримышечному введению.

Фармацевтические композиции, подходящие для местного введения, включают в себя жидкие или

полужидкие препараты, подходящие для проникновения через кожу к месту воспаления, такие как гели, линименты, лосьоны, кремы, мази или пасты и капли, подходящие для введения в глаз, ухо или нос. Активный ингредиент может содержать для местного применения от 0,001 до 10 мас.%, например от 1 до 2 мас.% состава.

Фармацевтические композиции для введения путем ингаляции удобно доставлять из инсuffлятора, распылительных упаковок под давлением или других удобных способов доставки аэрозольного спрея. Упаковки под давлением могут содержать подходящий пропеллент, такой как дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, диоксид углерода или другой подходящий газ. В случае аэрозоля под давлением единица дозирования может быть определена путем предоставления клапана для доставки отмеренного количества. Альтернативно, для введения путем ингаляции или инсuffляции фармацевтические препараты могут принимать форму сухой порошковой композиции, например, порошковой смеси соединения и подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал. Порошковая композиция может быть представлена в единичной дозированной форме, например, в капсулах, картриджах, желатиновых или блистерных упаковках, из которых порошок можно вводить с помощью ингалятора или инсuffлятора.

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытое в настоящем документе соединение составлено таким образом, что достигается доставка соединения в конкретную область желудочно-кишечного тракта. Например, раскрытое в настоящем документе соединение составлено для пероральной доставки с биоадгезивными полимерами, pH-чувствительными покрытиями, зависящими от времени, биоразлагаемыми полимерами, активированными микрофлорой системами и т.п., чтобы обеспечить доставку соединения в конкретную область желудочно-кишечного тракта.

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытое в настоящем документе соединение составлено для обеспечения контролируемого высвобождения соединения. Контролируемое высвобождение относится к высвобождению описанного в настоящем документе соединения из лекарственной формы, в которую оно включено в соответствии с желаемым профилем, в течение продолжительного периода времени. Профили контролируемого высвобождения включают в себя, например, замедленное высвобождение, пролонгированное высвобождение, пульсирующее высвобождение и профили замедленного высвобождения. В отличие от композиций с немедленным высвобождением композиции с контролируемым высвобождением позволяют доставлять средство субъекту в течение продолжительного периода времени в соответствии с заданным профилем. Такие скорости высвобождения могут обеспечивать терапевтически эффективные уровни средства в течение длительного периода времени и, таким образом, обеспечивать более длительный период фармакологического ответа при минимизации побочных эффектов по сравнению с обычными лекарственными формами с быстрым высвобождением. Такие более длительные периоды реакции обеспечивают многие присущие преимущества, которые не достигаются с соответствующими препаратами немедленного высвобождения короткого действия.

Подходы для доставки интактного терапевтического соединения в конкретные области желудочно-кишечного тракта (например, такие как толстый кишечник) включают в себя:

(i) Покрытие полимерами: интактная молекула может быть доставлена в толстый кишечник без абсорбции в верхней части кишечника путем покрытия молекулы лекарственного средства подходящими полимерами, которые разлагаются только в толстом кишечнике.

(ii) Покрытие pH-чувствительными полимерами. Большинство систем доставки, предназначенных для тонкого и толстого кишечника, основаны на покрытии таблеток или гранул, которые помещают в обычные твердые желатиновые капсулы. Наиболее часто используемые pH-зависимые полимеры покрытия представляют собой сополимеры метакриловой кислоты, обычно известные как Eudragit® S, более конкретно Eudragit® L и Eudragit® S. Eudragit® L100 и S100 являются сополимерами метакриловой кислоты и метилметакрилата.

- (iii) Покрытие биоразлагаемыми полимерами;
- (iv) Погружение в матрицы;
- (v) Погружение в биоразлагаемые матрицы и гидрогели;
- (vi) Погружение в чувствительные к pH матрицы;
- (vii) Системы с высвобождением по времени;
- (viii) Окислительно-восстановительные полимеры;
- (ix) Биоадгезивные системы;
- (x) Покрытие микрочастицами;
- (xi) Осмотически контролируемая доставка лекарственных средств.

Другой подход к направленной на толстый кишечник доставке лекарственных средств или систем с контролируемым высвобождением предусматривает введение лекарственного средства в полимерные матрицы для его улавливания и высвобождения в толстом кишечнике. Эти матрицы могут быть чувствительными к pH или биоразлагаемыми. Системы на основе матриц, такие как таблетки с отсроченным высвобождением на основе нескольких матриц (MMX), обеспечивают высвобождение лекарственного средства в толстом кишечнике.

Известны дополнительные фармацевтические подходы к направленной доставке терапевтических средств в конкретные области желудочно-кишечного тракта. Chourasia MK, Jain SK, Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems., J Pharm Pharm Sci. 2003 Jan-Apr; 6(1):33-66. Patel M, Shah T, Amin A. Therapeutic opportunities in colon-specific drug-delivery systems Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 2007; 24(2): 147-202. Kumar P, Mishra B. Colon targeted drug delivery systems--an overview. Curr Drug Deliv. 2008 Jul; 5(3): 186-98. Van den Mooter G. Colon drug delivery. Expert Opin Drug Deliv. 2006 Jan; 3(1): 111-25. Seth Amidon, Jack E. Brown, and Vivek S. Dave, Colon-Targeted Oral Drug Delivery Systems: Design Trends and Approaches, AAPS PharmSciTech. 2015 Aug; 16(4): 731-741.

Согласно одному аспекту в настоящем документе описана фармацевтическая композиция, содержащая описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция составлена для введения млекопитающему путем внутривенного введения, подкожного введения, перорального введения, ингаляции, назального введения, кожного введения или офтальмологического введения. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция составлена для введения млекопитающему путем внутривенного введения, подкожного введения или перорального введения. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция составлена для введения млекопитающему путем перорального введения. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция находится в форме таблетки, пилюли, капсулы, жидкости, суспензии, геля, дисперсии, раствора, эмульсии, мази или лосьона. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция находится в форме таблетки, пилюли или капсулы. Предусмотрены изделия, которые включают в себя упаковочный материал, описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль внутри упаковочного материала и листок-вкладыш, который указывает, что соединение или композиция, или фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически активный метаболит, фармацевтически приемлемое пролекарство или его фармацевтически приемлемый сольват применяют для лечения, профилактики или ослабления одного или нескольких симптомов заболевания или состояния, которые получили бы положительный результат от агонизма FXR.

Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, особенно указанным выше, описанные в настоящем документе соединения и композиции могут включать в себя другие средства, общепринятые в настоящей области техники, в отношении типа рассматриваемого состава, например, те, которые подходят для перорального введения, могут включать в себя ароматизаторы.

Способы дозирования и схемы лечения

Согласно другому аспекту в настоящем документе описан способ лечения заболевания или состояния у млекопитающего, которое получит положительный результат от агонизма FXR, предусматривающий введение описанного в настоящем документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата нуждающемуся в этом млекопитающему. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание или состояние представляет собой метаболическое состояние. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание или состояние представляет собой состояние печени.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения вводят млекопитающему путем внутривенного введения, подкожного введения, перорального введения, ингаляции, назального введения, кожного введения или офтальмологического введения.

Согласно одному аспекту в настоящем документе описан способ лечения или профилактики любого из описанных в данном документе заболеваний или состояний, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата нуждающемуся в этом млекопитающему.

Согласно одному аспекту в настоящем документе описан способ лечения или профилактики метаболического состояния или состояния печени у млекопитающего, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата нуждающемуся в этом млекопитающему. Согласно другим вариантам осуществления метаболическое состояние или состояние печени поддается лечению агонистом FXR. Согласно некоторым вариантам осуществления способ дополнительно предусматривает введение второго терапевтического средства млекопитающему в дополнение к описанному в настоящем документе соединению или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

Согласно одному аспекту в настоящем документе описан способ лечения или профилактики заболевания или состояния печени у млекопитающего, предусматривающий введение млекопитающему соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание или состояние печени представляет собой алкогольное или неалкогольное заболевание печени. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание или состояние печени представляет собой первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, холестаз, неалкогольный стеатогепатит (NASH) или неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD). Согласно некоторым вариантам осуществления алкогольное заболевание или состояние печени представляет собой ожирение печени (стеатоз), цирроз или алкогольный гепатит. Согласно некоторым вари-

антам осуществления неалкогольное заболевание или состояние печени представляет собой неалкогольный стеатогепатит (NASH) или неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD). Согласно некоторым вариантам осуществления неалкогольное заболевание или состояние печени представляет собой неалкогольный стеатогепатит (NASH). Согласно некоторым вариантам осуществления неалкогольное заболевание или состояние печени представляет собой неалкогольный стеатогепатит (NASH) и сопровождается фиброзом печени. Согласно некоторым вариантам осуществления неалкогольное заболевание или состояние печени представляет собой неалкогольный стеатогепатит (NASH) без фиброза печени. Согласно некоторым вариантам осуществления неалкогольное заболевание или состояние печени представляет собой внутрипеченочный холестаз или внепеченочный холестаз.

Согласно одному аспекту в настоящем документе описан способ лечения или профилактики фиброза печени у млекопитающего, предусматривающий введение млекопитающему соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления у млекопитающего диагностируют вирус гепатита С (HCV), неалкогольный стеатогепатит (NASH), первичный склерозирующий холангит (PSC), цирроз печени, болезнь Вильсона, вирус гепатита В (HBV), ассоциированный с HIV стеатогепатит и цирроз печени, хронический вирусный гепатит, неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), алкогольный стеатогепатит (ASH), неалкогольный стеатогепатит (NASH), первичный билиарный цирроз (PBC) или билиарный цирроз печени. Согласно некоторым вариантам осуществления у млекопитающего диагностируют неалкогольный стеатогепатит (NASH).

Согласно одному аспекту в настоящем документе описан способ лечения или профилактики воспаления печени у млекопитающего, предусматривающий введение млекопитающему соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления у млекопитающего диагностируют вирус гепатита С (HCV), неалкогольный стеатогепатит (NASH), первичный склерозирующий холангит (PSC), цирроз печени, болезнь Вильсона, вирус гепатита В (HBV), ассоциированный с HIV стеатогепатит и цирроз печени, хронический вирусный гепатит, неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), алкогольный стеатогепатит (ASH), неалкогольный стеатогепатит (NASH), первичный билиарный цирроз (PBC) или билиарный цирроз печени. Согласно некоторым вариантам осуществления у млекопитающего диагностируют неалкогольный стеатогепатит (NASH). Согласно некоторым вариантам осуществления воспаление печени связано с воспалением в желудочно-кишечном тракте. Согласно некоторым вариантам осуществления у млекопитающего диагностируют воспалительное заболевание кишечника.

Согласно одному аспекту в настоящем документе описан способ лечения или профилактики желудочно-кишечного заболевания или состояния у млекопитающего, предусматривающий введение млекопитающему соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления желудочно-кишечное заболевание или состояние представляет собой некротический энтероколит, гастрит, язвенный колит, болезнь Крона, воспалительное заболевание кишечника, синдром раздраженного кишечника, гастроэнтерит, радиационно-индуцированный энтерит, псевдомембранозный колит, индуцированный химиотерапией энтерит, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (GERD), пептическую язву, неязвенную диспепсию (NUD), целиакию, кишечную глютеиновую болезнь, постоперационное воспаление, желудочный канцерогенез, болезнь трансплантат против хозяина или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления желудочно-кишечное заболевание представляет собой синдром раздраженного кишечника (IBS), синдром раздраженного кишечника с диареей (IBS-D), синдром раздраженного кишечника с запором (IBS-C), смешанный IBS (IBS-M), не подвергнутый делению на подтипы IBS (IBS-U) или хологенную диарею (BAD).

Согласно одному аспекту в настоящем документе описан способ лечения или профилактики заболевания или состояния у млекопитающего, которое получило бы положительный результат от лечения агонистом FXR, предусматривающий введение млекопитающему соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе способы дополнительно предусматривают введение по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства в дополнение к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

Согласно любому из указанных выше аспектов имеются дополнительные варианты осуществления, в которых эффективное количество описанного в настоящем документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли: (a) вводят системно млекопитающему и/или (b) вводят перорально млекопитающему; и/или (c) вводят внутривенно млекопитающему; и/или (d) вводят ингаляцией; и/или (e) вводят путем назального введения; и/или (f) вводят млекопитающему путем инъекции; и/или (g) вводят млекопитающему местно; и/или (h) вводят путем офтальмологического введения; и/или (i) вводят млекопитающему ректально; и/или (j) вводят млекопитающему несистемно или локально.

Согласно любому из указанных выше аспектов предложены дополнительные варианты осуществления, предусматривающие однократное введение эффективного количества соединения, включая в себя дополнительные варианты осуществления, в которых соединение вводят млекопитающему один раз в день или соединение вводят млекопитающему несколько раз в течение одного дня. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение вводят в режиме непрерывного дозирования. Согласно некоторым

вариантам осуществления соединения вводят в режиме непрерывного ежедневного дозирования.

Согласно любому из указанных выше аспектов, предусматривающих лечение заболевания или состояния, дополнительные варианты осуществления предусматривают введение по меньшей мере одного дополнительного средства в дополнение к введению описанного в настоящем документе соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно различным вариантам осуществления каждое средство вводят в любом порядке, в том числе одновременно.

Согласно любому из раскрытых в настоящем документе вариантов осуществления млекопитающее или субъект представляет собой человека.

Согласно некоторым вариантам осуществления представленные в настоящем документе соединения вводят человеку.

Согласно некоторым вариантам осуществления представленные в настоящем документе соединения вводят перорально.

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе описан способ лечения или профилактики метаболического нарушения у субъекта, предусматривающий введение в желудочно-кишечный тракт субъекта терапевтически эффективного количества одного или нескольких описанных в настоящем документе соединений или их фармацевтически приемлемых солей или сольватов, тем самым активируя фарнезоидные X-рецепторы (FXR) в кишечнике и подвергая лечению или профилактике нарушение обмена веществ у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления абсорбция соединения преимущественно ограничена внутри кишечника. Согласно некоторым вариантам осуществления способ существенно усиливает экспрессию целевого гена FXR в кишечнике, в то же время существенно не усиливая экспрессию целевого гена FXR в печени или почках. Согласно некоторым вариантам осуществления способ существенно усиливает экспрессию целевого гена FXR в кишечнике, одновременно сводя к минимуму системное содержание доставляемого соединения в плазме. Согласно некоторым вариантам осуществления способ существенно усиливает экспрессию целевого гена FXR в кишечнике и печени, в то же время сводя к минимуму системное содержание доставляемого соединения в плазме. Согласно некоторым вариантам осуществления способ существенно усиливает экспрессию целевого гена FXR в кишечнике, в то же время существенно не усиливая экспрессию целевого гена FXR в печени или почках, а также минимизирует системное содержание в плазме. Согласно некоторым вариантам осуществления способ существенно усиливает экспрессию целевого гена FXR в кишечнике и печени и обеспечивает устойчивое системное содержание доставляемого соединения в плазме. Согласно некоторым вариантам осуществления способ уменьшает или предотвращает вызванное диетой увеличение массы. Согласно некоторым вариантам осуществления способ увеличивает скорость метаболизма у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления увеличение скорости метаболизма предусматривает усиление окислительного фосфорилирования у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления способ дополнительно предусматривает улучшение гомеостаза глюкозы и/или липидов у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления способ не приводит к существенному изменению потребления пищи и/или потребления жира у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления способ не приводит к существенному изменению аппетита у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления метаболическое нарушение выбрано из ожирения, сахарного диабета, резистентности к инсулину, дислипидемии или любой их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления метаболическим нарушением является инсулиннезависимый сахарный диабет. Согласно некоторым вариантам осуществления способ защищает от вызванного диетой увеличения массы, уменьшает воспаление, усиливает термогенез, повышает чувствительность к инсулину в печени, уменьшает стеатоз печени, способствует активации BAT, снижает содержание глюкозы в крови, увеличивает потерю массы или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления способ повышает чувствительность к инсулину в печени и способствует активации бурой жировой ткани (BAT). Согласно некоторым вариантам осуществления способ дополнительно предусматривает введение субъекту сенсibiliзирующего к инсулину лекарственного средства, стимулирующего секрецию инсулина средства, ингибитора альфа-глюкозидазы, агониста глюкагоноподобного пептида (GLP), ингибитора дипептидилпептидазы-4 (DPP-4), никотинамид рибонуклеозида, аналога никотинамид рибонуклеозида или их комбинации.

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе описан способ лечения или предотвращения воспаления в области кишечника субъекта, предусматривающий: введение в желудочно-кишечный тракт субъекта терапевтически эффективного количества одного или нескольких описанных в настоящем документе соединений или их фармацевтически приемлемых солей или сольватов, тем самым активируя рецепторы FXR в кишечнике и, таким образом, подвергая лечению или профилактике воспаление в области кишечника субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления поглощение соединения преимущественно ограничено внутри кишечника. Согласно некоторым вариантам осуществления способ существенно усиливает экспрессию целевого гена FXR в кишечнике, в то же время существенно не усиливая экспрессию целевого гена FXR в печени или почках. Согласно некоторым вариантам осуществления воспаление связано с клиническим состоянием, выбранным из некротического энтероколита, гастрита, язвенного колита, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, синдрома раздраженного кишечника, гастроэнтерита, радиационно-индуцированного энтерита, псевдомембра-

нозного колита, индуцированного химиотерапией энтерита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (GERD), язвенной болезни желудка, неязвенной диспепсии (NUD), целиакии, кишечной целиакии, постоперационного воспаления, желудочного канцерогенеза или любой их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления один или несколько целевых генов FXR включают в себя IBABP, OST, Perl, FGF15, FGF19, SHP или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления способ дополнительно предусматривает введение терапевтически эффективного количества антибиотикотерапии субъекту, причем способ лечит или предотвращает воспаление, связанное с псевдомембранозным колитом, у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления способ дополнительно предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества перорального кортикостероида, другой противовоспалительной или иммуномодулирующей терапии, никотинамидрибонуклеозида, аналога никотинамидрибонуклеозида или их комбинаций. Согласно некоторым вариантам осуществления способ увеличивает фосфорилирование HSL и экспрессию $\beta 3$ -адренергического рецептора. Согласно некоторым вариантам осуществления концентрация соединения в сыворотке у субъекта остается ниже его EC₅₀ после введения соединения.

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе описан способ лечения или профилактики заболевания клеточной пролиферации у субъекта, предусматривающий введение в желудочно-кишечный тракт субъекта терапевтически эффективного количества одного или нескольких описанных в настоящем документе соединений или их фармацевтически приемлемых солей или сольватов. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание пролиферации клеток представляет собой аденокарциному. Согласно некоторым вариантам осуществления аденокарцинома представляет собой рак толстого кишечника. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение аденокарциномы уменьшает размер аденокарциномы, объем аденокарциномы, число аденокарцином, вызванную аденокарциномой кахексию, задерживает прогрессирование аденокарциномы, увеличивает выживаемость субъекта или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления способ дополнительно предусматривает введение субъекту дополнительного терапевтического соединения, выбранного из группы, состоящей из химиотерапевтического, биологического, радиотерапевтического или их сочетаний.

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе описан способ лечения или профилактики заболевания или состояния печени у субъекта, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества одного или нескольких описанных в настоящем документе соединений или их фармацевтически приемлемых солей или сольватов. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание или состояние печени представляет собой алкогольное или неалкогольное заболевание печени. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание или состояние печени представляет собой первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, холестаз, неалкогольный стеатогепатит (NASH) или неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD). Согласно некоторым вариантам осуществления алкогольное заболевание или состояние печени представляет собой ожирение печени (стеатоз), цирроз или алкогольный гепатит. Согласно некоторым вариантам осуществления неалкогольное заболевание или состояние печени представляет собой неалкогольный стеатогепатит (NASH) или неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD). Согласно некоторым вариантам осуществления неалкогольное заболевание или состояние печени представляет собой внутрипеченочный холестаз или внепеченочный холестаз.

Согласно одному варианту осуществления описанные в настоящем документе соединения или их фармацевтически приемлемые соли применяются в приготовлении лекарственных средств для лечения заболеваний или состояний у млекопитающего, для которых было бы выгодно введение агониста FXR. Способы лечения любого из описанных в настоящем документе заболеваний или состояний у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, предусматривают введение фармацевтических композиций, которые включают в себя по меньшей мере одно описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль, активный метаболит, пролекарство или фармацевтически приемлемый сольват, в терапевтически эффективных количествах для указанного млекопитающего.

В настоящем документе раскрыты способы введения агониста FXR в комбинации с дополнительным терапевтическим средством. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное терапевтическое средство включает в себя терапевтическое средство для лечения сахарного диабета или связанных с сахарным диабетом нарушений или состояний, алкогольного или неалкогольного заболевания печени, связанных с воспалением кишечных заболеваний или клеточных пролиферативных нарушений.

Согласно определенным вариантам осуществления композиции, содержащие соединение(я), описанное в настоящем документе, вводят для профилактического и/или терапевтического лечения. В определенных терапевтических применениях композиции вводят пациенту, уже страдающему от заболевания или состояния, в количестве, достаточном для излечения или, по меньшей мере, частичной остановки по меньшей мере одного из симптомов заболевания или состояния. Количества, эффективные для этого применения, зависят от тяжести и течения заболевания или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента, массы и реакции на лекарственные средства, а также от мнения лечащего врача. Терапевтически эффективные количества необязательно определяют способами, предусматри-

вающими, без ограничения, повышение дозы и/или клиническое исследование с диапазоном доз.

В профилактических применениях композиции, содержащие описанные в настоящем документе соединения, вводят пациенту, подверженному конкретному заболеванию, нарушению или состоянию или иным образом подверженному риску его развития. Такое количество определяется как "профилактически эффективное количество или доза". При таком применении точные количества также зависят от состояния здоровья пациента, его массы и т.п. При использовании у пациентов эффективные количества для этого применения будут зависеть от тяжести и течения заболевания, нарушения или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента и реакции на лекарственное средство, а также от мнения лечащего врача. Согласно одному аспекту профилактическое лечение предусматривает введение млекопитающему, которое ранее испытывало по меньшей мере один симптом заболевания, которое подвергают лечению и которое в настоящее время находится в стадии ремиссии, фармацевтическую композицию, содержащую описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль, для предотвращения возврата симптомов заболевания или состояния.

Согласно определенным вариантам осуществления, в которых состояние пациента не улучшается, по усмотрению врача соединения вводят хронически, т.е. в течение длительного периода времени, в том числе на протяжении всей жизни пациента, чтобы улучшить или иным образом контролировать или ограничить симптомы заболевания или состояния пациента.

Согласно определенным вариантам осуществления, в которых состояние пациента действительно улучшается, дозу вводимого лекарственного средства временно уменьшают или временно приостанавливают на определенный промежуток времени (т.е. "отдых от лекарств"). Согласно конкретным вариантам осуществления продолжительность отдыха от лекарств составляет от 2 дней до 1 года, включая в себя, например, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 10 дней, 12 дней, 15 дней, 20 дней, 28 дней или более 28 дней. Снижение дозы во время отдыха от лекарств составляет, например, только 10-100%, включая в себя, например, только 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 и 100%.

После улучшения состояния пациента, если необходимо, вводят поддерживающую дозу. Впоследствии согласно конкретным вариантам осуществления дозу или частоту введения, или и то, и другое снижают в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется улучшенное заболевание, нарушение или состояние. Согласно некоторым вариантам осуществления, однако, пациенту требуется прерывистое лечение в течение длительного времени при любом повторении симптомов.

Количество данного средства, которое соответствует такому количеству, варьирует в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, болезненное состояние и его тяжесть, индивидуальность (например, масса, пол) нуждающегося в лечении субъекта или хозяина, но, тем не менее, определяется в соответствии с конкретными обстоятельствами, окружающими случай, включая в себя, например, конкретное вводимое средство, путь введения, подвергаемое лечению состояние и подвергаемый лечению субъект или хозяин.

Однако в целом дозы, применяемые для лечения взрослого человека, как правило, находятся в диапазоне от 0,01 до 5000 мг в день. Согласно одному аспекту дозы, применяемые для лечения взрослого человека, составляют от приблизительно 1 до приблизительно 1000 мг в день. Согласно одному варианту осуществления желаемую дозу удобно представлять в виде одной дозы или разделенных доз, вводимых одновременно или через соответствующие интервалы, например, в виде двух, трех, четырех или более поддоз в день.

Согласно одному варианту осуществления суточные дозы, подходящие для описанного в настоящем документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли, составляют от приблизительно 0,01 до приблизительно 50 мг/кг на массу тела. Согласно некоторым вариантам осуществления суточная дозировка или количество активного вещества в лекарственной форме ниже или выше, чем диапазоны, указанные в настоящем документе, на основании ряда переменных в отношении индивидуальной схемы лечения. Согласно различным вариантам осуществления суточные и единичные дозировки изменяются в зависимости от ряда переменных, включая в себя, без ограничения, активность используемого соединения, подлежащее лечению заболевание или состояние, способ введения, требования отдельного субъекта, тяжесть подвергаемого лечению заболевания или состояния и мнение лечащего врача.

Токсичность и терапевтическая эффективность таких терапевтических схем определяются стандартными фармацевтическими процедурами на клеточных культурах или экспериментальных животных, включая в себя, без ограничения, определение LD₅₀ и ED₅₀. Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами является терапевтическим показателем, и оно выражается как соотношение между LD₅₀ и ED₅₀. Согласно некоторым вариантам осуществления данные, полученные из анализов клеточных культур и исследований на животных, используются при составлении терапевтически эффективного диапазона суточной дозы и/или терапевтически эффективного количества стандартной дозы для применения у млекопитающих, включая в себя людей. Согласно некоторым вариантам осуществления суточная дозировка количества описанных в настоящем документе соединений находится в диапазоне циркулирующих концентраций, которые включают в себя ED₅₀ с минимальной токсичностью. Согласно определенным вариантам осуществления диапазон суточной дозировки и/или единичная дозированная величина варьирует в пределах этого диапазона в зависимости от используемой дозированной формы и

используемого пути введения.

Согласно любому из указанных выше аспектов имеются дополнительные варианты осуществления, в которых эффективное количество описанного в настоящем документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли: (a) вводят млекопитающему системно и/или (b) вводят млекопитающему перорально; и/или (c) вводят млекопитающему внутривенно; и/или (d) вводят млекопитающему путем инъекции; и/или (e) вводят млекопитающему местно; и/или (f) вводят млекопитающему несистемно или локально.

Согласно любому из указанных выше аспектов предложены дополнительные варианты осуществления, предусматривающие однократное введение эффективного количества соединения, включая в себя дополнительные варианты осуществления, в которых (i) соединение вводят один раз в день или (ii) соединение вводят млекопитающему несколько раз в течение одного дня.

Согласно любому из указанных выше аспектов предложены дополнительные варианты осуществления, предусматривающий многократное введение эффективного количества соединения, включая в себя дополнительные варианты осуществления, в которых (i) соединение вводят непрерывно или периодически: в виде одной дозы; (ii) время между несколькими введениями составляет каждые 6 ч; (iii) соединение вводят млекопитающему каждые 8 ч; (iv) соединение вводят млекопитающему каждые 12 ч; (v) соединение вводят млекопитающему каждые 24 ч. Согласно другим или альтернативным вариантам осуществления способ предусматривает отдых от лекарств, при котором введение соединения временно приостановлено или доза вводимого соединения временно уменьшена; в конце отдыха от лекарств дозировка препарата возобновляется. Согласно одному варианту осуществления продолжительность отдыха от лекарств варьирует от 2 дней до 1 года.

В определенных случаях целесообразно вводить по меньшей мере одно описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с одним или несколькими другими терапевтическими средствами.

Согласно одному варианту осуществления терапевтическая эффективность одного из описанных в настоящем документе соединений повышается путем введения вспомогательного лекарственного вещества (т.е. само по себе лекарственное вещество обладает минимальной терапевтической пользой, но в сочетании с другим терапевтическим средством общая терапевтическая польза для пациента усилена). Или согласно некоторым вариантам осуществления польза, которую испытывает пациент, увеличивается при введении одного из описанных в настоящем документе соединений с другим средством (которое также включает в себя схему лечения), которое также характеризуется терапевтическим положительным результатом.

Согласно одному конкретному варианту осуществления описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят совместно со вторым терапевтическим средством, причем описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемая соль и второе терапевтическое средство модулируют разные аспекты подвергаемого лечению заболевания, нарушения или состояния, тем самым обеспечивая больший общий положительный результат, чем введение любого терапевтического средства отдельно.

В любом случае, независимо от подвергаемого лечению заболевания, нарушения или состояния, общий положительный результат, который испытывает пациент, может быть аддитивным двух терапевтических средств, или пациент может испытывать синергетический положительный результат.

Согласно некоторым вариантам осуществления различные терапевтически эффективные дозы раскрытых в настоящем документе соединений будут использоваться при составлении фармацевтической композиции и/или в схемах лечения, когда раскрытые в настоящем документе соединения вводятся в комбинации с одним или несколькими дополнительными средствами, такими как дополнительное терапевтически эффективное лекарственное средство, вспомогательное лекарственное вещество или т.п. Терапевтически эффективные дозы лекарственных средств и других средств для применения в режимах комбинированного лечения необязательно определяют с помощью средств, аналогичных тем, которые изложены выше для самих активных веществ. Кроме того, описанные в настоящем документе способы профилактики/лечения охватывают применение метронормального дозирования, т.е. обеспечение более частых, более низких доз для минимизации токсических побочных эффектов. Согласно некоторым вариантам осуществления комбинированная схема лечения предусматривает схемы лечения, в которых введение описанного в настоящем документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли, начинается до, во время или после лечения вторым описанным в настоящем документе средством и продолжается до какого-либо времени во время лечения вторым средством или после прекращения лечения вторым средством. Оно также предусматривает лечение, при котором описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль и второе средство, используемое в комбинации, вводят одновременно или в разное время и/или с уменьшающимися или увеличивающимися интервалами в течение периода лечения. Комбинированное лечение дополнительно предусматривает периодическое лечение, которое начинается и прекращается в разное время для оказания помощи в клиническом ведении пациента.

Понятно, что схема дозирования для лечения, профилактики или улучшения состояния (состояний),

для которых требуется облегчение, изменяется в соответствии с различными факторами (например, заболеванием, нарушением или состоянием, от которого страдает субъект, возрастом, массой, полом, диетой и состоянием здоровья субъекта). Таким образом, в некоторых случаях фактически используемая схема дозирования варьирует и согласно некоторым вариантам осуществления отклоняется от схем дозирования, изложенных в настоящем документе.

Для описанной в настоящем документе комбинированной терапии дозировки совместно вводимых соединений варьируют в зависимости от типа используемого совместного лекарственного средства, от конкретного используемого лекарственного средства, от заболевания или состояния, которое подвергают лечению и так далее. Согласно дополнительным вариантам осуществления при совместном введении с одним или несколькими другими терапевтическими средствами представленное в настоящем документе соединение вводят либо одновременно с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, либо последовательно.

При комбинированной терапии множественные терапевтические средства (одним из которых является одно из описанных в настоящем документе соединений) вводят в любом порядке или даже одновременно. Если введение является одновременным, множественные терапевтические средства, только в качестве примера, предоставляются в единой, унифицированной форме или в нескольких формах (например, в виде одной таблетки или в виде двух отдельных таблеток).

Описанные в настоящем документе соединения или их фармацевтически приемлемые соли, а также комбинированные терапии вводят до, во время или после возникновения заболевания или состояния, и сроки введения композиции, содержащей соединение, варьируют. Таким образом, согласно одному варианту осуществления описанные в настоящем документе соединения используются в качестве профилактического средства и вводятся непрерывно субъектам, склонным к развитию состояний или заболеваний, для предотвращения возникновения заболевания или состояния. Согласно другому варианту осуществления соединения и композиции вводят субъекту во время или как можно скорее после появления симптомов. Согласно конкретным вариантам осуществления описанное в настоящем документе соединение вводят, как только это становится практически возможным после того, как начало заболевания или состояния обнаружено или заподозрено, и в течение периода времени, необходимого для лечения заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность, необходимая для лечения, варьирует, и продолжительность лечения регулируется в соответствии с конкретными потребностями каждого субъекта. Например, согласно конкретным вариантам осуществления описанное в настоящем документе соединение или состав, содержащий соединение, вводят в течение по меньшей мере 2 недель, от приблизительно 1 месяца до приблизительно 5 лет.

Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR вводят в комбинации с дополнительным терапевтическим средством для лечения сахарного диабета или связанных с сахарным диабетом нарушений или состояний.

В некоторых случаях дополнительное терапевтическое средство включает в себя статин, сенситизирующее к инсулину лекарственное средство, стимулирующее секрецию инсулина средство, ингибитор альфа-глюкозидазы, агонист GLP, ингибитор DPP-4 (такой как ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, анаглиптин, тенелиглиптин, алоглиптин, гемиглиптин или дутоглиптин), катехоламин (такой как эпинефрин, норэпинефрин или дофамин), агонист пролифератора, агонист активируемого пролифератором пероксисом рецептора (PPAR)-гамма (например, тиазолидиндион (TZD) [такой как пиоглитазон, росиглитазон, ривоглитазон или троглитазон], алеглитазар, фарглитазар, мураглитазар или тесаглитазар) или их комбинации. В некоторых случаях статин является ингибитором HMG-CoA редуктазы. В других случаях дополнительные терапевтические средства включают в себя рыбий жир, фибрат, витамины, такие как ниацин, ретиноевая кислота (например, 9-цис-ретиноевая кислота), никотинамид рибонуклеозид или его аналоги или их комбинации. В некоторых случаях никотинамид рибонуклеозид или его аналоги, которые способствуют выработке NAD⁺, являются субстратом для многих ферментативных реакций, включая в себя p450s, который является мишенью для FXR (например, смотрите Yang et al., J. Med. Chem. 50: 6458-61, 2007).

Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR вводят в комбинации с дополнительным терапевтическим средством, таким как статин, сенситизирующее к инсулину лекарственное средство, стимулятор секреции инсулина, ингибитор альфа-глюкозидазы, агонист GLP, ингибитор DPP-4 (такой как ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, анаглиптин, тенелиглиптин, алоглиптин, гемиглиптин или дутоглиптин), катехоламин (такой как эпинефрин, норэпинефрин или дофамин), агонист активируемого пролифератором пероксисом рецептора (PPAR)-гамма (например, тиазолидиндион (TZD) [такой как пиоглитазон, розиглитазон, ривоглитазон или троглитазон], алеглитазар, фарглитазар, мураглитазар или тесаглитазар) или их комбинации, для лечения сахарного диабета или связанных с сахарным диабетом нарушений или состояний. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR вводят в комбинации с дополнительным терапевтическим средством, таким как рыбий жир, фибрат, витамины, такие как ниацин, ретиноевая кислота (например, 9-цис-ретиноевая кислота), никотинамид рибонуклеозид или его аналоги или их комбинации для лечения сахарного диабета или связанных с сахарным диабетом нарушений или состояний.

Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR вводят в сочетании со статином, таким как ингибитор HMG-CoA редуктазы, рыбий жир, фибрат, ниацин или их комбинация, для лечения дислипидемии.

Согласно дополнительным вариантам осуществления агонист FXR вводят в сочетании с витамином, таким как ретиноевая кислота, для лечения сахарного диабета и связанных с сахарным диабетом нарушений или состояний, таких как снижение повышенной массы тела и/или снижение повышенной глюкозы в крови от приема пищи.

Согласно некоторым вариантам осуществления агонист фарнезоидного X-рецептора вводят по меньшей мере с одной дополнительной терапией. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одна дополнительная терапия представляет собой средство, снижающее содержание глюкозы. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одна дополнительная терапия представляет собой средство от ожирения. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одну дополнительную терапию выбирают из агониста рецептора, активирующего пролифератор пероксисомы (PPAR) (гамма, двойной или пан), ингибитора дипептидилпептидазы (IV), аналога глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), инсулина или аналога инсулина, стимулятора секреции инсулина, ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2), глюкофага, аналога амилина человека, бигуанида, ингибитора альфа-глюкозидазы, меглитинида, тиазолидиндиона и сульфонилмочевины. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одна дополнительная терапия представляет собой метформин, ситаглиптин, саксаглиптин, репаглинид, натеглинид, эксенатид, лираглутид, инсулин лизпро, инсулин аспарт, инсулин гларгин, инсулин детемир, инсулин изофан и глюкагоноподобный пептид 1 или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одна дополнительная терапия представляет собой гиполлипидемическое средство. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере одну дополнительную терапию вводят одновременно с агонистом фарнезоидного X-рецептора. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере одну дополнительную терапию вводят реже, чем агонист фарнезоидного X-рецептора. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере одну дополнительную терапию вводят чаще, чем агонист фарнезоидного X-рецептора. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одну дополнительную терапию вводят до введения агониста фарнезоидного X-рецептора. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере одну дополнительную терапию вводят после введения агониста фарнезоидного X-рецептора.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с химиотерапией, противовоспалительными средствами, лучевой терапией, моноклональными антителами или их комбинациями.

Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR вводят в сочетании с дополнительным терапевтическим средством для лечения алкогольного или неалкогольного заболевания печени. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное терапевтическое средство включает в себя антиоксидант, кортикостероид, фактор противоопухолевого некроза (TNF) или их комбинацию.

Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR вводят в сочетании с дополнительным терапевтическим средством, таким как антиоксидант, кортикостероид, фактор противоопухолевого некроза (TNF) или их комбинация, для лечения алкогольной или неалкогольной болезни печени. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR вводят в сочетании с антиоксидантом, предшественником витамина, кортикостероидом, фактором противоопухолевого некроза (TNF) или их комбинацией для лечения алкогольной или неалкогольной болезни печени.

Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR вводят в сочетании с дополнительным терапевтическим средством для лечения связанных с воспалением кишечных состояний. В некоторых случаях дополнительное терапевтическое средство включает в себя антибиотик (такой как метронидазол, ванкомицин и/или фидаксомицин), кортикостероид или дополнительную противовоспалительную или иммуномодулирующую терапию.

В некоторых случаях агонист FXR вводят в сочетании с дополнительным терапевтическим средством, таким как антибиотик, кортикостероид или дополнительная противовоспалительная или иммуномодулирующая терапия, для лечения связанных с воспалением кишечных состояний. В некоторых случаях агонист FXR вводят в комбинации с метронидазолом, ванкомицином, фидаксомицином, кортикостероидом или их комбинациями для лечения кишечных заболеваний, связанных с воспалением.

Как обсуждалось выше, воспаление иногда связано с псевдомембранозным колитом. В некоторых случаях псевдомембранозный колит ассоциируется с избыточным бактериальным ростом (например, избыточным ростом *C. difficile*). Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR вводят в комбинации с антибиотиком, таким как метронидазол, ванкомицин, фидаксомицин или их комбинация, для лечения воспаления, связанного с избыточным бактериальным ростом (например, псевдомембранозный колит).

Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR вводят в сочетании с дополнительным терапевтическим средством для лечения клеточных пролиферативных нарушений. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное терапевтическое средство включает в себя химиотерапевти-

ческое средство, биологическое средство (например, антитело, например бевацизумаб, цетуксимаб или панитумумаб), радиотерапевтическое средство (например, FOLFOX, FOLFIRI, CapeOX, 5-FU, лейковорин, регорафениб, иринотекан, или оксалиплатин) или их комбинации.

Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR вводят в сочетании с дополнительным терапевтическим средством для лечения первичного билиарного цирроза. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное терапевтическое средство включает в себя урсодезоксихолевую кислоту (UDCA).

Согласно некоторым вариантам осуществления агонист FXR вводят в сочетании с дополнительным терапевтическим средством, таким как химиотерапевтическое, биологическое, радиотерапевтическое или их комбинации, для лечения клеточного пролиферативного нарушения. В некоторых случаях агонист FXR вводят в комбинации с антителом (например, бевацизумабом, цетуксимабом или панитумумабом), химиотерапевтическим средством, FOLFOX, FOLFIRI, CapeOX, 5-FU, лейковорином, регорафенибом, иринотеканом, оксалиплатином или их комбинациями для лечения клеточного пролиферативного нарушения.

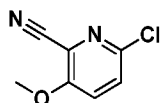
Примеры

Следующие примеры приведены только для иллюстративных целей, а не для ограничения объема формулы настоящего изобретения, представленной в настоящем документе.

Как используется выше и во всем описании настоящего изобретения, следующие сокращения, если не указано иное, должны иметь следующие значения:

ACN или MeCN - ацетонитрил
 AcOH - уксусная кислота
 Ac -ацетил
 BINAP - 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин
 Bn - бензил
 BOC или Boc - трет-бутилкарбамат
 t-Bu - трет-бутил
 Cy - циклогексил
 DBA или dba - дибензилиденацетон
 CDI - 1,1-карбонилдиимидазол
 DCE - дихлорэтан (ClCH₂CH₂Cl)
 DCM - дихлорметан (CH₂Cl₂)
 DIPEA или DIEA - диизопропилэтиламин
 DMAP - 4-(N,N-диметиламино)пиридин
 DME - 1,2-диметоксиэтан
 DMF - N,N-диметилформамид
 DMA - N,N-диметилацетамид
 DMSO - диметилсульфоксид
 Dppf или dppf - 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
 EDC или EDCI - N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимидгидрохлорид
 EEDQ - 2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолин
 eq - эквивалент(ы)
 Et - этил
 Et₂O - диэтиловый эфир
 EtOH - этанол
 EtOAc - этилацетат
 HATU - 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксид гексафторфосфат
 HMPA - гексаметилфосфорамид
 HOBt - 1-гидроксибензотриазол
 HPLC - высокоэффективная жидкостная хроматография
 KHMDS - бис(триметилсилил)амид калия
 NaHMDS - бис(триметилсилил)амид натрия
 LiHMDS - бис(триметилсилил)амид лития
 LAH - литийалюминийгидрид
 LCMS - жидкостная хроматомасс-спектрометрия
 Me - метил
 MeOH - метанол
 MS - масс-спектрометрия
 Ms - метилсульфонил
 MTBE - метил трет-бутиловый эфир
 NBS - N-бромсукцинимид
 NMM - N-метилморфолин
 NMP - N-метилпирролидин-2-он

NMR - ядерный магнитный резонанс
 OTf - трифторметансульфонат
 PCC - пиридинийхлорхромат
 PE - петролейный эфир
 Ph - фенил
 PPTS - пиридиний п-толуолсульфонат
 iPr/i-Pr - изопропил
 TBS - трет-бутилдиметилсилил
 TBAF - фторид тетра-н-бутиламмония
 TBAI - иодид тетра-н-бутиламмония
 RP-HPLC - обращено-фазовая жидкостная хроматография высокого давления
 TFA - трифторуксусная кислота
 TEA - триэтиламин
 THF - тетрагидрофуран
 TLC - тонкослойная хроматография
 TMEDA - N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин
 Промежуточное соединение 1. 6-Хлор-3-метоксипиридинонитрил



Стадия 1. 2-Циано-3-метоксипиридин-1-оксид
 3-Хлорпербензойную кислоту (90,8 г, 447 ммоль, 85% чистота) добавляли к раствору 3-метоксипиридинонитрила (50 г, 373 ммоль) в DCE (500 мл) при к.т. Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение ночи и затем давали охладиться до к.т. Смесь промывали NaHCO₃ (5×300 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и затем растирали в петролейном эфире/EtOAc = 5/1 (300 мл) с получением 2-циано-3-метоксипиридин-1-оксида (50 г, 89%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,95 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,03 (s, 3H);

ЖХМС: 151,0 [M+H]⁺.

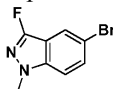
Стадия 2. 6-Хлор-3-метоксипиридин-1-оксид

Смесь 2-циано-3-метоксипиридин-1-оксида (30 г, 200 ммоль) и POCl₃ (333 г, 2,17 моль) нагревали до 100°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Смесь концентрировали досуха, разбавляли NaHCO₃ (300 мл), экстрагировали добавлением EtOAc (2×100 мл). Органические слои объединяли, сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали и затем очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 2/1) с получением 6-хлор-3-метоксипиридинонитрила (20 г, 59%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,51 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 3,99 (s, 3H);

ЖХМС: 169,0 [M+H]⁺.

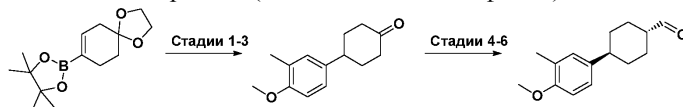
Промежуточное соединение 2. 5-Бром-3-фтор-1-метил-1H-индазол



Тетрафторборат 1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-дизабицикло[2.2.2]октан-1,4-диил (16,11 г, 45,48 ммоль) добавляли к раствору 5-бром-1-метил-1H-индазола (8,00 г, 37,90 ммоль) в CH₃CN (80 мл) при к.т. Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи, гасили добавлением H₂O (50 мл) при к.т. и затем разбавляли EtOAc (50 мл). Смесь экстрагировали добавлением EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc = от 50 до 5:1) с получением 5-бром-3-фтор-1-метил-1H-индазола (3,95 г, 46%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,93 (s, 1H), 7,53-7,65 (m, 2H), 3,90 (s, 3H).

Промежуточное соединение 3. транс-4-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбальдегид



Стадия 1: 8-(4-Метокси-3-метилфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен

Смесь пинаколового эфира 1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-бороновой кислоты (25,0 г, 93,9 ммоль), 4-йод-2-метиланизола (28,0 г, 113 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (1,38 г, 1,89 ммоль), диоксана (470 мл) и 1 M Na₂CO₃ (282 мл, 282 ммоль) дегазировали 3 циклами вакуум/N₂, перемешивали при 50°C в течение 2,5 ч и затем давали охладиться до к.т. Смесь разбавляли EtOAc (500 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (2×500 мл). Водные слои обратно экстрагировали добавлением EtOAc (200 мл). Объединенные EtOAc экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали и очищали методом хроматогра-

фии на силикагеле (0-5% EtOAc в гексанах) с получением 8-(4-метокси-3-метилфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ена (19,9 г, 81%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 7,21-7,16 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 5,89-5,84 (m, 1H), 3,90 (s, 4H), 3,76 (s, 3H), 2,52-2,47 (m, 2H), 2,32 (br s, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,77 (t, 2H);

ЖХМС: 261,1 [M+H] $^+$.

Стадия 2: 8-(4-Метокси-3-метилфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан

Палладий на угле (10 мас.%, 8,08 г, 7,59 ммоль) при к.т. в атмосфере N_2 добавляли к раствору 8-(4-метокси-3-метилфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ена (19,8 г, 76,1 ммоль) в EtOAc (300 мл). Ввод N_2 заменяли на баллон H_2 . Реакционную смесь перемешивали в течение 4,5 ч, фильтровали через целит с EtOAc и затем концентрировали с получением 8-(4-метокси-3-метилфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декана (18,2 г; содержит 13% кетона) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 7,00-6,95 (m, 2H), 6,81 (d, 1H), 3,91-3,84 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 2,49-2,42 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,76-1,68 (m, 4H), 1,67-1,55 (m, 4H);

ЖХМС: 263,1 [M+H] $^+$.

Стадия 3: 4-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексанон

Муравьиную кислоту (96%, 14 мл, 356 ммоль) и затем H_2O (2,20 мл, 122 ммоль) при к.т. в атмосфере N_2 добавляли к раствору 8-(4-метокси-3-метилфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декана (18,2 г) в толуоле (60 мл). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 4 ч, давали охладиться до к.т. и затем вливали в H_2O (200 мл) и толуол (200 мл). Толуольный слой промывали (200 мл H_2O и затем 200 мл насыщенного раствора NaHCO_3). Водные слои обратно экстрагировали добавлением толуола (100 мл). Объединенные толуольные экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением 4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанона (15,5 г, 88% в 2 стадии) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 7,08-7,03 (m, 2H), 6,84 (d, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,00-2,91 (m, 1H), 2,61-2,51 (m, 2H), 2,28-2,20 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,88-1,76 (m, 2H);

ЖХМС: 219,0 [M+H] $^+$.

Стадия 4: 1-Метокси-4-(4-(метоксиметил)циклогексил)-2-метилбензол

Смесь хлорида (метоксиметил)трифенилфосфония (35,74 г, 104,3 ммоль) и THF (260 мл) в атмосфере N_2 охлаждали до -2,2°C на бане лед/насыщенный солевой раствор. Раствор бис(триметилсилил)амида натрия (2M в THF, 50 мл, 100 ммоль) по каплям добавляли с помощью капельной воронки в течение 12 мин (внутренняя темп. $\leq 0,6^\circ\text{C}$) с промыванием THF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и затем 4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанон (14,5 г, 66,6 ммоль) добавляли порциями в течение 5 мин (выделение тепла до 7,3°C). Остаточный циклогексанон выливали в реакционную смесь с THF (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 25 мин и затем вливали в H_2O (400 мл) и толуол (400 мл). Толуольный слой промывали (400 мл H_2O), сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле (0-5% EtOAc в гексанах) с получением 1-метокси-4-(4-(метоксиметил)циклогексил)-2-метилбензола (15,6 г, 95%) в виде бледно-золотистого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 6,99-6,94 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 5,87 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,78-2,71 (m, 1H), 2,56-2,44 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,17-2,09 (m, 1H), 2,01-1,91 (m, 1H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,72-1,63 (m, 1H), 1,38-1,23 (m, 2H); ЖХМС: 247,1 [M+H] $^+$.

Стадия 5: 4-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбальдегид

Муравьиную кислоту (96%, 12,5 мл, 331 ммоль) и затем воду (2,5 мл, 139 ммоль) добавляли к раствору 1-метокси-4-(4-(метоксиметил)циклогексил)-2-метилбензола (16,05 г, 65,15 ммоль) в толуоле (130 мл) в атмосфере N_2 . Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 2 ч, давали охладиться до к.т. и затем вливали в 350 мл EtOAc и 350 мл H_2O . Органический слой промывали 350 мл H_2O , сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением 4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбальдегида (15,05 г) в виде 1:1 смеси стереоизомеров.

Стадия 6: транс-4-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбальдегид

Водный раствор гидроксида натрия (3,2 M, 31 мл, 99 ммоль) добавляли к неочищенной смеси со стадии 5 (14,68 г, 63,19 ммоль), толуолу (60 мл) и этанолу (250 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали в течение 5,5 ч (равновесие отслеживали методом ЯМР) и затем вливали в 350 мл H_2O и 350 мл EtOAc. Органический слой промывали 350 мл H_2O и водные слои обратно экстрагировали добавлением 150 мл EtOAc. Объединенные экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле (0-5% EtOAc в гексанах) с получением транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбальдегида (10,17 г, 69%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 9,60 (s, 1H), 7,01-6,97 (m, 2H), 6,82 (d, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,41-2,27 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,03-1,96 (m, 2H), 1,87-1,80 (m, 2H), 1,51-1,39 (m, 2H), 1,35-1,23 (m, 2H);

ЖХМС: 233,0 [M+H] $^+$.

Указанные ниже промежуточные соединения синтезировали из подходящего арилгалогенида (ИВ или промежуточного соединения) в соответствии с методиками, описанными для промежуточного соединения 3.

Внутр.№	Структура	Наименование	[M+H] ⁺
3.01		транс-4-(6-(Диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексанкарбальдегид	233,0
3.02 ^{10,11,12}		транс-4-(5-Метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексанкарбальдегид	234,1
3.03 ^{9,10,11}		транс-4-(6-Метокси-5-метилпиридин-3-ил)циклогексанкарбальдегид	234,1
3.04 ^{3,7,10}		транс-4-(5-Хлор-6-метоксипиридин-3-ил)циклогексанкарбальдегид	254,4
3.05		5-(транс-4-Формилциклогексил)-2-метоксibenзонитрил	244,0
3.06 ^{1,8,10,11,12}		6-(транс-4-формилциклогексил)-3-метоксипиридин-3-ил)циклогексанкарбальдегид	245,1
3.07 ^{6,10}		транс-4-(3-Фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)циклогексанкарбальдегид	261,2

Альтернативные условия:

Стадия 1: ¹EtOH, DME, 100°C, 5 ч; ²EtOH, диоксан, 100°C, в течение ночи; ³Cs₂CO₃, диоксан, 100°C, 6 ч; ⁴Pd(PPh₃)₄, 100°C, 5 ч; ⁵Pd(PPh₃)₄, CH₃CN/H₂O, нагревание с обратным холодильником, в течение ночи;

Стадия 2: ⁶CH₃OH; ⁷HCl, EtOAc;

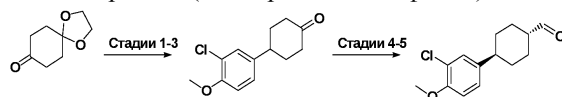
Стадия 3: ⁸PPTS, ацетон, H₂O, 60°C 10 ч; ⁹3 M HCl, THF, 60°C, 3 ч - в течение ночи;

Стадия 4: ¹⁰LiHMDS (1 M THF), 0°C или к.т., 0,5-2 ч;

Стадия 5: ¹¹3 M HCl, THF, к.т. или 60°C, 1-6 ч;

Стадия 6: ¹²NaOMe, CH₃OH, к.т., 4 ч - в течение ночи.

Промежуточное соединение 4: транс-4-(3-Хлор-4-метоксифенил)циклогексанкарбальдегид



Стадия 1: 8-(3-Хлор-4-метоксифенил)-1,4-диоксапибро[4.5]декан-8-ол

В трехгорлую круглодонную колбу добавляли 4-бром-2-хлор-1-метокси-бензол (45,00 г, 203,18 ммоль) и THF (450 мл), н-бутиллитий (2,5 M в гексанах, 90,21 мл, 1,11 экв.) добавляли при -78°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч при -78°C. Раствор 1,4-диоксапибро[4.5]декан-8-она (34,91 г, 223,50 ммоль) в THF (90 мл) по каплям добавляли к реакционной смеси. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при -78°C. Реакцию гасили добавлением водного раствора NH₄Cl (100 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (500 мл). Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток промывали гексанами (350 мл), фильтровали и сушили в условиях высокого вакуума. Твердое вещество растирали с гексанами (15 мл), фильтровали и сушили в условиях высокого вакуума с получением 8-(3-хлор-4-метоксифенил)-1,4-диоксапибро[4.5]декан-8-ола (37 г, 61%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,31 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 3,90-3,92 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 1,99-2,02 (m, 4H), 1,70-1,73 (m, 4H); ЖХМС: 281,2 [M-OH]⁺.

Стадия 2: 8-(3-Хлор-4-метоксифенил)-1,4-диоксапибро[4.5]декан

Раствор триэтилсилана (19,26 г, 165,6 ммоль), TFA (25,18 г, 220,8 ммоль) и CH₂Cl₂ (100 мл) по каплям добавляли к раствору 8-(3-хлор-4-метоксифенил)-1,4-диоксапибро[4.5]декан-8-ола (31,0 г, 110,4 ммоль) и CH₂Cl₂ (200 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи и затем охлаждали до 0°C. Значение pH доводили до ~8 водным раствором NaHCO₃ и смесь экстрагировали добавлением CH₂Cl₂ (2×100 мл). Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали досуха с получением 8-(3-хлор-4-метоксифенил)-1,4-диоксапибро[4.5]декана, содержащего небольшое количество 8-(3-хлор-4-метоксифенил)-1,4-диоксапибро[4.5]дец-7-ена, (38 г, неочищенное вещество) в виде желтого масла. ЖХМС: 283,1 [M+H]⁺.

Стадия 3: 4-(3-Хлор-4-метоксифенил)циклогексанон

8-(3-хлор-4-метоксифенил)-1,4-диоксапибро[4.5]декан (38,0 г, 134 ммоль), муравьиную кислоту (32,3 г, 672 ммоль), H₂O (4,84 г, 269 ммоль) и толуол (400 мл) дегазировали в 3 цикла вакуум/N₂, пере-

мешивали при 130°C в течение ночи и затем промывали H₂O (200 мл) и насыщенным раствором NaHCO₃ (200 мл). Объединенные водные слои экстрагировали добавлением толуола (300 мл). Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали досуха. Остаток растирали (петролейный эфир: EtOAc =10:1, 80 мл) с получением 4-(3-хлор-4-метоксифенил)циклогексанона, содержащего небольшое количество 3'-хлор-4'-метокси-5,6-дигидро-[1,1'-бифенил]-4(3H)-она, (20 г, 54%) в виде светло-желтого твердого вещества. Это твердое вещество (5,00 г, 21,12 ммоль) добавляли к смеси Pd/C (10 мас.%, 820 мг, 0,77 ммоль), HCl (12 M, 1,00 мл) и EtOAc (100 мл). Полученную смесь дегазировали в 3 цикла вакуум/H₂, перемешивали при к.т. в течение 30 мин в атмосфере H₂ (15 фунтов на квадратный дюйм), фильтровали и затем разбавляли EtOAc (50 мл). Смесь промывали водой (100 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (100 мл). Водную фазу экстрагировали добавлением EtOAc (100 мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали досуха с получением 4-(3-хлор-4-метоксифенил)циклогексанона (4,60 г, 84%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,24 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,88-3,05 (m, 1H), 2,44-2,54 (m, 4H), 2,12-2,25 (m, 2H), 1,79-1,96 (m, 2H);

ЖХМС: 239,1 [M+H]⁺.

Стадия 4: 2-Хлор-1-метокси-4-(4-(метоксиметилен)циклогексил)бензол

Бис(триметилсилил)амид лития (1 M, 36 мл) по каплям добавляли к смеси хлорида метоксиметил(трифенил)фосфония (12,24 г, 35,71 ммоль) и THF (80 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C. Раствор 4-(3-хлор-4-метоксифенил)циклогексанона (5,50 г, 23,04 ммоль) в THF (20 мл) добавляли по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 0°C. Реакционную смесь гасили добавлением H₂O (100 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (200 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: EtOAc =20:1) с получением 2-хлор-1-метокси-4-(4-(метоксиметилен)циклогексил)бензола (5 г, 77%) в виде желтого масла.

ЖХМС: 267,1 [M+H]⁺.

Стадия 5: 4-(3-Хлор-4-метоксифенил)циклогексанкарбальдегид

Смесь 2-хлор-1-метокси-4-(4-(метоксиметилен)циклогексил)бензола (5,00 г, 18,74 ммоль), муравьиной кислоты (4,50 г, 93,7 ммоль), H₂O (675,5 мг, 37,48 ммоль) и толуола (100 мл) дегазировали в 3 цикла вакуум/N₂, перемешивали при 130°C в течение ночи, давали охладиться до к.т. и затем промывали H₂O (200 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (200 мл). Объединенные водные слои экстрагировали добавлением толуола (300 мл). Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали досуха с получением 4-(3-хлор-4-метоксифенил)циклогексанкарбальдегида (5,60 г, неочищенное вещество), смесь цис/транс-изомеров, в виде желтого масла.

Стадия 6: транс-4-(3-Хлор-4-метоксифенил)циклогексанкарбальдегид

Раствор NaOH (992,6 мг, 24,82 ммоль) в H₂O (12 мл) добавляли к неочищенной смеси со стадии 5 (5,60 г, 15,51 ммоль), EtOH (90 мл) и толуола (15 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, гасили добавлением H₂O (100 мл) и затем экстрагировали добавлением EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (200 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали досуха с получением остатка. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc =20:1) и затем растирали с MTBE (20 мл) с получением транс-4-(3-хлор-4-метоксифенил)циклогексанкарбальдегида (1,96 г, 49%) в виде белого твердого вещества.

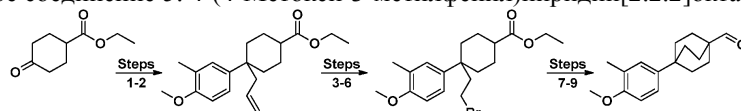
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,60 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,43 (m, 1H), 2,27-2,37 (m, 1H), 1,95-2,05 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,21-1,35 (m, 2H);

ЖХМС: 253,1 [M+H]⁺. Указанное ниже промежуточное соединение синтезировали из 4-бром-1-метокси-2-метилбензола в соответствии с методиками, описанными для промежуточного соединения 4.

Внутр.№	Структура	Наименование	[M+H] ⁺
3		транс-4-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбальдегид	233,0

Альтернативные условия: Стадия 1: -60°C; Стадия 2: 0°C, 1 ч; Стадия 3а: THF вместо PhMe, 80°C, 18 ч; Стадия 3б: без HCl, 30 фунтов на квадратный дюйм H₂, 18 ч; Стадия 4: 15 ч; Стадия 5: 3 N HCl, THF, 60°C, 1 ч; Стадия 6: THF вместо PhMe.

Промежуточное соединение 5: 4-(4-Метокси-3-метилфенил)пиридин[2.2.2]октан-1-карбальдегид



Стадия 1: Этил-4-гидрокси-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбоксилат

н-Бутиллитий (2,5M в гексанах, 60 мл, 150,0 ммоль) добавляли по каплям к раствору 4-бром-1-

метокси-2-метилбензола (27,78 г, 138,2 ммоль) в THF (300 мл) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч и затем по каплям добавляли к раствору этил-4-оксоциклогексанкарбоксилата (22,34 г, 131,3 ммоль) и THF (300 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч, добавляли к насыщенному раствору NH_4Cl (600 мл) и затем экстрагировали добавлением EtOAc (2×600 мл). Объединенные органические экстракты промывали (400 мл воды и затем 400 мл насыщенного солевого раствора), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc = 10/1) с получением этил-4-гидрокси-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбоксилата (18,9 г, 45%) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,11-7,26 (m, 2H), 6,75-6,84 (m, 1H), 4,59-4,64 (m, 1H), 3,98-4,11 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,25-2,39 (m, 1H), 2,07-2,13 (s, 3H), 1,77-1,93 (m, 3H), 1,42-1,75 (m, 5H), 1,11-1,23 (m, 3H); ЖХМС: 275,2 $[\text{M-OH}]^+$.

Стадия 2: Этил-4-аллил-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбоксилат

Диэтиловый эфират трифторида бора (24,85 г, 84,03 ммоль) добавляли к раствору этил-4-гидрокси-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбоксилата (18,90 г, 64,64 ммоль), аллилтриметилсилана (11,82 г, 103,42 ммоль) и CH_2Cl_2 (400 мл) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, перемешивали при к.т. в течение ночи и затем добавляли к насыщенному солевому раствору (200 мл) и CH_2Cl_2 (200 мл). Органический слой отделяли, промывали (2×200 мл насыщенного раствора NaHCO_3 и затем 200 мл насыщенного солевого раствора), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и затем концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc = 20/1) с получением этил-4-аллил-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбоксилата (15 г, 71%) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,00-7,10 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 5,26-5,50 (m, 1H), 4,81-4,98 (m, 2H), 4,15 (q, 0,5H), 4,03 (q, 1,5H), 3,81 (s, 3H), 2,26-2,42 (m, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,15 (d, 1,5H), 1,98 (d, 0,5H), 1,75-1,88 (m, 2,5H), 1,60-1,72 (m, 0,5H), 1,33-1,55 (m, 3H), 1,27 (t, 0,8H), 1,18 (t, 2,2H); ЖХМС: 339,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Стадия 3: Этил-4-(2,3-дигидроксипропил)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбоксилат

Тетроксид осмия (0,1 М в трет-бутаноле, 7,6 мл, 0,76 ммоль) добавляли к раствору этил-4-аллил-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбоксилата (4,81 г, 15,2 ммоль), 4-метилморфолин-N-оксида (2,67 г, 22,8 ммоль), CH_3CN (100 мл) и H_2O (25 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи и добавляли насыщенный раствор Na_2SO_3 (50 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин, концентрировали, растворяли в воде (80 мл) и затем экстрагировали добавлением EtOAc (2×100 мл). Органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc = 1/1) с получением этил-4-(2,3-дигидроксипропил)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбоксилата (5,23 г, 94%) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,05-7,16 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 4,06-4,17 (m, 0,5H), 3,95-4,05 (m, 1,5H), 3,80 (s, 3H), 3,48-3,66 (m, 1H), 3,18-3,32 (m, 2H), 2,40-2,53 (m, 2H), 2,27-2,37 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,80 (t, 3H), 1,32-1,68 (m, 7H), 1,24 (td, 0,8H), 1,17 (t, 2,2H); ЖХМС: 373,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Стадия 4: Этил-4-(4-метокси-3-метилфенил)-4-(2-оксоэтил)циклогексанкарбоксилат

Периодат натрия (3,83 г, 17,90 ммоль) добавляли к раствору этил-4-(2,3-дигидроксипропил)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбоксилата (5,23 г, 14,9 ммоль), THF (70 мл) и H_2O (35 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи и добавляли к воде (50 мл) и EtOAc (2×100 мл). Органический слой отделяли, промывали (80 мл воды и затем 80 мл насыщенного солевого раствора), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc = 5/1) с получением этил-4-(4-метокси-3-метилфенил)-4-(2-оксоэтил)циклогексанкарбоксилата (3,95 г, 82%) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,28-9,42 (m, 1H), 7,07-7,19 (m, 2H), 6,79 (d, 1H), 4,15 (q, 0,5H), 4,04 (q, 1,5H), 3,82 (s, 3H), 2,41-2,52 (m, 3H), 2,33 (s, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,75-1,92 (m, 3H), 1,46-1,63 (m, 4H), 1,23-1,31 (t, 0,5H), 1,19 (t, 2,5H); ЖХМС: 341,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Стадия 5: Этил-4-(2-гидроксиэтил)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбоксилат

Боргидрид натрия (704 мг, 18,6 ммоль) добавляли к раствору этил-4-(4-метокси-3-метилфенил)-4-(2-оксоэтил)циклогексанкарбоксилата (3,95 г, 12,41 ммоль) и THF (100 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, перемешивали при к.т. в течение ночи и затем разбавляли водой (100 мл). Органический растворитель удаляли в условиях пониженного давления и водный слой экстрагировали добавлением CH_2Cl_2 (2×300 мл). Органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc = 3/1) с получением этил-4-(2-гидроксиэтил)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбоксилата (3,11 г, 67%) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,96-7,04 (m, 2H), 6,71 (d, 1H), 4,03-4,12 (q, 0,4H), 3,97 (q, 1,6H), 3,74 (s, 3H), 3,28-3,38 (m, 2H), 2,19-2,39 (m, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,71-1,80 (m, 2H), 1,60-1,70 (m, 2H), 1,28-1,50 (m, 4H), 1,17-1,24 (t, 1H), 1,12 (t, 2H); ЖХМС: 343,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Стадия 6: Этил-4-(2-бромэтил)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбоксилат

Раствор трифенилфосфина (4,60 г, 17,54 ммоль) и CH_2Cl_2 (20 мл) по каплям добавляли к раствору этил-4-(2-гидроксиэтил)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбоксилата (2,81 г, 8,77 ммоль), CBr_4 (4,36 г, 13,16 ммоль) и CH_2Cl_2 (40 мл) при 0°C . Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, перемешивали при к.т. в течение ночи и затем концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc = 20/1) с получением этил-4-(2-бромэтил)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбоксилата (2,62 г, 77%) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,96-7,08 (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 4,15 (q, 0,3H), 4,03 (q, 1,7H), 3,81 (s, 3H), 2,91-3,06 (m, 2H), 2,24-2,41 (m, 3H), 2,15-2,24 (s, 3H), 1,95-2,06 (m, 2H), 1,77-1,87 (m, 2H), 1,34-1,53 (m, 4H), 1,27 (t, 1H), 1,18 (t, 2H); ЖХМС: 405,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Стадия 7: Этил-4-(4-метокси-3-метилфенил)пиридин[2.2.2]октан-1-карбоксилат Диизопропиламид лития (2М в THF, 4,8 мл, 9,60 ммоль) по каплям добавляли к раствору этил-4-(2-бромэтил)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбоксилата (1,81 г, 4,72 ммоль), НМРА (4,23 г, 23,61 ммоль) и THF (90 мл) при -78°C . Смесь перемешивали при -78°C в течение 3 ч, добавляли к насыщенному раствору NH_4Cl (90 мл) и затем экстрагировали добавлением EtOAc (2×150 мл). Объединенные органические слои промывали (100 мл H_2O и затем 100 мл насыщенного солевого раствора), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc = 30/1) с получением этил-4-(4-метокси-3-метилфенил)пиридин[2.2.2]октан-1-карбоксилата (1,17 г, 82%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,98-7,05 (m, 2H), 6,69 (d, 1H), 4,05 (q, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,70-1,87 (m, 12H), 1,18 (t, 3H); ЖХМС: 303,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 8: (4-(4-Метокси-3-метилфенил)пиридин[2.2.2]октан-1-ил)метанол

Гидрид диизобутилалюминия (1М в толуоле, 14 мл, 14,0 ммоль) добавляли к раствору этил-4-(4-метокси-3-метилфенил)пиридин[2.2.2]октан-1-карбоксилата (1,64 г, 5,42 ммоль) и CH_2Cl_2 (100 мл) при -78°C . Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, перемешивали при к.т. в течение 2 ч и затем добавляли к ледяной H_2O (80 мл). Значение pH доводили ($\text{pH} = 6$) 1 N HCl и смесь фильтровали. Слои разделяли и водный слой экстрагировали добавлением CH_2Cl_2 (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали (100 мл воды и затем 100 мл насыщенного солевого раствора), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc = 10/1) с получением (4-(4-метокси-3-метилфенил)пиридин[2.2.2]октан-1-ил)метанола (1,22 г, 82%) в виде желтого твердого вещества.

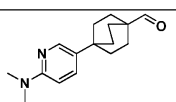
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,99-7,07 (m, 2H), 6,64-6,72 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,25 (s, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,69-1,81 (m, 6H), 1,40-1,50 (m, 6H); ЖХМС: 261,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 9: 4-(4-Метокси-3-метилфенил)пиридин[2.2.2]октан-1-карбальдегид

Хлорхромат пиридиния (1,03 г, 4,78 ммоль) добавляли к смеси (4-(4-метокси-3-метилфенил)пиридин[2.2.2]октан-1-ил)метанола (621 мг, 2,39 ммоль), SiO_2 (1,93 г, 32,19 ммоль) и CH_2Cl_2 (120 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, фильтровали через слой нейтрального оксида алюминия и затем концентрировали с получением Промежуточного соединения 3 (601 мг, 93%) в виде белого твердого вещества.

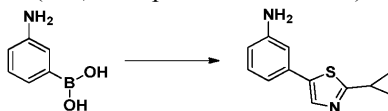
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,48-9,56 (s, 1H), 7,06-7,11 (m, 2H), 6,72-6,78 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,83-1,91 (m, 6H), 1,71-1,80 (m, 6H); ЖХМС: 259,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Указанное ниже промежуточное соединение синтезировали из 5-бром-N,N-диметилпиридин-2-амина в соответствии с методиками, описанными для промежуточного соединения 5.

Внутр.№	Структура	Наименование	$[\text{M}+\text{H}]^+$
5,01		транс-4-(6-(Диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексанкарбальдегид	259,2

Альтернативные условия: Стадия 2: 0°C ; в течение ночи; Стадия 3: $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; Стадия 7: -78°C , 1 ч затем к.т., в течение ночи; Стадия 9: оксалилхлорид, DMSO, Et_3N , -78°C .

Промежуточное соединение 6: 3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)анилин



Смесь 3-аминофенилбороновой кислоты (2,02 г, 14,7 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (363 мг, 0,50 ммоль), водного раствора K_2CO_3 (2,2 М, 13,5 мл, 29,7 ммоль) и диоксана (17,5 мл) дегазировали в 3 цикла вакуум/ N_2 . 5-Бром-2-циклопропилтиазол (2,01 г, 9,85 ммоль) добавляли и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 4,25 ч. Реакционной смеси давали охладиться до к.т. и затем вливали в 100 мл воды. Смесь экстрагировали добавлением 100 мл EtOAc и органические фазы промывали 75 мл насыщенного солевого раствора. Объединенные водные промывки обратно экстрагировали добавлением 50 мл EtOAc . Объединенные экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и очищали методом хроматографии

на силикагеле (10-40% EtOAc в гексанах) с получением 3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)анилина (1,84 г, 87%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 7,79 (s, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,76-6,71 (m, 2H), 6,55-6,49 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,41-2,33 (m, 1H), 1,14-1,08 (m, 2H), 1,00-0,94 (m, 2H); ЖХМС: 217,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Указанные ниже промежуточные соединения синтезировали из подходящей бороновой кислоты и подходящего гетероарилбромида в соответствии с методикой, описанной для промежуточного соединения 6.

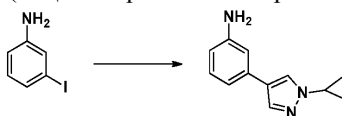
Внутр.№	Структура	Наименование	$[\text{M}+\text{H}]^+$
6.01		3-(2-Метокситиазол-5-ил)анилин	207,4
6.02 ¹		4-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-амин	218,0
6.03 ²		3-(2-Изопропилтиазол-5-ил)анилин	219,3
6.04 ²		4-(2-Изопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-амин	220,3

Альтернативные условия:

¹Cs₂CO₃, диоксан/Н₂O (4:1), 80°C, в течение ночи;

²Нагревали при 90°C.

Промежуточное соединение 7: 3-(1-Циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)анилин



Смесь 3-йоданилина (63,36 г, 289,9 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (7,05 г, 9,63 ммоль), K₂CO₃ (2,2 М, 265 мл, 583,0 ммоль) и диоксана (340 мл) дегазировали циклами вакуум/Н₂ (3×). Добавляли 1-циклопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (~90%, 50,09 г, 192,6 ммоль) и смесь нагревали на предварительно нагретой масляной бане (90°C) в течение 20 мин (внутренняя темп., при 20 мин составляла 72°C). Реакционной смеси давали охладиться до к.т., разбавляли EtOAc (800 мл) и Н₂O (800 мл) и затем фильтровали через целит при промывании EtOAc (~400 мл). Слои разделяли и органический слой промывали (800 мл Н₂O), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали (73,88 г). Остаток сухим загружали на силикагель и очищали методом хроматографии на силикагеле (20-60% EtOAc в гексанах) с получением 3-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)анилина (31,5 г, 82%) в виде бежевого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,03 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 6,97 (t, 1H), 6,73-6,72 (m, 1H), 6,71-6,68 (m, 1H), 6,42-6,38 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,75-3,68 (m, 1H), 1,08-1,00 (m, 2H), 1,00-0,92 (m, 2H); ЖХМС: 200,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

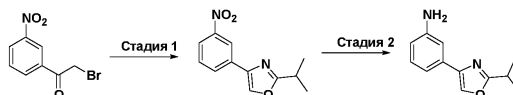
Указанные ниже промежуточные соединения синтезировали из подходящих бороновой кислоты/сложного эфира и подходящего арилгалогенида в соответствии с методикой, описанной для промежуточного соединения 7.

Внутр. №	Структура	Наименование	[M+H] ⁺
7.01 ¹		4-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин	201,3
7.02 ¹		4-(1-Изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин	203,0
7.03		3-(1-Изопропил-1H-пиразол-4-ил)анилин	202,0
7.04		3-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)анилин	216,4
7.05		3-(1-Циклобутил-1H-пиразол-4-ил)анилин	214,4
7.06 ²		4-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-6-метилпиридин-2-амин	215,1

¹использовали 4-бромпиридин-2-амин.

²использовали 4-бром-6-метилпиридин-2-амин.

Промежуточное соединение 8: 3-(2-Изопропилоксазол-4-ил)анилин



Стадия 1: 2-Изопропил-4-(3-нитрофенил)оксазол

Изобутирамид (44,62 г, 512,2 ммоль) добавляли к раствору 2-бром-1-(3-нитрофенил)этанона (50 г, 205 ммоль) в толуоле (100 мл) при к.т. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч, давали охладиться до к.т. и затем фильтровали через фильтровальную бумагу. Фильтрат разбавляли диэтиловым эфиром (80 мл). Органические фазы последовательно промывали H₂O (50 мл), водн. раствором NaOH (0,5 M, 50 мл), водн. раствором HCl (0,5 M, 50 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и затем очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = от 1/0 до 10/1) с получением 2-изопропил-4-(3-нитрофенил)оксазола (28 г, 59%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,76 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,19-8,13 (m, 2H), 7,71 (t, 1H), 3,20-3,09 (m, 1H), 1,33 (d, 6H); ЖХМС: 233,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: 3-(2-Изопропилоксазол-4-ил)анилин

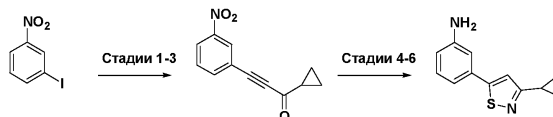
Смесь палладия на угле (10 мас.%, 3 г, 2,8 ммоль), 2-изопропил-4-(3-нитрофенил)оксазола (27 г, 116 ммоль) и CH₃OH (80 мл) дегазировали циклами вакуум/H₂ (3×). Смесь перемешивали в атмосфере H₂ при к.т. в течение 4 ч и затем фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и затем очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=30/1 - 10/1) с получением 3-(2-изопропилоксазол-4-ил)анилина (15 г, 64%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,77 (s, 1H), 7,19-7,09 (m, 3H), 6,64-6,62 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,18-3,11 (m, 1H), 1,38 (d, 6H); ЖХМС: 203,1 [M+H]⁺.

Следующее промежуточное соединение синтезировали из циклопропанкарбоксиамида в соответствии с методикой, описанной для промежуточного соединения 8.

Внутр. №	Структура	Наименование	[M+H] ⁺
8.01		3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)анилин	201,1

Промежуточное соединение 9: 3-Циклопропил-5-(3-нитрофенил)изотиазол



Стадия 1: 1-Циклопропил-3-(триметилсилил)проп-2-ин-1-он

Смесь этилтриметилсилана (1,00 г, 10,18 ммоль), циклопропанкарбонилхлорида (1,06 г, 10,18 ммоль), Et₃N (1,03 г, 10,18 ммоль), CuI (78 мг, 0,407 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (143 мг, 0,204 ммоль) и THF (20

мл) дегазировали циклами вакуум/ N_2 ($3\times$), перемешивали при к.т. в течение 1 ч, гасили добавлением NH_4Cl (20 мл) и затем экстрагировали добавлением $EtOAc$ (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали (2×25 мл насыщенного солевого раствора), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ $EtOAc = 50/1$) с получением 1-циклопропил-3-(триметилсилил)проп-2-ин-1-она (350 мг, 21%) в виде бесцветного масла.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 1,76-1,89 (m, 1H), 0,95-1,10 (m, 2H), 0,79-0,82 (m, 2H), 0,00 (s, 9H); ЖХМС: 167,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 1-Циклопропил-3-(3-нитрофенил)проп-2-ин-1-он

Смесь 1-циклопропил-3-(триметилсилил)проп-2-ин-1-она (50 мг, 0,301 ммоль), 1-йод-3-нитробензола (115 мг, 0,460 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (27 мг, 0,039 ммоль), PPh_3 (21 мг, 0,081 ммоль), Et_3N (107,4 мг, 1,06 ммоль), CuI (4 мг, 0,021 ммоль) и DMF (4 мл) дегазировали циклами вакуум/ N_2 ($3\times$) и нагревали до $60^\circ C$. TBAF (1 M, 300 мкл, 0,3 ммоль) добавляли к смеси в течение 30 мин и реакционную смесь перемешивали при $60^\circ C$ в течение 3 ч. Раствор концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ $EtOAc = 20/1 - 5/1$) с получением 1-циклопропил-3-(3-нитрофенил)проп-2-ин-1-она (40 мг, 62%) в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,38-8,47 (m, 1H), 8,26-8,35 (m, 1H), 7,82-7,91 (m, 1H), 7,56-7,66 (m, 1H), 2,18-2,27 (m, 1H), 1,33-1,38 (m, 2H), 1,15-1,19 (m, 2H).

Стадия 3: 1-Циклопропил-3-(3-нитрофенил)проп-2-ин-1-он

Смесь 1-циклопропил-3-(3-нитрофенил)проп-2-ин-1-она (800 мг, 3,72 ммоль), NH_4SCN (314 мг, 4,13 ммоль) и 2-метокси-2-метилпропана (10 мл) дегазировали циклами вакуум/ N_2 ($3\times$), перемешивали при $60^\circ C$ в течение ночи и гасили добавлением H_2O (10 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали добавлением 2-метокси-2-метилпропана (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали (5 мл H_2O), сушили (K_2CO_3), фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество (Z)-1-циклопропил-3-(3-нитрофенил)-3-тиоцианатопроп-2-ен-1-он (800 мг) использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

ЖХМС: 248,0 $[M-CN]^+$.

Стадия 4: 3-Циклопропил-5-(3-нитрофенил)изотиазол

Смесь (Z)-1-циклопропил-3-(3-нитрофенил)-3-тиоцианатопроп-2-ен-1-она (800 мг, 2,92 ммоль) и NH_3 (50 мл) при $-78^\circ C$ оставляли медленно нагреваться до к.т. в течение 2 ч. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ $EtOAc = 5/1$) с получением 3-циклопропил-5-(3-нитрофенил)изотиазола (200 мг, 28%) в виде белого твердого вещества.

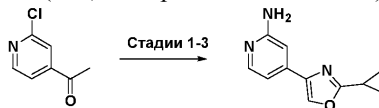
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,35 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,15 (s, 1H), 2,08-2,22 (m, 1H), 0,95-1,01 (m, 4H); ЖХМС: 247,1 $[M+H]^+$.

Стадия 6: 3-(3-Циклопропилизотиазол-5-ил)анилин

Смесь 3-циклопропил-5-(3-нитрофенил)изотиазола (300 мг, 1,22 ммоль), $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (1,10 г, 4,87 ммоль), $EtOH$ (5 мл) и H_2O (500 мкл) дегазировали циклами вакуум/ N_2 ($3\times$), перемешивали при $78^\circ C$ в течение 2 ч, вливали в CH_2Cl_2 (10 мл) и затем фильтровали. Фильтрат разбавляли H_2O (10 мл), экстрагировали добавлением CH_2Cl_2 (3×10 мл), промывали (15 мл насыщенного солевого раствора), концентрировали и затем очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ $EtOAc = 5/1$) с получением 3-(3-циклопропилизотиазол-5-ил)анилина (140 мг, 53%) в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,20 (t, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,68-6,73 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,11-2,27 (m, 1H), 0,93-1,14 (m, 4H); ЖХМС: 217,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 10: 4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-амин



Стадия 1: 2-Бром-1-(2-хлорпиридин-4-ил)этанон

Бром (12,94 г, 80,99 ммоль) и HBr (19,5 мл, 108,0 ммоль, 30% в $AcOH$) добавляли к смеси 1-(2-хлорпиридин-4-ил)этанона (14 г, 90 ммоль) и $AcOH$ (280 мл) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, разбавляли MTBE (400 мл) и фильтровали. Отфильтрованный осадок промывали (400 мл MTBE), добавляли к смеси насыщенного раствора $NaHCO_3$ (300 мл) и $EtOAc$ (500 мл) и затем перемешивали в течение 1 ч. Органический слой отделяли и промывали (300 мл насыщенного раствора $NaHCO_3$). Объединенные водные слои экстрагировали добавлением $EtOAc$ (2×300 мл). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением 2-бром-1-(2-хлорпиридин-4-ил)этанона (15 г, неочищенное вещество) в виде красного твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,65 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 4,40 (s, 2H); ЖХМС 234,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 4-(2-Хлорпиридин-4-ил)-2-циклопропилоксазол

Смесь 2-бром-1-(2-хлорпиридин-4-ил)этанона (20 г, 85 ммоль), циклопропанкарбоксамида (9,07 г, 106 ммоль), $AgOTf$ (43,83 г, 170,6 ммоль) и $EtOAc$ (300 мл) перемешивали при $70^\circ C$ в течение ночи в

темноте в атмосфере N_2 и затем давали охладиться до к.т. Насыщенный солевой раствор (300 мл) добавляли к смеси и смесь перемешивали в течение 3 ч и фильтровали. Водный слой отделяли и экстрагировали добавлением EtOAc (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали (2×300 мл насыщенного раствора $NaHCO_3$ и затем 200 мл насыщенного солевого раствора), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 9/1) с получением 4-(2-хлорпиридин-4-ил)-2-циклопропилоксазола (13,2 г, 70%) в виде желтого твердого вещества.

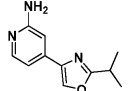
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,38 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,18-1,07 (m, 4H); ЖХМС 220,9 $[M+H]^+$.

Стадия 3: 4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-амин

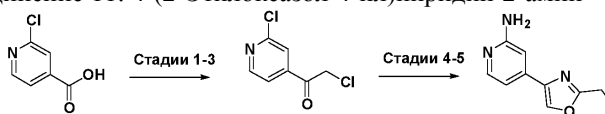
Бис(триметилсилил)амид лития (126 мл, 126 ммоль, 1М в THF) добавляли к смеси 4-(2-хлор-4-пиридил)-2-циклопропилоксазол (13,2 г, 59,8 ммоль), XPhos (2,28 г, 4,80 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (2,19 г, 2,394 ммоль) и THF (150 мл) при к.т. в атмосфере N_2 . Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение ночи, давали охладиться до к.т., добавляли к ледяной HCl (200 мл, 1 М) и затем перемешивали в течение 2 ч. Гидроксид натрия (1 М) добавляли к смеси (pH = 11) и смесь экстрагировали добавлением EtOAc (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали (200 мл насыщенного солевого раствора), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc/EtOH = 36/3/1) и затем растирали (петролейный эфир/EtOAc/EtOH = 36/3/1) с получением 4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-амин (3,53 г, 29%) в виде желтого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 8,46 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 5,96 (s, 2H), 2,25-2,05 (m, 1H), 1,09-1,03 (m, 2H), 1,02-0,96 (m, 2H); ЖХМС 202,1 $[M+H]^+$.

Следующее промежуточное соединение синтезировали из изобутирамид в соответствии с методикой, описанной для промежуточного соединения 10.

Внутр.№	Структура	Наименование	$[M+H]^+$
10.01		4-(2-Изопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-амин	204,2

Промежуточное соединение 11: 4-(2-Этилоксазол-4-ил)пиридин-2-амин



Стадия 1: 2-Хлоризоникотиноилхлорид

Оксалилхлорид (96,67 г, 761,64 ммоль) добавляли к раствору 2-хлорпиридин-4-карбоновой кислоты (75 г, 476,03 ммоль), DMF (3,48 г, 47,60 ммоль) и CH_2Cl_2 (850 мл) при 0°C в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2,5 ч и затем концентрировали досуха с получением 2-хлоризоникотиноилхлорида (85 г, неочищенное вещество) в виде черно-коричневого масла.

Стадия 2: 1-(2-Хлорпиридин-4-ил)-2-дiazоэтанон

Суспензию 2-хлорпиридин-4-карбонилхлорида (85 г, неочищенное вещество) в CH_3CN (50 мл) и THF (50 мл) добавляли к раствору диазометил(триметил)силана (2М в н-гексане, 483 мл, 966 ммоль), CH_3CN (400 мл) и THF (400 мл) при 0°C в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и затем концентрировали досуха с получением 1-(2-хлорпиридин-4-ил)-2-дiazоэтанона (90 г, неочищенное вещество) в виде черно-коричневого масла. ЖХМС: 182,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3: 2-Хлор-1-(2-хлорпиридин-4-ил)этанон

Хлористоводородную кислоту (12 М, 85,4 мл, 1025 ммоль) добавляли к раствору 1-(2-хлор-4-пиридил)-2-дiazоэтанона (60 г, неочищенное вещество), THF (200 мл) и CH_3CN (200 мл) при 0°C в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин, гасили добавлением $NaHCO_3$ (100 г) и затем фильтровали. Фильтрат разбавляли H_2O (1000 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (2×250 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×150 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 20/1) с получением 2-хлор-1-(2-хлорпиридин-4-ил)этанона (36 г) в виде зеленого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,63 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 4,65 (s, 2H); ЖХМС: 189,8 $[M+H]^+$.

Стадия 4: 4-(2-Хлорпиридин-4-ил)-2-этилоксазол

Триформетансульфонат серебра (59,5 г, 231,55 ммоль) добавляли к раствору 2-хлор-1-(2-хлорпиридин-4-ил)этанона (22 г, 115,77 ммоль), пропанамида (11,00 г, 150,51 ммоль) и диоксана (250 мл) при к.т. в атмосфере N_2 . Смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи в темноте, давали охладиться до к.т., вливали в смесь насыщенного раствора $NaHCO_3$ (800 мл) и EtOAc (1000 мл) и затем

фильтровали. Фильтрат экстрагировали добавлением EtOAc (2×1000 мл) и объединенную органическую фазу промывали (800 мл насыщенного солевого раствора), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 3/1 с получением 4-(2-хлорпиридин-4-ил)-2-этилоксазола (15,1 г, 60%) в виде желтого твердого вещества.

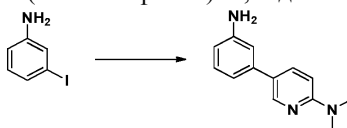
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,31 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,53-7,37 (m, 1H), 2,79 (q, 2H), 1,32 (t, 3H); ЖХМС: 209,1 [M+H]⁺.

Стадия 5: 4-(2-Этилоксазол-4-ил)пиридин-2-амин

Бис(триметилсилил)амид лития (1M в THF, 76 мл, 76 ммоль) добавляли к раствору 4-(2-хлорпиридин-4-ил)-2-этилоксазола (16 г, 76,69 ммоль), XPhos (3,66 г, 7,67 ммоль), Pd(dba)₃ (3,51 г, 3,83 ммоль) и диоксана (320 мл) при к.т. Смесь нагревали до 100°C в атмосфере N₂ в течение 2 ч, давали охладиться до к.т., вливали в воду (500 мл) и затем экстрагировали добавлением EtOAc (2×600 мл). Объединенные органические слои промывали (300 мл насыщенного солевого раствора), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 3/1-1/1) и затем растирали (100 мл 1:1 петролейный эфир: МТВЕ) с получением 4-(2-этилоксазол-4-ил)пиридин-2-амин (8,02 г, 55%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,51 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 5,95 (s, 2H), 2,78 (q, 2H), 1,25 (t, 3H); ЖХМС: 190,1 [M+H]⁺.

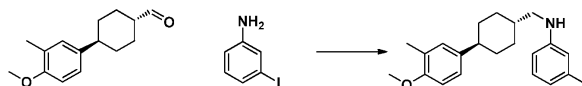
Промежуточное соединение 12: 5-(3-Аминофенил)-N,N-диметилпиридин-2-амин



Смесь 3-йоданилина (3,96 г, 18,08 ммоль), (6-(диметиламино)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (2,04 г, 12,26 ммоль), 2,2 M K₂CO₃ (16 мл, 35 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (443 мг, 0,61 ммоль) и диоксана (21 мл) дегазировали циклами вакуум/азот (3×), нагревали при 90°C в течение 60 мин и затем охлаждали до к.т. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), промывали (2×100 мл H₂O и затем 100 мл насыщенного солевого раствора), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (20-50% EtOAc в гексанах) с получением 5-(3-аминофенил)-N,N-диметилпиридин-2-амин в виде бежевого твердого вещества (2,18 г, 84%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,30 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,72-6,66 (m, 2H), 6,49 (dd, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,04 (s, 6H); ЖХМС: 214,4 [M+H]⁺.

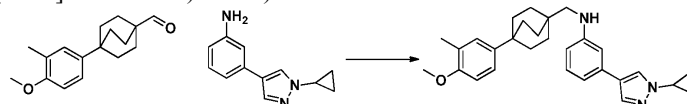
Промежуточное соединение 13: 3-Йод-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)анилин



Триацетоксиборгидрид натрия (3,74 г, 17,6 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 3 (2,56 г, 11,0 ммоль), 3-йоданилина (2,56 г, 11,7 ммоль), уксусной кислоты (1,3 мл, 23 ммоль) и дихлорэтана (45 мл) при к.т. в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 80 мин, вливали в 50 мл насыщенного раствора NaHCO₃ и экстрагировали добавлением 50 мл EtOAc. EtOAc слой промывали 50 мл насыщенного раствора NaHCO₃ и промывали 50 мл насыщенного солевого раствора. Водные слои объединяли и обратно экстрагировали добавлением 25 мл EtOAc. Объединенные органические фазы сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле (0-5% EtOAc в гексанах) с получением 3-йод-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)анилина (4,43 г, 88%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,01-6,95 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,86-6,77 (m, 3H), 6,57 (d, 1H), 5,92 (t, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,85 (t, 2H), 2,42-2,31 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,63-1,50 (m, 1H), 1,45-1,31 (m, 2H), 1,14-1,00 (m, 2H); ЖХМС: 436,4 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 14: 3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилин

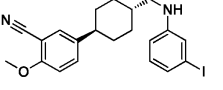
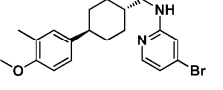
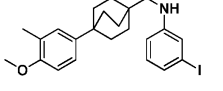
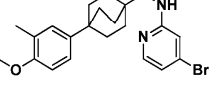
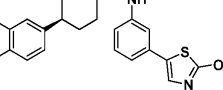
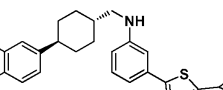
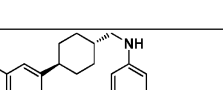
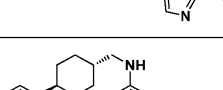


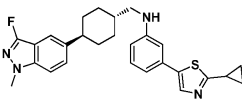
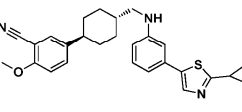
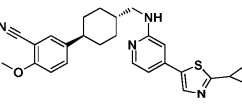
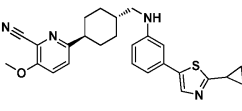
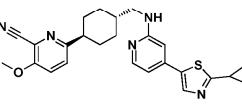
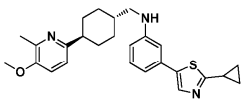
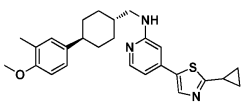
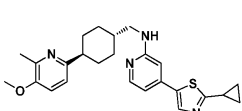
Дихлорэтан охлаждали на бане лед/вода в атмосфере N₂. Промежуточное соединение 5 (151 мг, 0,58 ммоль), промежуточное соединение 7 (118 мг, 0,59 ммоль) и затем триацетоксиборгидрид натрия (198 мг, 0,93 ммоль) добавляли в реакционную смесь при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т., перемешивали при к.т. в течение 85 мин, вливали в 20 мл насыщенного раствора NaHCO₃ и затем экстрагировали добавлением 20 мл EtOAc. Органический слой промывали 20 мл насыщенного солевого раствора, сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле (10-30% EtOAc в гексанах) с получением 3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-N-((4-(4-метокси-3-

метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина (233 мг, 90%) в виде белой пены.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,09 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,11-7,05 (m, 2H), 7,00 (t, 1H), 6,84-6,76 (m, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 5,32 (t, 1H), 3,75-3,68 (m, 4H), 2,83 (d, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,78-1,69 (m, 6H), 1,62-1,52 (m, 6H), 1,10-1,04 (m, 2H), 1,00-0,93 (m, 2H); ЖХМС: 442,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

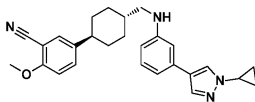
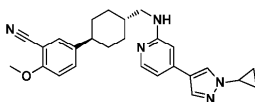
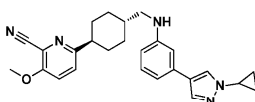
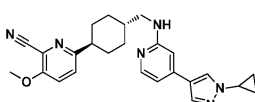
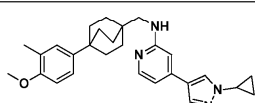
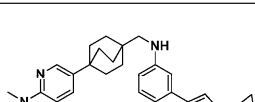
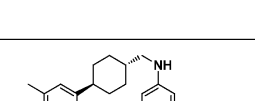
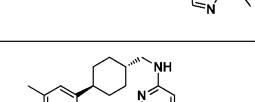
Указанные ниже промежуточные соединения синтезировали из подходящего амина (ИВ или промежуточного соединения) и подходящего альдегидного промежуточного соединения в соответствии с методиками, описанными для промежуточного соединения 14

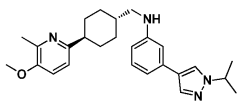
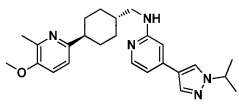
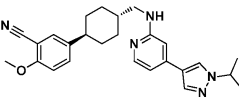
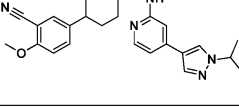
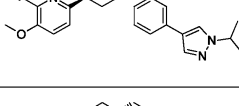
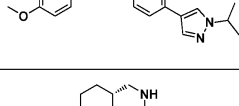
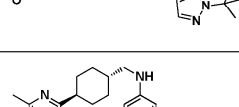
Внутр.№	Структура	Наименование	$[\text{M}+\text{H}]^+$
14.01 ¹		5-(транс-4-(((3-Йодфенил)амино)метил)циклогексил)-2-метоксибензонитрил	447,1
14.02 ¹		4-Бром- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)пиридин-2-амин	389,1
14.03		3-Йод- <i>N</i> -((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилин	462,0
14.04		4-Бром- <i>N</i> -((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)пиридин-2-амин	415,2
14.05		<i>N</i> -((транс-4-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-3-(2-метокситиазол-5-ил)анилин	423,2
14.06		3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)анилин	433,3
14.07		<i>N</i> -((транс-4-(3-Хлор-4-метоксифенил)циклогексил)метил)-3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)анилин	453,3
14.08		5-(транс-4-(((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)амино)метил)циклогексил)- <i>N,N</i> -диметилпиридин-2-амин	433,4

14.09		3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)-N-((транс-4-(3-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)циклогексил)метил)анилин	461,2
14.10		5-(транс-4-(((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)амино)метил)циклогексил)-2-метоксибензонитрил	444,3
14.11 ²		5-(транс-4-(((4-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)амино)метил)циклогексил)-2-метоксибензонитрил	445,9
14.12		6-(транс-4-(((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)амино)метил)циклогексил)-3-метоксипиколинонитрил	445,3
14.13 ²		6-(транс-4-(((4-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)амино)метил)циклогексил)-3-метоксипиколинонитрил	446,6
14.14		3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)-N-((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)анилин	434,1
14.15		4-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)пиридин-2-амин	434,3
14.16		4-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)-N-((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)пиридин-2-амин	435,3

14.17		3-(2-Изопропилтиазол-5-ил)-N-((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)анилин	436,2
14.18 ²		4-(2-Изопропилтиазол-5-ил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)пиридин-2-амин	436,6
14.19 ¹		4-(2-Изопропилтиазол-5-ил)-N-((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)пиридин-2-амин	437,5
14.20		3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилин	459,3
14.21		5-(4-(((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-N,N-диметилпиридин-2-амин	459,4
14.22		3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)анилин	416,3
14.23		N-((транс-4-(3-Хлор-4-метоксифенил)циклогексил)метил)-3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)анилин	436,6
14.24		5-(транс-4-(((3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)метил)циклогексил)-N,N-диметилпиридин-2-амин	416,3

14.25		3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)- <i>N</i> -((транс-4-(3-фтор-1-метил-1 <i>H</i> -индазол-5-ил)циклогексил)метил)анилин	444,6
14.26		4-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)пиридин-2-амин	417,1
14.27 ³		4-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-6-метилпиридин-2-амин	431,6
14.28		3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)- <i>N</i> -((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)анилин	417,1
14.29		4-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)- <i>N</i> -((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)пиридин-2-амин	418,3
14.30		3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)- <i>N</i> -((транс-4-(6-метокси-5-метилпиридин-3-ил)циклогексил)метил)анилин	417,3
14.31		<i>N</i> -((транс-4-(5-Хлор-6-метоксипиридин-3-ил)циклогексил)метил)-3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)анилин	437,4

14.32		5-(транс-4-(((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)амино)метил)циклогексил)-2-метоксибензонитрил	427,3
14.33		5-(транс-4-(((4-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)метил)циклогексил)-2-метоксибензонитрил	428,3
14.34		6-(транс-4-(((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)амино)метил)циклогексил)-3-метоксипиколинонитрил	428,3
14.35		6-(транс-4-(((4-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)метил)циклогексил)-3-метоксипиколинонитрил	429,4
14.36		4-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)- <i>N</i> -((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)пиридин-2-амин	443,1
14.37		5-(4-(((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)- <i>N,N</i> -диметилпиридин-2-амин	442,4
14.38		3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)анилин	418,3
14.39		4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)пиридин-2-амин	419,3

14.40		3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)- <i>N</i> -((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)анилин	419,7
14.41 ³		4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)- <i>N</i> -((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)пиридин-2-амин	420,3
14.42		5-(транс-4-(((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)метил)циклогексил)-2-метоксибензонитрил	430,4
14.43 ^{2,3,4}		5-(4-(((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)метил)циклогексил)-2-метоксибензонитрил	430,3
14.44 ²		6-(транс-4-(((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)амино)метил)циклогексил)-3-метоксипиридин-2-амин	430,4
14.45		6-(транс-4-(((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)метил)циклогексил)-3-метоксипиридин-2-амин	431,4
14.46		3-(1-(трет-бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)- <i>N</i> -((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)анилин	433,4
14.47		3-(1-Циклобутил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)- <i>N</i> -((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)анилин	431,8

14.48		3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)анилин	417,3
14.49 ²		4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)пиридин-2-амин	418,6
14.50 ³		4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)- <i>N</i> -((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)пиридин-2-амин	419,5
14.51		5-(4-(((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)- <i>N,N</i> -диметилпиридин-2-амин	443,3
14.52 ²		5-(транс-4-(((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)метил)циклогексил)-2-метоксибензонитрил	429,3
14.53 ²		5-(транс-4-(((4-(2-Изопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)метил)циклогексил)-2-метоксибензонитрил	431,4
14.54 ²		6-(транс-4-(((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)метил)циклогексил)-3-метоксипиридин-2-амин	430,4
14.55 ³		4-(2-Этилоксазол-4-ил)- <i>N</i> -((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)пиридин-2-амин	407,4

Альтернативные условия:

¹Методика, использованная для промежуточного соединения 13;

²Нагревали при 40°C.

³Растворитель представлял собой CH₂Cl₂;

⁴Синтезировали из изомерной смеси промежуточного соединения 3.05.

Промежуточное соединение 15: транс-4-(Цианометил)циклогексанкарбоновая кислота



Стадия 1: транс-Этил-4-((тозилокси)метил)циклогексанкарбоксилат *p*-Толуолсульфонилхлорид (1,54 г, 8,05 ммоль) добавляли к раствору транс-этил-4-(гидроксиметил)циклогексанкарбоксилата (1 г, 5,37 ммоль), Et₃N (1,63 г, 16,11 ммоль), DMAP (131,19 мг, 1,07 ммоль) и CH₂Cl₂ (60 мл) при 0°C. Смесь оставляли нагреваться до к.т. в течение ночи. Добавляли воду (10 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали добавлением CH₂Cl₂ (20 мл). Органические слои объединяли, сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали и затем очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 20/1) с получением транс-этил-4-((тозилокси)метил)циклогексанкарбоксилата (1,49 г, 82%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,80 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 4,19-4,06 (m, 2H), 3,85 (d, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,20 (t, 1H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,86-1,77 (m, 2H), 1,73-1,61 (m, 1H), 1,43-1,39 (m, 2H), 1,27 (t, 3H), 1,08-0,91 (m, 2H); ЖХМС: 341,2 [M+H]⁺.

Стадия 2: транс-Этил-4-(цианометил)циклогексанкарбоксилат

Цианид калия (903,8 мг, 13,88 ммоль) добавляли к раствору транс-этил-4-((тозилокси)метил)циклогексанкарбоксилата (1,89 г, 5,55 ммоль) в DMSO (30 мл) при к.т.

Смесь нагревали до 50°C в течение ночи. Добавляли воду (50 мл) и затем смесь экстрагировали добавлением EtOAc (2×100 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (50 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали и затем очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 10/1) с получением транс-этил-4-(цианометил)циклогексанкарбоксилата (807 мг, 74,45%) в виде желтого масла.

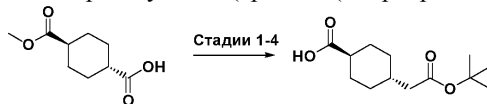
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4,05 (q, 2H), 2,27-2,09 (m, 3H), 2,04-1,93 (m, 2H), 1,91-1,80 (m, 2H), 1,68-1,55 (m, 1H), 1,46-1,32 (m, 2H), 1,18 (t, 3H), 1,14-1,00 (m, 2H).

Стадия 3: транс-4-(Цианометил)циклогексанкарбоновая кислота

Моногидрат гидроксида лития (2,60 г, 62,00 ммоль) добавляли к раствору транс-этил-4-(цианометил)циклогексанкарбоксилата (807 мг, 4,13 ммоль), THF (15 мл) и H_2O (15 мл) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи и затем органический слой удаляли. Водный слой доводили до значения $\text{pH}=1$ 1N HCl и экстрагировали добавлением CH_2Cl_2 (5×20 мл). Органические слои объединяли, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением транс-4-(цианометил)циклогексанкарбоновой кислоты (500 мг, неочищенное вещество) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2,37-2,22 (m, 3H), 2,12-2,06 (m, 2H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 1H), 1,50-1,45 (m, 2H), 1,24-1,09 (m, 2H).

Промежуточное соединение 16: трет-Бутил-2-(транс-4-(хлоркарбонил)циклогексил)ацетат



Стадия 1: транс-Метил-4-(хлоркарбонил)циклогексанкарбоксилат

Оксалилхлорид (47,72 г, 375,9 ммоль) по каплям добавляли к раствору транс-4-(метоксикарбонил)циклогексанкарбоновой кислоты (35 г, 188 ммоль) и DMF (1,37 г, 18,8 ммоль) и CH_2Cl_2 (700 мл) при к.т. Смесь перемешивали в течение 2 ч и концентрировали досуха с получением транс-метил-4-(хлоркарбонил)циклогексанкарбоксилата (38,5 г, неочищенное вещество) в виде желтого масла.

Стадия 2: транс-Метил-4-(2-диазоацетил)циклогексанкарбоксилат

(Триметилсилил)дiazометан (2М в гексанах, 385 мл, 770 ммоль) добавляли к раствору транс-метил-4-(хлоркарбонил)циклогексанкарбоксилата (38,5 г, 188,1 ммоль), CH_3CN (700 мл) и THF (700 мл) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т., перемешивали в течение ночи, концентрировали и затем растворяли в EtOAc (1000 мл). Органическую фазу промывали водой (300 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 40/1) с получением транс-метил-4-(2-диазоацетил)циклогексанкарбоксилата (35 г, 166 ммоль, 89 %) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5,27 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,33-2,12 (m, 2H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,98-1,85 (m, 2H), 1,53-1,35 (m, 4H).

Стадия 3: транс-Метил-4-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)циклогексанкарбоксилат

Бензоат серебра (8,17 г, 35,7 ммоль) добавляли к раствору метил-4-(2-диазоацетил)циклогексанкарбоксилата (25 г, 119 ммоль), диоксана (300 мл) и трет-BuOH (300 мл) при к.т. в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали в течение 15 ч, вливали в воду (500 мл), фильтровали и экстрагировали добавлением EtOAc (2×1000 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×300 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 40/1) с получением транс-метил-4-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)циклогексанкарбоксилата (21,43 г, 67%) в виде желтого масла.

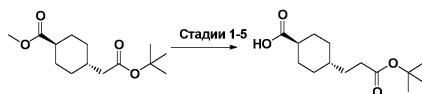
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3,65 (s, 3H), 2,28-2,13 (m, 1H), 2,09 (d, 2H), 1,97 (d, 2H), 1,87-1,78 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,55-1,43 (d, 11H), 1,07-0,90 (m, 2H).

Стадия 4: транс-4-(2-(трет-Бутокси)-2-оксоэтил)циклогексанкарбоновая кислота

Моногидрат гидроксида лития (65,48 г, 1,56 моль) добавляли к раствору метил-4-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)циклогексанкарбоксилата (20 г, 78 ммоль), THF (400 мл) и воды (400 мл) при к.т. Смесь перемешивали в течение ночи и концентрировали для удаления органического растворителя. Хлористоводородную кислоту (3 M) добавляли к смеси ($\text{pH} = 4$) и полученный осадок собирали путем фильтрования и сушили в вакууме с получением транс-4-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)циклогексанкарбоновой кислоты (7,2 г, неочищенное вещество) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2,29-2,21 (m, 1H), 2,10 (d, 2H), 2,0-1,97 (m, 2H), 1,87-1,80 (m, 2H), 1,78-1,66 (m, 1H), 1,53-1,39 (m, 11H), 1,05-0,95 (m, 2H).

Промежуточное соединение 17: транс-4-(3-(трет-Бутокси)-3-оксопропил)циклогексанкарбоновая кислота



Стадия 1: 2-(транс-4-(Метоксикарбонил)циклогексил)уксусная кислота

Смесь промежуточного соединения 16, Стадия 3 (2 г, 7,80 ммоль) и хлористоводородной кислоты (4M в диоксане, 50 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха с получением 2-(транс-4-(метоксикарбонил)циклогексил)уксусной кислоты (1,56 г, неочищенное вещество) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3,67 (s, 3H), 2,32-2,19 (m, 3H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,84-1,72 (m, 1H), 1,55-1,39 (m, 2H), 1,11-0,97 (m, 2H).

Стадия 2: транс-Метил-4-(2-хлор-2-оксоэтил)циклогексанкарбоксилат

Оксалилхлорид (1,98 г, 15,58 ммоль) добавляли к раствору 2-(транс-4-(метоксикарбонил)циклогексил)уксусной кислоты (1,56 г, 7,79 ммоль), DMF (57,0 мг, 0,779 ммоль) и CH_2Cl_2 (20 мл) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч и затем концентрировали досуха с получением транс-метил-4-(2-хлор-2-оксоэтил)циклогексанкарбоксилата (1,7 г, неочищенное вещество) в виде желтого масла.

Стадия 3: транс-Метил-4-(3-диазо-2-оксопропил)циклогексанкарбоксилат (Триметилсил)диазометан (2М в гексанах, 11,6 мл) добавляли к раствору транс-метил-4-(2-хлор-2-оксоэтил)циклогексанкарбоксилата (1,7 г, 7,77 ммоль), CH_3CN (10 мл) и THF (10 мл) при 0°C. Смесь оставляли нагреваться до к.т. в течение ночи, концентрировали досуха и затем очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc = 10/1) с получением транс-метил-4-(3-диазо-2-оксопропил)циклогексанкарбоксилата (1,2 г, 62%) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5,06 (s, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,14-1,99 (m, 3H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,73-1,58 (m, 3H), 1,32-1,29 (m, 2H), 0,93-0,75 (m, 2H).

Стадия 4: транс-Метил-4-(3-(трет-бутокси)-3-оксопропил)циклогексанкарбоксилат

Бензоат серебра (367,5 мг, 1,61 ммоль) добавляли к раствору транс-метил-4-(3-диазо-2-оксопропил)циклогексанкарбоксилата (1,2 г, 5,35 ммоль), диоксана (10 мл) и $t\text{-BuOH}$ (10 мл) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, вливали в воду (50 мл) и затем фильтровали. Фильтрат экстрагировали добавлением EtOAc (2×50 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (30 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и затем очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc =40/1) с получением транс-метил-4-(3-(трет-бутокси)-3-оксопропил)циклогексанкарбоксилата (730 мг, 50%) в виде желтого масла.

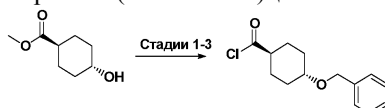
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3,59 (s, 3H), 2,22-2,09 (m, 3H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,48-1,25 (m, 13H), 1,22-1,10 (m, 1H), 0,94-0,78 (m, 2H).

Стадия 5: транс-4-(3-(трет-Бутокси)-3-оксопропил)циклогексанкарбоновая кислота

Моногидрат гидроксида лития (113,3 мг, 2,70 ммоль) добавляли к раствору транс-метил-4-(3-(трет-бутокси)-3-оксопропил)циклогексанкарбоксилата (730 мг, 2,70 ммоль), THF (10 мл) и H_2O (10 мл). Смесь перемешивали при 30°C в течение ночи, концентрировали для удаления THF, доводили до значения $\text{pH}=5$ 3 М HCl и затем фильтровали. Осадок сушили в вакууме с получением транс-4-(3-(трет-бутокси)-3-оксопропил)циклогексанкарбоновой кислоты (330 мг, неочищенное вещество) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2,27-2,08 (m, 3H), 1,95 (d, 2H), 1,76 (d, 2H), 1,49-1,27 (m, 13H), 1,26-1,10 (m, 1H), 0,97-0,76 (m, 2H).

Промежуточное соединение 18: транс-4-(Бензилокси)циклогексанкарбонилхлорид



Стадия 1: транс-Метил-4-(бензилокси)циклогексанкарбоксилат

Бензилбромид (4,76 г, 27,81 ммоль) добавляли одной порцией к смеси транс-метил-4-гидроксициклогексанкарбоксилата (4,00 г, 25,28 ммоль) и $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (7,40 г, 57,26 ммоль) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 150°C в течение 8 ч в герметично закупоренной пробирке и затем давали охладиться до к.т. Водную хлористоводородную кислоту (1 N, 40 мл) добавляли к полученной гетерогенной смеси. Смесь экстрагировали добавлением EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO_4) и концентрировали с получением транс-метил-4-(бензилокси)циклогексанкарбоксилата (6,00 г, неочищенное вещество) в виде желтого масла.

Стадия 2: транс-4-(Бензилокси)циклогексанкарбоновая кислота

Водный раствор гидроксида натрия (5 M, 10 мл) добавляли одной порцией к смеси транс-метил-4-(бензилокси)циклогексанкарбоксилата (6,00 г, 24,16 ммоль), CH_3OH (20 мл) и THF (20 мл) при к.т. в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, нейтрализовали до значения $\text{pH}=1$ 5 N HCl и затем концентрировали. Смесь делили между EtOAc (30 мл) и водой (30 мл). Слои разделяли. Водный слой экстрагировали добавлением EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические фазы концентрировали с получением транс-4-(бензилокси)циклогексанкарбоновой кислоты (4,00 г, 71%) в виде желтого твердого вещества.

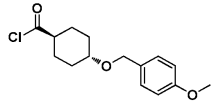
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,32-7,36 (m, 4H), 7,23-7,29 (m, 1H), 4,56 (s, 2H) 3,26-3,41 (m, 1H), 2,27-2,37 (m, 1H), 2,13-2,18 (m, 2H), 2,04-2,08 (m, 2H), 1,42-1,55 (m, 2H), 1,26-1,40 (m, 2H); ЖХМС: 233,1 $[\text{M}-\text{H}]^+$.

Стадия 3: транс-4-(Бензилокси)циклогексанкарбонилхлорид

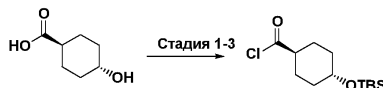
транс-4-(Бензилокси)циклогексанкарбоновую кислоту (600,3 мг, 2,56 ммоль) добавляли одной пор-

цией к смеси хлорида N-(хлорметилен)-N-метилметанамина (655,6 мг, 5,12 ммоль), K_2CO_3 (1,06 г, 7,68 ммоль) и толуола (10,0 мл) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и затем фильтровали с получением транс-4-(бензилокси)циклогексанкарбонилхлорида в виде прозрачного раствора. Раствор использовали непосредственно без очистки.

Указанное ниже промежуточное соединение синтезировали с использованием 4-метоксибензилбромида в соответствии с методиками, описанными для промежуточного соединения 18.

Внутр.№	Структура	Наименование
18.01		транс-4-((4-Метоксибензил)окси)циклогексанкарбонилхлорид

Промежуточное соединение 19: транс-4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)циклогексанкарбонилхлорид



Стадия 1: транс-трет-бутилдиметилсилил-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексанкарбоксилат трет-Бутилдиметилсилилхлорид (31,47 г, 208,8 ммоль) добавляли к смеси транс-4-гидроксициклогексанкарбоновой кислоты (10,03 г, 69,57 ммоль), имидазола (18,96 г, 278,5 ммоль) и DMF (140 мл) при к.т. в атмосфере N_2 (реакция выделяла тепло до 32°C). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч и затем разбавляли диэтиловым эфиром (300 мл). Органический слой промывали (2×300 мл 1 N HCl и затем 300 мл насыщенного солевого раствора), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением транс-трет-бутилдиметилсилил-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексанкарбоксилата (31,5 г) в виде прозрачного масла.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 3,61-3,53 (m, 1H), 2,26-2,18 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,51-1,39 (m, 2H), 1,39-1,27 (m, 2H), 0,94 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,26 (s, 6H), 0,06 (s, 6H).

Стадия 2: транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексанкарбоновая кислота

Карбонат калия (58,01 г, 419,7 ммоль) в H_2O (300 мл) добавляли к смеси транс-трет-бутилдиметилсилил-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексанкарбоксилата (31,5 г неочищенного вещества, 69,6 ммоль), этанола (1000 мл) и THF (300 мл) при к.т. в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч, концентрировали до остатка в 300 мл, разбавляли насыщенным соевым раствором (600 мл) и затем подкисляли до значения pH 2-3 20% $NaHSO_4$ (550 мл). Водный слой экстрагировали добавлением диэтилового эфира (800 мл). Органический слой промывали (800 мл насыщенного солевого раствора), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексанкарбоновой кислоты (17,3 г, 96% в 2 стадии) в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 12,30 (br s, 1H), 3,59-3,51 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,88-1,74 (m, 4H), 1,41-1,29 (m, 2H), 1,28-1,16 (m, 2H), 0,84 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

Стадия 3: транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексанкарбонилхлорид

Хлорид (хлорметилен)диметилимина (34,02 г, 265,78 ммоль) отвешивали в круглодонную колбу емкостью 1000 мл (трехгорлую) и дегазировали циклами вакуум/ N_2 (3×). Толуол (240 мл) добавляли в колбу и смесь охлаждали (1,3°C) на ледяной бане. Безводный карбонат калия* (68,71 г, 497,14 ммоль) и транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексанкарбоновую кислоту (34,29 г, 132,69 ммоль) последовательно добавляли в реакционную смесь. Ледяную баню удаляли и смесь перемешивали в течение 35 мин. Целит (7 г) добавляли к реакционной смеси и затем реакционную смесь фильтровали через целит (70 г, пористая воронка Chemglass емкостью 465 мл) с промывками толуолом (3×100 мл). Этот раствор (451 г, 8,5% хлорангидрид, 100% выход, 72 мг/мл) использовали непосредственно в реакции ацилирования.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 3,77-3,68 (m, 1H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,31-2,22 (m, 2H), 2,09-1,99 (m, 2H), 1,76-1,63 (m, 2H), 1,54-1,42 (m, 2H), 1,02 (s, 9H), 0,20 (s, 6H). *Карбонат калия сушили в вакууме путем нагревания феном в течение ~5 мин и затем оставляли охлаждаться в течение ночи.

Указанные ниже промежуточные соединения синтезировали из подходящего исходного вещества или промежуточного соединения в соответствии с методиками, описанными для промежуточного соединения 19.

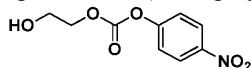
Внутр. №	Структура	Наименование
19.01		цис-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексанкарбонилхлорид
19.02 ¹		трет-бутил(транс-4-(хлоркарбонил)циклогексил)карбамат
19.03 ¹		трет-бутил-((транс-4-(хлоркарбонил)циклогексил)метил)карбамат
19.04 ¹		транс-метил-4-(Хлоркарбонил)циклогексанкарбоксилат
19.05 ¹		Этил-2-(транс-4-(хлоркарбонил)циклогексил)ацетат
19.06 ¹		трет-бутил-2-(транс-4-(хлоркарбонил)циклогексил)ацетат
19.07 ¹		трет-бутил-3-(транс-4-(хлоркарбонил)циклогексил)пропаноат
19.08 ¹		транс-4-Цианоциклогексанкарбонилхлорид
19.09 ¹		транс-4-(Цианометил)циклогексанкарбонилхлорид
19.10 ²		4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4-метилциклогексанкарбонилхлорид

¹Только стадия 3;

²Стадия 1: Этил-4-оксоциклогексанкарбоксилат, AlMe₃, толуол, 0°C, 1 ч позволяя получить этил-4-гидрокси-4-метилциклогексанкарбоксилат в виде цис/транс-смеси; Стадия 2: TBSOTf, 2,6-лутидин, DCM, 0°C-к.т., в течение ночи; Стадия 3: LiOH·H₂O, H₂O, THF;

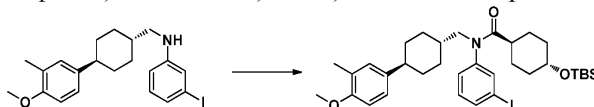
Стадия 4: Стадия 3 для промежуточного соединения 19.

Промежуточное соединение 20: 2-Гидроксиэтил-(4-нитрофенил) карбонат



4-Нитрофенилкарбонохлоридат добавляли к раствору этан-1,2-диола (230 мг, 3,70 ммоль) и пиридина (293 мг, 3,70 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь использовали на следующей стадии без очистки.

Промежуточное соединение 21: транс-4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-N-(3-йодфенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамида



Промежуточное соединение 19 (74 мг/мл в толуоле, 43 мл, 11,49 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 13 (3,32 г, 7,63 ммоль), пиридина (2,5 мл, 31 ммоль) и толуола (15 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 90 мин, разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали (50 мл H₂O, 50 мл насыщенного раствора NaHCO₃ и затем 50 мл насыщенного солевого раствора). Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле (0-10% EtOAc в гексанах) с получением транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(3-йодфенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамида (4,05 г, 79%) в виде белой пены.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,76 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,27 (t, 1H), 6,97-6,92 (m, 2H), 6,80-6,76 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,60-3,40 (m, 3H), 2,37-2,27 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,01-1,91 (m, 1H), 1,78-1,67 (m, 6H), 1,65-1,56 (m, 2H), 1,49-1,21 (m, 5H), 1,10-0,94 (m, 2H), 0,92-0,76 (m, 11H), -0,01 (s, 6H); ЖХМС: 676,6 [M+H]⁺. Указанные ниже промежуточные соединения синтезировали из подходящего

промежуточного соединения в соответствии с методикой, описанной для промежуточного соединения 21.

Внутр. №	Структура	Наименование	[M+H] ⁺
21.01		транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((транс-4-(3-циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)-N-(3-йодфенил)циклогексанкарбоксамид	687,5
21.02 ¹		транс-N-(4-Бромпиридин-2-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	629,2
21.03 ²		транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(3-йодфенил)-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид	702,2
21.04 ¹		транс-N-(4-Бромпиридин-2-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид	655,2
21.05 ¹		транс-Метил-4-((4-бромпиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат	557,1

21.06 ¹		транс-Метил-4-((4-бромпиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексанкарб оксилат	583,1
21.07 ⁴		трет-бутил-((1R,4R)-4-((4-бромпиридин-2-ил)((1S,4S)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)карбамат	614,0
21.08 ²		транс-Метил-4-(((транс-4-(3-хлор-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексанкарб оксилат	621,6
21.09 ²		транс-Метил-4-(((3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(3-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарб оксилат	629,4
21.10 ²		транс-Метил-4-(((3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексанкарб оксилат	627,5
21.11 ²		транс-Метил-4-(((3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексанкарб оксилат	627,8

21.12 ⁴		транс-Метил-4-((3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат	602,2
21.13 ³		транс-Метил-4-((4-(2-циклопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат	603,4
21.14 ²		транс-Метил-4-(((транс-4-(3-циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат	612,4
21.15 ²		транс-Метил-4-(((транс-4-(3-хлор-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат	604,7
21.16 ²		транс-Метил-4-((3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(3-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат	612,4
21.17 ²		транс-Метил-4-((3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат	610,4

21.18 ⁴		транс-Метил-4-((3-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат	585,4
21.19 ²		транс-Метил-4-(((транс-4-(3-циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат	595,4
21.20 ⁵		транс-Метил-4-((4-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат	588,7
21.21 ²		транс-4-Циано-N-(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	568,4
21.22 ²		транс-4-(Цианометил)-N-(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	582,4
21.23 ²		транс-4-Циано-N-(3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	551,4

Альтернативные условия:

¹Et₃N, CH₂Cl₂, к.т., в течение ночи;

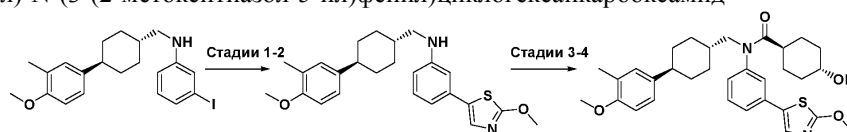
²Растворитель представлял собой CH₂Cl₂;

³Амин только в пиридине (без толуола);

⁴DMAP, пиридин, 80°C, в течение ночи;

⁵DMAP, Et₃N, толуол, 80°C, 90 мин.

Промежуточное соединение 22: транс-4-Гидрокси-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-N-(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид



Стадия 1: N-((транс-4-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин

Смесь промежуточного соединения 13 (824 мг, 1,89 ммоль), бис(пинаколато)дибора (727 мг, 2,86 ммоль), ацетата калия (373 мг, 3,80 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (141 мг, 0,19 ммоль) и DMF (12 мл) дегазировали в 3 цикла вакуум/N₂, нагревали при 80°C в течение 24 ч и затем давали охладиться до к.т. Смесь фильтровали через целит с промывкой EtOAc. Фильтрат промывали 50 мл воды, промывали 50 мл насыщенного солевого раствора, сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле (0-10% EtOAc в гексанах) с получением N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (563 мг, ~90% чистота, ~60% выход) в виде зеленой липкой пены.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSC-d₆): δ 7,07 (t, 1H), 7,01-6,95 (m, 2H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,84-6,79 (m, 2H), 6,70-6,65 (m, 1H), 5,63 (t, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,90-2,85 (m, 2H), 2,43-2,33 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,82-1,75 (m, 2H), 1,63-1,52 (m, 1H), 1,44-1,33 (m, 2H), 1,27 (s, 12H), 1,13-1,03 (m, 2H); ЖХМС: 436,0 [M+H]⁺.

Стадия 2: N-((транс-4-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-3-(2-метокситиазол-5-ил)анилин

Смесь N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (532 мг, 1,22 ммоль), 5-бром-2-метокситиазола (363 мг, 1,87 ммоль), Cs_2CO_3 (1,23 г, 3,77 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (284 мг, 0,246 ммоль) и DMF (6 мл) дегазировали в 3 цикла вакуум/ N_2 . Добавляли воду (60 мкл, 10б.%) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 4,5 ч затем давали охладиться до к.т. Смесь вливали в 40 мл насыщенного раствора NaHCO_3 и экстрагировали добавлением EtOAc (2×40 мл). Каждый экстракт промывали 40 мл насыщенного солевого раствора. Объединенные экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле (5-20% EtOAc в гексанах) с получением N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-3-(2-метокситиазол-5-ил)анилина (351 мг, 68%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,50-7,48 (m, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,01-6,96 (m, 2H), 6,82-6,79 (m, 1H), 6,69-6,65 (m, 2H), 6,54-6,49 (m, 1H), 5,83 (t, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,92 (t, 2H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 2H), 1,65-1,52 (m, 1H), 1,46-1,32 (m, 2H), 1,17-1,04 (m, 2H); ЖХМС: 423,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: транс-4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-N-(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид

Раствор промежуточного соединения 19 (0,1 мл, 0,36 ммоль) добавляли к раствору N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-3-(2-метокситиазол-5-ил)анилина (148 мг, 0,35 ммоль), пиридина (0,11 мл, 1,4 ммоль) и CH_2Cl_2 (3,5 мл) при к.т.

Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, вливали в 20 мл насыщенного раствора NaHCO_3 и затем экстрагировали добавлением CH_2Cl_2 . Органические фазы промывали 20 мл насыщенного солевого раствора, сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле (10-30% EtOAc в гексанах) с получением транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-N-(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамида (181 мг, ~86% чистота, 67% выход) в виде белой пены.

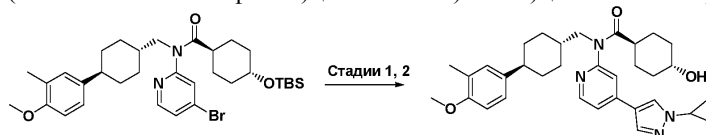
^1H ЯМР (400 МГц, DMSC-d_6): δ 7,75 (s, 1H), 7,56-7,46 (m, 3H), 7,26-7,20 (m, 1H), 6,98-6,92 (m, 2H), 6,81-6,76 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,60-3,44 (m, 3H), 2,38-2,28 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,79-1,68 (m, 6H), 1,68-1,60 (m, 2H), 1,50-1,37 (m, 3H), 1,36-1,23 (m, 2H), 1,12-0,98 (m, 2H), 0,91-0,76 (m, 11H), -0,02 (s, 6H); ЖХМС: 663,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: транс-4-Гидрокси-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-N-(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид

Водную хлористоводородную кислоту (6 N, 0,35 мл, 2,1 ммоль) добавляли к раствору транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-N-(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамида (176 мг, 0,265 ммоль), CH_3OH (1 мл) и THF (1 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 мин, вливали в 20 мл насыщенного раствора NaHCO_3 и затем экстрагировали добавлением EtOAc (2×20 мл). Объединенные экстракты промывали 20 мл насыщенного раствора NaHCO_3 , промывали 20 мл насыщенного солевого раствора, сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле (40-90% EtOAc в гексанах) с получением транс-4-гидрокси-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-N-(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамида (68 мг, 93% чистота, 50% выход) в виде беловой пены.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,76 (s, 1H), 7,57-7,47 (m, 3H), 7,27-7,21 (m, 1H), 6,98-6,92 (m, 2H), 6,81-6,75 (m, 1H), 4,41 (br s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,63-3,50 (m, 2H), 3,31-3,21 (m, 1H), 2,38-2,28 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,03-2,00 (m, 1H), 1,81-1,68 (m, 6H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,49-1,35 (m, 3H), 1,35-1,22 (m, 2H), 1,13-1,00 (m, 2H), 0,83-0,69 (m, 2H); ЖХМС: 549,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 23: транс-N-(4-(1-Циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидрокси-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид



Стадия 1: транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(4-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид

Смесь промежуточного соединения 21,02 (800 мг, 1,27 ммоль), 1-циклопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (297,4 мг, 1,27 ммоль), Cs_2CO_3 (827,8 мг, 2,54 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (146,8 мг, 0,127 ммоль), DMF (10 мл) и H_2O (0,2 мл) дегазировали в 3 цикла вакуум/ N_2 . Смесь перемешивали при 50°C в атмосфере N_2 в течение 1 ч, давали охладиться до к.т., вливали в воду (50 мл) и затем экстрагировали добавлением EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и затем очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 80/20) с получением транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(4-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-N-((транс-4-(4-метокси-

3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамида (720 мг, 86%) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,46 (d, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,97-6,92 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (d, 2H), 3,72-3,65 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 1H), 2,41-2,31 (m, 1H), 2,27-2,16 (m, 4H), 1,90-1,79 (m, 8H), 1,67-1,57 (m, 3H), 1,41-1,30 (m, 2H), 1,23-1,05 (m, 8H), 0,84 (s, 9H), 0,02 (s, 6H); ЖХМС: 657,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: транс-*N*-(4-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидрокси-*N*-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамида

Водную хлористоводородную кислоту (1 М, 1,7 мл, 1,7 ммоль) добавляли к раствору транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-*N*-(4-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-*N*-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамида (720 мг, 1,10 ммоль), CH_3OH (10 мл) и THF (10 мл) при 0°C. Смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли насыщенный вод. раствор NaHCO_3 (40 мл) и смесь экстрагировали добавлением EtOAc (3×40 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и затем очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 60/40) с получением транс-*N*-(4-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидрокси-*N*-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамида (395,8 мг, 66%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,57 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 6,97-6,89 (m, 2H), 6,80-6,72 (m, 1H), 4,41 (d, 1H), 3,81-3,73 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,67 (d, 2H), 3,31-3,21 (m, 1H), 2,33-2,26 (m, 1H), 2,19-2,10 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,81-1,67 (m, 8H), 1,47-1,35 (m, 3H), 1,30-1,20 (m, 2H), 1,12-1,06 (m, 2H), 1,06-0,94 (m, 4H), 0,88-0,74 (m, 2H); ЖХМС: 543,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Указанные ниже промежуточные соединения синтезировали из промежуточного соединения 21.02 или промежуточного соединения 21.04 и подходящих бороновой кислоты/сложного эфира в соответствии с методиками, описанными для промежуточного соединения 23.

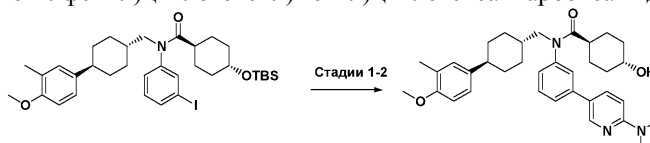
Внутр.№	Структура	Наименование	$[\text{M}+\text{H}]^+$
23.01		транс- <i>N</i> -(4-(2-Циклопропилпиразол-5-ил)пиридин-2-ил)-4-гидрокси- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамида	560,4
23.02		транс- <i>N</i> -(4-(2-Циклопропилпиразол-5-ил)пиридин-2-ил)-4-гидрокси- <i>N</i> -((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамида	586,3
23.03		транс- <i>N</i> -(6-(Диметиламино)-[3,4'-бипиридин]-2'-ил)-4-гидрокси- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамида	557,5

Указанные ниже промежуточные соединения синтезировали из подходящего промежуточного соединения и подходящих бороновой кислоты/сложного эфира в соответствии с методикой, описанной для промежуточного соединения 23, стадия 1.

Внутр.№	Структура	Наименование	[M+H] ⁺
23.04		транс-Метил-4-((4-(2-циклопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат	628,4
23.05		транс-Метил-4-((4-(2-циклопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат	602,2
23.06 ¹		транс-Метил-4-((4-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат	585,2
23.07		трет-бутил(транс-4-((4-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)карбамат	642,9
23.08		трет-бутил(транс-4-((4-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)карбамат	644,6

Альтернативные условия: ¹Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, диоксан, вода (10%), 100°C, 2 ч.

Промежуточное соединение 24: транс-N-(3-(6-(Диметиламино)пиридин-3-ил)фенил)-4-гидрокси-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамида



Стадия 1: транс-4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-N-(3-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамида

Смесь промежуточного соединения 21 (130 мг, 0,192 ммоль), (6-(диметиламино)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (50 мг, 0,301 ммоль), K₂CO₃ (85 мг, 0,615 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (15 мг, 0,021 ммоль), диоксан (1,8 мл) и H₂O (1,3 мл) дегазировали циклами вакуум/азот (3×), нагревали при 80°C в течение 25 мин и затем охлаждали до к.т. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл), промывали (2×20 мл H₂O), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (0-25% EtOAc в гексанах) с получением транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(3-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамида в виде белой пены (93 мг, 72%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,47 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 6,96-6,92 (m, 2H), 6,79-6,76 (m, 1H), 6,74 (d, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,61-3,54 (m, 2H), 3,53-3,43 (m, 1H), 3,07 (s, 6H), 2,39-2,28 (m, 1H), 2,11-2,00 (m, 4H), 1,81-1,60 (m, 8H), 1,51-1,38 (m, 3H), 1,35-1,21 (m, 2H), 1,12-0,99 (m, 2H), 0,90-0,73 (m, 11H), -0,03 (s, 6H); ЖХМС: 670,6 [M+H]⁺.

Стадия 2: транс-N-(3-(6-(Диметиламино)пиридин-3-ил)фенил)-4-гидрокси-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамида

Водную хлористоводородную кислоту (1 N, 0,25 мл, 0,25 ммоль) добавляли к раствору транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(3-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамида (85 мг, 0,127 ммоль), CH₃OH (0,5 мл) и THF (0,5 мл) при 0°C. Ледяную баню удаляли и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл), промывали (20 мл насыщенного раствора NaHCO₃ и затем 20 мл насыщенного солевого раствора), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на

силикагеле (0-5% CH₃OH в CH₂Cl₂) с получением транс-*N*-(3-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)фенил)-4-гидрокси-*N*-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамида в виде белой пены (61 мг, 86%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,47 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 6,96-6,92 (m, 2H), 6,79-6,76 (m, 1H), 6,74 (d, 1H), 4,39 (d, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,63-3,51 (m, 2H), 3,31-3,20 (m, 1H), 3,07 (s, 6H), 2,39-2,28 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 4H), 1,84-1,69 (m, 6H), 1,68-1,56 (m, 2H), 1,51-1,36 (m, 3H), 1,35-1,22 (m, 2H), 1,13-0,98 (m, 2H), 0,85-0,69 (m, 2H); ЖХМС: 556,5 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали из подходящего йодидного промежуточного соединения и подходящих бороновой кислоты/сложного эфира в соответствии с методикой, описанной для Промежуточного соединения 24.

Внутр.№	Структура	Наименование	[M+H] ⁺
24.01		транс- <i>N</i> -(3-(6-Циклопропилпиридин-3-ил)фенил)-4-гидрокси- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамида	553,5
24.02		транс- <i>N</i> -(3-(2-(Диметиламино)пиримидин-5-ил)фенил)-4-гидрокси- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамида	557,3
24.03		транс- <i>N</i> -((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)-4-гидрокси- <i>N</i> -(3-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)циклогексанкарбоксамида	555,5
24.04		транс- <i>N</i> -((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)- <i>N</i> -(3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-4-гидроксициклогексанкарбоксамида	553,5

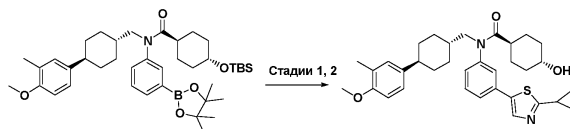
Промежуточное соединение 25: транс-4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-*N*-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-*N*-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)циклогексанкарбоксамида



Смесь бис(пинаколато)дибора (1,42 г, 5,59 ммоль), ацетата калия (1,45 г, 14,8 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (135 мг, 0,18 ммоль) и толуола (23 мл) дегазировали в 3 цикла вакуум/N₂. Промежуточное соединение 21 (2,50 г, 3,70 ммоль) добавляли к смеси и реакционную смесь дегазировали 2 циклами вакуум/N₂, нагревали при 115°C в течение 3,5 ч и затем давали охладиться до к.т. Смесь разбавляли 75 мл EtOAc. Органические фазы промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (2×75 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали и сушили в условиях высокого вакуума в течение ночи с получением транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-*N*-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-*N*-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)циклогексанкарбоксамида (2,99 г, 120% неочищенный продукт) в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,82-7,78 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,72-3,45 (m, 3H), 2,44-2,33 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,90-1,76 (m, 6H), 1,75-1,65 (m, 3H), 1,58-1,47 (m, 2H), 1,42-1,32 (m, 14H), 1,24-1,10 (m, 2H), 1,06-0,92 (m, 2H), 0,84 (s, 9H), 0,01 (s, 6H); ЖХМС: 676,6 [M+H]⁺. Примечание: Промежуточное соединение 25 также синтезировали из бромсодержащей версии промежуточного соединения 21.

Промежуточное соединение 26: транс-*N*-(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-4-гидрокси-*N*-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамида



Стадия 1: транс-4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-N-(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид

Смесь 5-бром-2-циклопропилтиазола (93 мг, 0,45 ммоль), промежуточного соединения 25 (204 мг, 0,302 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (23 мг, 0,031 ммоль), Cs₂CO₃ (290 мг, 0,89 ммоль), DMF (3 мл) и воды (30 мкл, 1 об.%) дегазировали в 3 цикла вакуум/N₂, перемешивали при 80°C в течение 25 мин и затем давали охладиться до к.т. Реакционную смесь вливали в 20 мл насыщенного раствора NaHCO₃ и затем экстрагировали добавлением 20 мл EtOAc. Органический слой промывали 20 мл насыщенного солевого раствора, сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле (5-20% EtOAc в гексанах) с получением транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид (179 мг, 88%) в виде белой пены.

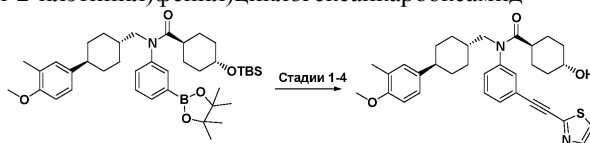
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,09 (s, 1H), 7,63-7,55 (m, 2H), 7,52 (t, 1H), 7,29-7,22 (m, 1H), 6,98-6,91 (m, 2H), 6,82-6,75 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,62-3,44 (m, 3H), 2,47-2,38 (m, 1H), 1,38-2,28 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,79-1,68 (m, 6H), 1,68-1,60 (m, 2H), 1,51-1,37 (m, 3H), 1,36-1,23 (m, 2H), 1,18-1,11 (m, 2H), 1,11-0,96 (m, 4H), 0,91-0,72 (m, 11H), -0,03 (s, 6H); ЖХМС: 673,4 [M+H]⁺.

Стадия 2: транс-N-(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-4-гидрокси-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид

Водную хлористоводородную кислоту (6 N, 0,35 мл, 2,1 ммоль) добавляли к раствору транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид (174 мг, 0,26 ммоль), CH₃OH (0,7 мл) и THF (0,7 мл) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т., перемешивали при к.т. в течение 30 мин и затем вливали в 20 мл холодного насыщенного раствора NaHCO₃. Смесь экстрагировали добавлением 20 мл EtOAc. Органический слой промывали 20 мл насыщенного раствора NaHCO₃ и промывали 20 мл насыщенного солевого раствора. Первую водную промывку обратно экстрагировали добавлением 10 мл EtOAc. Объединенные EtOAc экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле (0-5% CH₃OH в CH₂Cl₂) с получением транс-N-(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-4-гидрокси-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид (131 мг, 90%) в виде белой пены.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,10 (s, 1H), 7,63-7,55 (m, 2H), 7,53 (t, 1H), 7,30-7,23 (m, 1H), 6,98-6,91 (m, 2H), 6,82-6,75 (m, 1H), 4,40 (d, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,62-3,50 (m, 2H), 3,31-3,20 (m, 1H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,38-2,27 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,80-1,68 (m, 6H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,49-1,35 (m, 3H), 1,35-1,22 (m, 2H), 1,18-1,11 (m, 2H), 1,11-0,97 (m, 4H), 0,83-0,69 (m, 2H); ЖХМС: 559,9 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 27: транс-4-Гидрокси-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-N-(3-(тиазол-2-илэтинил)фенил)циклогексанкарбоксамид



Стадия 1: 5-Бром-2-((триметилсилил)этинил)тиазол н-Бутиллитий (2,5 M в гексанах, 4,50 мл) добавляли к раствору 2-((триметилсилил)этинил)тиазола (2,00 г, 11,03 ммоль) в THF (50 мл) при -78°C. Смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C. Бром (1,59 г, 9,93 ммоль) добавляли к смеси. Смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C, вливали в насыщенный вод. раствор NH₄Cl (100 мл) и затем экстрагировали добавлением EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и затем очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 600/1 - 300/1) с получением 5-бром-2-((триметилсилил)этинил)тиазола (1,80 г, 62% выход) в виде красного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,77 (s, 1H), 0,36 (s, 9H); ЖХМС: 260,0 [M+H]⁺.

Стадия 2: транс-4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-N-(3-((5-(триметилсилил)тиазол-2-ил)этинил)фенил)циклогексанкарбоксамид

К раствору промежуточного соединения 25 (900 мг, 1,33 ммоль), 5-бром-2-((триметилсилил)этинил)тиазола (693 мг, 2,66 ммоль), диоксан (12 мл) и H₂O (2 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (195 мг, 0,266 ммоль) и Na₂CO₃ (285,9 мг, 2,70 ммоль). Смесь дегазировали в 3 цикла вакуум/N₂, перемешивали в течение 2 ч при 80°C и затем давали охладиться до к.т. Реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и затем экстрагировали добавлением EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и затем очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюция петролейным эфиром/EtOAc = 30/1 - 10/1) с получением транс-4-((трет-

бутилдиметилсилил)окси)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-N-(3-((5-(триметилсилил)тиазол-2-ил)этинил)фенил)циклогексанкарбоксамида (230 мг, 24% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,86 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,97-6,95 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,60 (d, 2H), 3,55-3,51 (m, 1H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,08-2,03 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 6H), 1,67-1,58 (m, 4H), 1,44-1,37 (m, 3H), 1,21-1,17 (m, 2H), 1,07-1,03 (m, 2H), 0,83 (s, 9H), 0,38 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); ЖХМС: 729,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: транс-4-Гидрокси-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-N-(3-((5-(триметилсилил)тиазол-2-ил)этинил)фенил)циклогексанкарбоксамида

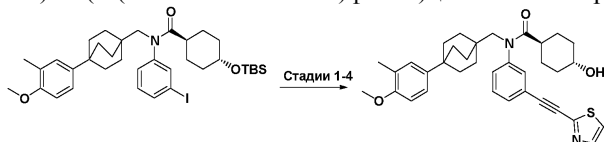
Водную хлористоводородную кислоту (1 М, 1 мл) добавляли к раствору транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-N-(3-((5-(триметилсилил)тиазол-2-ил)этинил)фенил)циклогексанкарбоксамида (230 мг, 0,315 ммоль) в CH_3OH (6 мл) при 0°C . Смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. и концентрировали в условиях пониженного давления. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором вод. раствором NaHCO_3 (10 мл) и затем экстрагировали добавлением CH_2Cl_2 (2×10 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением транс-4-гидрокси-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-N-(3-((5-(триметилсилил)тиазол-2-ил)этинил)фенил)циклогексанкарбоксамида (180 мг, неочищенное вещество) в виде желтого масла. ЖХМС: 615,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: транс-4-Гидрокси-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-N-(3-(тиазол-2-илэтинил)фенил)циклогексанкарбоксамида

Фторид калия (68,7 мг, 1,18 ммоль) добавляли к раствору транс-4-гидрокси-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-N-(3-((5-(триметилсилил)тиазол-2-ил)этинил)фенил)циклогексанкарбоксамида (180 мг, 0,293 ммоль) в CH_3CN (10 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при 70°C . Полученную смесь фильтровали через фильтровальную бумагу для удаления избытка фторида калия. Фильтрат концентрировали и затем очищали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ (вода (10мМ NH_4HCO_3)- MeCN) с получением транс-4-гидрокси-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-N-(3-(тиазол-2-илэтинил)фенил)циклогексанкарбоксамида (82,4 мг, 51% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,98 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,68-7,64 (m, 2H), 7,57 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,76 (d, 1H), 4,40 (d, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,53 (d, 2H), 3,27-3,25 (m, 1H), 2,33-2,28 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,96 (t, 1H), 1,71-1,59 (m, 8H), 1,42-1,26 (m, 5H), 1,03-1,00 (m, 2H), 0,77-0,74 (m, 2H); ЖХМС: 543,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 28: транс-4-Гидрокси-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(тиазол-2-илэтинил)фенил)циклогексанкарбоксамида



Стадия 1: транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-((триметилсилил)этинил)фенил)циклогексанкарбоксамида

Смесь Промежуточного соединения 21.03 (2,75 г, 3,92 ммоль), этинил(триметил)силана (384,9 мг, 3,92 ммоль), CuI (74,6 мг, 0,392 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (286,7 мг, 0,392 ммоль) и сухого Et_3N (30 мл) дегазировали в 3 цикла вакуум/ N_2 , перемешивали при 90°C в атмосфере N_2 в течение 2 ч и затем давали охладиться до к.т. Реакционную смесь вливали в 100 мл воды и экстрагировали добавлением EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и затем очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc = 95/5) с получением транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-((триметилсилил)этинил)фенил)циклогексанкарбоксамида (2,12 г, 81%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,43-7,39 (m, 1H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,07-7,02 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,73-3,39 (m, 3H), 2,23-2,17 (m, 4H), 1,84-1,79 (m, 2H), 1,76-1,63 (m, 10H), 1,50-1,43 (m, 6H), 1,09-0,99 (m, 2H), 0,93-0,82 (m, 9H), 0,29 (s, 9H), 0,02 (s, 6H); ЖХМС: 672,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: транс-4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-N-(3-этинилфенил)-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамида

Фторид аммония (688,8 мг, 18,60 ммоль) добавляли к раствору транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-((триметилсилил)этинил)фенил)циклогексанкарбоксамида (2,5 г, 3,72 ммоль) в CH_3OH (50 мл) при к.т. Реакционную смесь нагревали до 60°C , перемешивали в течение 3 ч и затем давали охладиться до к.т. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc = 95/5) с получением транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(3-этинилфенил)-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамида (1,6 г, 72%) в

виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,47-7,42 (m, 1H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,57-3,50 (m, 1H), 3,16 (s, 1H), 2,24-2,12 (m, 4H), 1,86-1,78 (m, 2H), 1,77-1,57 (m, 10H), 1,50-1,43 (m, 6H), 1,10-0,97 (m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,02 (s, 6H); ЖХМС: 600,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: транс-4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(тиазол-2-илэтинил)фенил)циклогексанкарбоксамид

Смесь транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(3-этинилфенил)-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамида (1,4 г, 2,33 ммоль), 2-бромтиазола (765,6 мг, 4,67 ммоль), CuI (44,4 мг, 0,233 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (163,8 мг, 0,233 ммоль) и сухого Et_3N (15 мл) дегазировали в 3 цикла вакуум/ N_2 , перемешивали при 90°C в атмосфере N_2 в течение 1 ч и затем давали охладиться до к.т. Реакционную смесь вливали в 90 мл воды и затем экстрагировали добавлением EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и затем очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc = 95/5) с получением транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(тиазол-2-илэтинил)фенил)циклогексанкарбоксамида (1,36 г) в виде желтого твердого вещества.

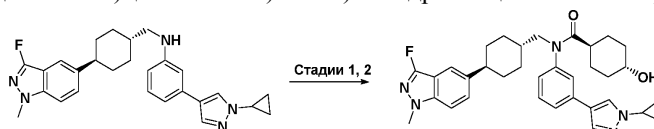
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,91 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,07-7,03 (m, 2H), 6,76-6,72 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,57-3,50 (m, 1H), 2,21-2,13 (m, 4H), 1,87-1,79 (m, 2H), 1,77-1,56 (m, 10H), 1,50-1,43 (m, 6H), 1,10-0,97 (m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

Стадия 4: транс-4-Гидрокси-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(тиазол-2-илэтинил)фенил)циклогексанкарбоксамид

Водную хлористоводородную кислоту (1 М, 3 мл, 3,0 ммоль) добавляли к раствору транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(тиазол-2-илэтинил)фенил)циклогексанкарбоксамида (1,36 г) в CH_3OH (10 мл) и THF (10 мл) при 0°C . Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 1 ч. Насыщенным раствором водн. раствором NaHCO_3 (40 мл) добавляли и смесь экстрагировали добавлением EtOAc (3×40 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и затем очищали методом хроматографии на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ =97/3). Неочищенное вещество далее очищали методом обращенно-фазовой преп. ВЭЖХ (вода (10 ммоль NH_4HCO_3)/ MeCN) с получением транс-4-гидрокси-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(тиазол-2-илэтинил)фенил)циклогексанкарбоксамида (47,3 мг, 13%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,98 (d, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58-7,50 (m, 2H), 7,05-6,97 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 4,45-4,41 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,65-3,45 (m, 2H), 3,30-3,21 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 4H), 1,75 (d, 2H), 1,70-1,55 (m, 8H), 1,45-1,32 (m, 8H), 0,90-0,70 (m, 2H); ЖХМС: 569,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 29: транс-N-(3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-((транс-4-(3-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)циклогексил)метил)-4-гидроксициклогексанкарбоксамид



Стадия 1: транс-4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-N-(3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-((транс-4-(3-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид

Промежуточное соединение 19 (75 мг/мл раствор в толуоле, 1,7 мл, 0,461 ммоль) добавляли к раствору Промежуточного соединения 14.25 (130 мг, 0,293 ммоль), пиридина (95 мкл, 1,17 ммоль) и толуола (2,5 мл) на H_2O бане при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, разбавляли EtOAc (20 мл), промывали (20 мл насыщенного раствора NaHCO_3 и затем 20 мл насыщенного солевого раствора), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (0-40% EtOAc в гексанах) с получением транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-((транс-4-(3-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамида (184 мг, 90%) в виде белой пены.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,34 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,77-3,70 (m, 1H), 3,68-3,42 (m, 3H), 2,61-2,52 (m, 1H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,84-1,75 (m, 4H), 1,75-1,68 (m, 2H), 1,68-1,59 (m, 2H), 1,54-1,33 (m, 5H), 1,14-1,03 (m, 4H), 1,02-0,92 (m, 2H), 0,90-0,72 (m, 11H), -0,03 (s, 6H); ЖХМС: 684,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: транс-N-(3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-((транс-4-(3-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)циклогексил)метил)-4-гидроксициклогексанкарбоксамид

Водную хлористоводородную кислоту (1 Н, 0,5 мл, 0,5 ммоль) добавляли к раствору транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-((транс-4-(3-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамида (180 мг, 0,263 ммоль), THF (1 мл) и CH_3OH (1 мл) при 0°C . Ледяную баню удаляли через 10 мин и реакционную смесь перемешивали в течение

ние 50 мин. Смесь разбавляли EtOAc (20 мл), промывали (2×20 мл насыщенного раствора NaHCO₃ и затем 20 мл насыщенного солевого раствора), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (0-5% CH₃OH в CH₂Cl₂) с получением транс-*N*-(3-(1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-*N*-((транс-4-(3-фтор-1-метил-1*H*-индазол-5-ил)циклогексил)метил)-4-гидроксициклогексанкарбоксамида (150 мг, 100%, 95% чистота) в виде белой пены.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,34 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,38 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,77-3,70 (m, 1H), 3,68-3,43 (m, 2H), 3,31-3,20 (m, 1H), 2,61-2,52 (m, 1H), 2,16-2,00 (m, 1H), 1,84-1,68 (m, 6H), 1,68-1,59 (m, 2H), 1,52-1,33 (m, 5H), 1,15-1,04 (m, 4H), 1,02-0,96 (m, 2H), 0,81-0,67 (m, 2H); ЖХМС: 570,4 [M+H]⁺.

Указанные ниже промежуточные соединения синтезировали из подходящего промежуточного вторичного амина и промежуточного соединения 19 в соответствии с методиками, описанными для промежуточного соединения 29.

Внутр.№	Структура	Наименование	[M+H] ⁺
29.01		транс- <i>N</i> -(3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексил)метил)-4-гидроксициклогексанкарбоксамид	542,4
29.02		транс- <i>N</i> -(3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-4-гидрокси- <i>N</i> -((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	543,5
29.03 ¹		транс- <i>N</i> -((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)- <i>N</i> -(3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-4-гидроксициклогексанкарбоксамид	554,5

29.04 ¹		транс-4-Гидрокси- <i>N</i> -(3-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	545,5
29.05 ¹		транс- <i>N</i> -((транс-4-(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)циклогексил)метил)- <i>N</i> -(3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-4-гидроксициклогексанкарбоксамид	563,5
29.06 ¹		транс- <i>N</i> -(3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-4-гидрокси- <i>N</i> -((транс-4-(6-метокси-5-метилпиридин-3-ил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	543,4
29.07 ¹		транс- <i>N</i> -(3-(1-(трет-бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-4-гидрокси- <i>N</i> -((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	559,5
29.08 ¹		транс- <i>N</i> -(3-(1-Циклобутил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-4-гидрокси- <i>N</i> -((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	557,5

29.09 ^{1,2}		транс-4-Гидрокси- <i>N</i> -(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)- <i>N</i> -((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	546,5
29.10 ¹		транс- <i>N</i> -((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)-4-гидрокси- <i>N</i> -(3-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид	556,5
29.11		транс- <i>N</i> -(3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-4-гидрокси- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	542,5
29.12		транс-4-Гидрокси- <i>N</i> -(3-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	544,4
29.13 ¹		транс- <i>N</i> -(3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-4-гидрокси- <i>N</i> -((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид	568,4
29.14		транс- <i>N</i> -(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(3-фтор-1-метил-1 <i>H</i> -индазол-5-ил)циклогексил)метил)-4-гидроксициклогексанкарбоксамид	587,9

29.15		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексил)метил)-4-гидроксициклогексанкарбоксамид	559,4
29.16 ¹		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-4-гидрокси- <i>N</i> -((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид	585,4
29.17 ^{1,2}		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-4-гидрокси- <i>N</i> -((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	560,3
29.18 ^{1,2}		транс- <i>N</i> -(4-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)-4-гидрокси- <i>N</i> -((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	561,4
29.19 ¹		транс- <i>N</i> -((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)- <i>N</i> -(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-4-гидроксициклогексанкарбоксамид	571,3
29.20 ¹		транс-4-Гидрокси- <i>N</i> -(3-(2-изопропилтиазол-5-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	562,4
29.21 ^{1,3}		(1г,4г)-4-Гидрокси- <i>N</i> -(3-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-метилциклогексанкарбоксамид	558,3
29.22 ⁴		(1s,4s)-4-Гидрокси- <i>N</i> -(3-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-метилциклогексанкарбоксамид	558,3

Альтернативные условия:

Стадия 1: Растворитель представлял собой CH₂Cl₂;

²Основание представляло собой Et₃N; Стадия 2:

³3 М HCl, THF, MeOH, 45°C, в течение ночи.

⁴Выделено в ходе очистки промежуточного соединения 29.21.

Промежуточное соединение 30: (M1125, 050-102/106)

транс-*N*-(4-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидрокси-*N*-((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид



Стадия 1: транс-4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-N-(4-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-N-((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид

Промежуточное соединение 19 (1,6 мл, 0,42 ммоль, 73 мг/мл в толуоле) добавляли к смеси промежуточного соединения 14,29 (87 мг, 0,21 ммоль), DMAP (26 мг, 0,21 ммоль) и пиридина (1,5 мл) при к.т. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 75 мин, давали охладиться до к.т. и затем разбавляли EtOAc (20 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (20 мл), промывали водой (20 мл), промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали и затем очищали методом хроматографии на силикагеле (30-60% EtOAc в гексанах) с получением транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(4-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-N-((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид (114 мг, 82% выход) в виде беловатой пены. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,57 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 3,81-3,72 (m, 4H), 3,67 (d, 2H), 3,57-3,47 (m, 1H), 2,51-2,42 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,25-2,11 (m, 1H), 1,84-1,69 (m, 8H), 1,50-1,26 (m, 5H), 1,12-0,84 (m, 8H), 0,80 (s, 9H), -0,02 (s, 6H); ЖХМС: 658,6 [M+H]⁺.

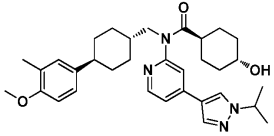
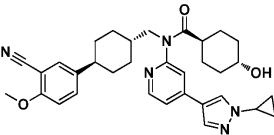
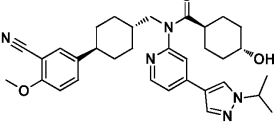
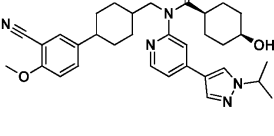
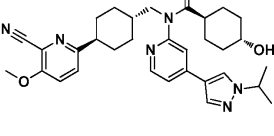
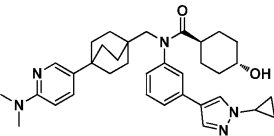
Стадия 2: транс-N-(4-(1-Циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидрокси-N-((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид

Раствор транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(4-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-N-((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид (107 мг, 0,16 ммоль) в THF (1 мл) и CH₃OH (1 мл) охлаждали на бане лед/вода. Водную хлористоводородную кислоту (1 N, 0,22 мл, 0,22 ммоль) добавляли при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т., перемешивали в течение 20 мин и затем разбавляли охлажденным насыщенным раствором NaHCO₃ (20 мл) и EtOAc (20 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (20 мл), промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали и затем очищали методом хроматографии на силикагеле (0-7% метанол в дихлорметане) с получением транс-N-(4-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидрокси-N-((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид (79 мг, 89% выход) в виде белой пены.

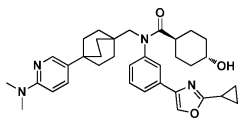
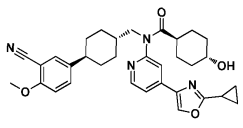
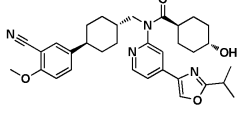
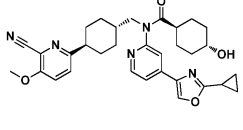
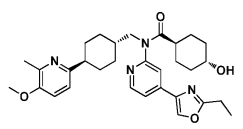
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,57 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 3,81-3,72 (m, 4H), 3,67 (d, 2H), 3,31-3,22 (m, 1H), 2,51-2,42 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,19-2,09 (m, 1H), 1,83-1,67 (m, 8H), 1,48-1,26 (m, 5H), 1,12-0,94 (m, 6H), 0,88-0,75 (m, 2H); ЖХМС: 544,5 [M+H]⁺.

Указанные ниже промежуточные соединения синтезировали из подходящего промежуточного вторичного амина и промежуточного соединения 19 в соответствии с методиками, описанными для промежуточного соединения 30.

Внутр. №	Структура	Наименование	[M+H] ⁺
30.01		транс-N-(4-(1-Циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-6-метилпиридин-2-ил)-4-гидрокси-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	557,7

30.02		транс-4-Гидрокси- <i>N</i> -(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	545,5
30.03 ¹		транс- <i>N</i> -((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)- <i>N</i> -(4-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидроксициклогексанкарбоксамид	554,4
30.04 ¹		транс- <i>N</i> -((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)-4-гидрокси- <i>N</i> -(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид	556,4
30.05 ¹		цис- <i>N</i> -((4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)-4-гидрокси- <i>N</i> -(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид	556,4
30.06 ¹		транс- <i>N</i> -((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)-4-гидрокси- <i>N</i> -(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид	557,4
30.07 ^{1,2}		транс- <i>N</i> -(3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)- <i>N</i> -((4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4-гидроксициклогексанкарбоксамид	568,5

30.08 ¹		транс- <i>N</i> -((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)- <i>N</i> -(4-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидроксициклогексанкарбоксамид	555,5
30.09		транс- <i>N</i> -((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)- <i>N</i> -(4-(2-циклопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)-4-гидроксициклогексанкарбоксамид	571,4
30.10 ¹		транс- <i>N</i> -((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)- <i>N</i> -(4-(2-циклопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)-4-гидроксициклогексанкарбоксамид	572,4
30.11		транс-4-Гидрокси- <i>N</i> -(4-(2-изопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	562,5
30.12 ¹		транс-4-Гидрокси- <i>N</i> -(4-(2-изопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)- <i>N</i> -((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	563,4
30.13		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)- <i>N</i> -((4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4-гидроксициклогексанкарбоксамид	585,5

30.14 ²		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)- <i>N</i> -((4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)пиридин[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4-гидроксициклогексанкарбоксамид	569,5
30.15 ¹		транс- <i>N</i> -((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)- <i>N</i> -(4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидроксициклогексанкарбоксамид	555,5
30.16		транс- <i>N</i> -((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)- <i>N</i> -(4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидроксициклогексанкарбоксамид	557,4
30.17		транс- <i>N</i> -((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)- <i>N</i> -(4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидроксициклогексанкарбоксамид	556,4
30.18 ³		транс- <i>N</i> -(4-(2-Этилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидрокси- <i>N</i> -((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	533,4

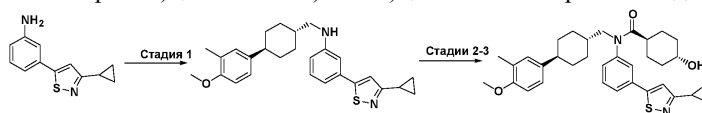
Альтернативные условия:

Стадия 1: ¹Требуется дополнительный хлорангидрид, всего 2,5-3,5 экв.;

²Нагревали при 50°C;

³DMAP, Et₃N, толуол, 80°C, 20 мин.

Промежуточное соединение 31: транс-*N*-(3-(3-Циклопропилизотиазол-5-ил)фенил)-4-гидрокси-*N*-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид



Стадия 1: 3-(3-Циклопропилизотиазол-5-ил)-*N*-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)анилин

Смесь промежуточного соединения 9 (140 мг, 0,647 ммоль), промежуточного соединения 3 (165 мг, 0,712 ммоль), AcOH (117 мг, 1,94 ммоль) и CH₃OH (10 мл) дегазировали циклами вакуум/N₂ (3×) и перемешивали при к.т. в течение 2 ч. NaBH₃CN (81 мг, 1,29 ммоль) добавляли к смеси и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Раствор концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 5/1) с получением 3-(3-циклопропилизотиазол-5-ил)-*N*-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)анилина (200 мг, 71%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,22 (t, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,00-7,05(m, 2H), 6,86-6,93 (m, 1H), 6,77 (d, 2H), 6,65-6,67 (m, 1H), 3,86-3,93 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,06 (d, 2H), 2,35-2,52 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,13-2,20 (m, 1H), 1,89-2,03 (m, 4H), 1,61-1,75 (m, 1H), 1,43-1,53 (m, 2H), 1,17-1,25 (m, 2H), 0,98-1,08 (m, 4H); ЖХМС: 433,2 [M+H]⁺.

Стадия 2: транс-4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-*N*-(3-(3-циклопропилизотиазол-5-ил)фенил)-*N*-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид

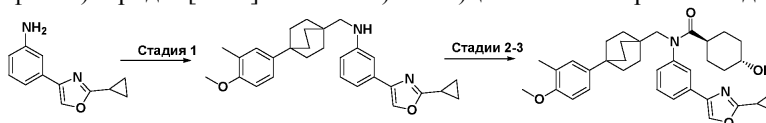
Пиридин (110 мг, 1,39 ммоль) добавляли к раствору 3-(3-циклопропилизотиазол-5-ил)-*N*-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)анилина (200 мг, 0,462 ммоль) и CH₂Cl₂ (10,0 мл) при к.т. Раствор перемешивали при к.т. в течение 30 мин и добавляли промежуточное соединение 19 (384 мг, 1,39 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 5/1) с получением транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-*N*-(3-(3-циклопропилизотиазол-5-ил)фенил)-*N*-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид (250 мг, 80%) в виде бесцветного масла. ЖХМС: 673,5 [M+H]⁺.

Стадия 3: транс-N-(3-(3-Циклопропилизотиазол-5-ил)фенил)-4-гидрокси-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамида

Водную хлористоводородную кислоту (2 М, 450 мкл, 0,9 ммоль) медленно добавляли к раствору транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(3-(3-циклопропилизотиазол-5-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамида (250 мг, 0,371 ммоль) и CH_3OH (10 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч, концентрировали и затем очищали методом ОФ-ВЭЖХ (H_2O (10 мМ NH_4HCO_3)/ CH_3CN) с получением транс-N-(3-(3-циклопропилизотиазол-5-ил)фенил)-4-гидрокси-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамида (112 мг, 54%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,67-7,71 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,91-6,97 (m, 2H), 6,75-6,81 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,53-3,64 (m, 2H), 3,20-3,29 (m, 1H), 2,33 (t, 1H), 2,17-2,25 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,01-2,07 (m, 1H), 1,62-1,81 (m, 8H), 1,23-1,48 (m, 5H), 0,92-1,11 (m, 6H), 0,69-0,84 (m, 2H); ЖХМС: 559,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 32: транс-N-(3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)-4-гидрокси-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)пиридин[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамида



Стадия 1: 3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)пиридин[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилин

Триацетоксиборгидрид натрия (496 мг, 2,34 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 5 (302 мг, 1,17 ммоль), промежуточного соединения 8,01 (236 мг, 1,18 ммоль) и DCE (6 мл) при 0°C. Ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли EtOAc (50 мл), промывали (2×50 мл насыщенного раствора NaHCO_3 и затем 50 мл насыщенного солевого раствора), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc = 20:1 - 5:1) с получением 3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)пиридин[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина (471 мг, 90%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,71 (s, 1H), 7,14-7,21 (m, 1H), 7,08-7,14 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,52-6,59 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (br s, 1H), 2,95-2,96 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,11-2,16 (m, 1H), 1,80-1,91 (m, 6H), 1,58-1,68 (m, 6H), 1,00-1,20 (m, 4H); ЖХМС: 443,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)фенил)-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)пиридин[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамида

Промежуточное соединение 19 (20 мл, 2,79 ммоль, 4,3 мас.% раствор в толуоле) добавляли к раствору 3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)пиридин[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина (471 мг, 1,06 ммоль), пиридина (337 мг, 4,26 ммоль) и толуола (8 мл) при 0°C. Ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали (100 мл насыщенного солевого раствора), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc = 20/1 - 5/1) с получением транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)фенил)-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)пиридин[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамида (533 мг, 74%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,50 (s, 1H), 7,63-7,69 (m, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,95-7,02 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,42-3,61 (m, 3H), 2,10-2,18 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,67-1,85 (m, 4H), 1,55-1,63 (m, 7H), 1,29-1,46 (m, 9H), 0,93-1,10 (m, 4H), 0,76 (s, 9H), -0,05 (s, 6H); ЖХМС: 683,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: транс-N-(3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)-4-гидрокси-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)пиридин[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамида

Водную хлористоводородную кислоту (1 N, 1,2 мл, 1,2 ммоль) медленно добавляли к раствору транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)фенил)-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)пиридин[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамида (533 мг, 0,780 ммоль), THF (4 мл) и CH_3OH (4 мл) при 0°C. Ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали (100 мл насыщенного солевого раствора), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc = 10/1 - 2/1 и затем $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ = 10/1) с получением транс-N-(3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)фенил)-4-гидрокси-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)пиридин[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамида (364 мг, 82%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,53 (s, 1H), 7,73-7,76 (m, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,95-7,07 (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 3,52-3,70 (m, 5H), 3,19-3,30 (m, 1H), 2,11-2,22 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,71-1,75

(m, 2H), 1,54-1,67 (m, 8H), 1,32-1,47 (m, 8H), 0,96-1,11 (m, 4H), 0,68-0,82 (m, 2H); ЖХМС: 569,3 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения синтезировали из подходящего аминного и альдегидного промежуточных соединений в соответствии с методиками, описанными для промежуточного соединения 32.

Внутр.№	Структура	Наименование	[M+H] ⁺
32.01 ²		транс- <i>N</i> -(3-(3-Циклопропилизотиазол-5-ил)фенил)-4-гидрокси- <i>N</i> -((4-(4-метокси-3-метилфенил)пиридин[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид	585,4
32.02 ²		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)-4-гидрокси- <i>N</i> -(транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	543,3
32.03 ²		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексил)метил)-4-гидроксициклогексанкарбоксамид	543,5
32.04		транс-4-Гидрокси- <i>N</i> -(3-(2-изопропилоксазол-4-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	545,4
32.05 ²		транс-4-Гидрокси- <i>N</i> -(3-(2-изопропилоксазол-4-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	546,5

32.06 ²		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)-4-гидрокси- <i>N</i> -((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)циклогексан карбоксамид	544,4
32.07		транс- <i>N</i> -(4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидрокси- <i>N</i> -(((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексан карбоксамид	544,4
32.08 ⁴		транс- <i>N</i> -(4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидрокси- <i>N</i> -(((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)циклогексан карбоксамид	545,9
32.09 ^{1,4,6}		цис- <i>N</i> -(4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидрокси- <i>N</i> -(((4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)циклогексан карбоксамид	545,3
32.10 ²		транс- <i>N</i> -((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)- <i>N</i> -(3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)фенил)-4-гидроксициклогексан карбоксамид	554,5
32.11 ²		транс- <i>N</i> -((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)- <i>N</i> -(3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)фенил)-4-гидроксициклогексан карбоксамид	555,5
32.12 ⁵		транс- <i>N</i> -(3-(6-(Диметиламино)пиридин-3-ил)фенил)-4-гидрокси- <i>N</i> -(((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)циклогексан карбоксамид	557,5
32.13 ^{2,3}		транс-4-Гидрокси- <i>N</i> -(4-(2-изопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)- <i>N</i> -(((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)циклогексан карбоксамид	547,4
32.14 ²		транс- <i>N</i> -((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)-4-гидрокси- <i>N</i> -(3-(2-изопропилоксазол-4-ил)фенил)циклогексан карбоксамид	557,5

Альтернативные условия: Стадия 1: ¹Растворитель представлял собой CH₂Cl₂;

Стадия 2: ²Растворитель представлял собой CH₂Cl₂;

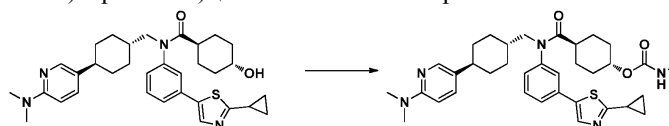
³Основание представляло собой Et₃N;

⁴DMAP, Et₃N, толуол, 80°C;

⁵транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексанкарбоновая кислота, 1-пропилфосфоновая кислота, циклический ангидрид (50 мас.% в CH₂Cl₂), пиридин, к.т., 200 мин.

⁶Синтезировано из изомерной смеси промежуточного соединения 3.02.

Соединение 1: транс-4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат



Смесь промежуточного соединения 29.15 (101 мг, 0,181 ммоль), CDI (59 мг, 0,364 ммоль) и CH_3CN (2 мл) нагревали при 80°C в течение 130 мин, охлаждали до к.т. и концентрировали. Метиламин (40% в CH_3OH , 1,5 мл) добавляли к реакционной смеси.

Смесь перемешивали в течение 15 мин, разбавляли EtOAc (20 мл), промывали (20 мл H_2O и затем 20 мл насыщенного солевого раствора), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (60-100% EtOAc в гексанах) с получением транс-4-((3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамата (103 мг, 93%) в виде белой пены.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,00 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,30-7,27 (m, 3H), 7,15-7,09 (m, 1H), 6,47 (d, 1H), 4,65-4,51 (m, 1H), 4,49-4,37 (m, 1H), 3,61 (d, 2H), 3,03 (s, 6H), 2,75 (d, 3H), 2,41-2,30 (m, 2H), 2,20-2,07 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,91-1,69 (m, 8H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,39-1,28 (m, 2H), 1,23-1,10 (m, 5H), 1,11-0,96 (m, 2H); ЖХМС: 616,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Указанные ниже соединения синтезировали из подходящего промежуточного соединения и подходящего амина в соответствии с методикой, описанной для соединения 1.

Соед.	Структура	Наименование	$[\text{M}+\text{H}]^+$
1.01		транс-4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	616,5
1.02		4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-транс-метилкарбамат	642,4
1.03		транс-4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(3-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	644,3
1.04		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1H-пирозол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	599,5

1.05		4-((3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-транс-метилкарбамат	625,6
1.06 ¹		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилкарбамат	585,5
1.07 ³		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбонат	600,1
1.08 ²		4-((3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-транс-карбамат	611,4
1.09		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(3-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	627,6
1.10		транс-4-((3-(1-Изопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	602,4

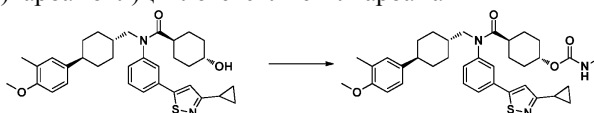
Альтернативные условия:

¹40% аммиак в CH₃OH;

²0,4 М аммиак в THF, затем 40% аммиак в CH₃OH;

³Выделено в ходе очистки соединения 1.06.

Соединение 2: транс-4-((3-(3-Циклопропилизотиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат



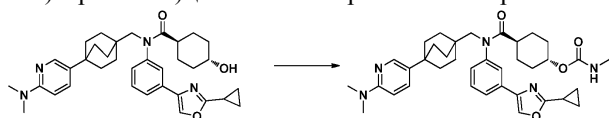
CDI (44,1 мг, 0,272 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 31 (101,3 мг, 0,181 ммоль) в CH₃CN (5 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи, давали охладиться до к.т. и затем концентрировали с получением бесцветного масла. Это масло растворяли в CH₂Cl₂ (3 мл). Метиламин (2М в THF, 1,10 мл) добавляли к раствору и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ [вода (10 mM NH₄HCO₃)-CH₃CN] с получением транс-4-((3-(3-циклопропилизотиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамата (70 мг, 63% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,61-7,55 (m, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,99-6,93 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 4,57 (br s, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,64 (d, 2H), 2,74 (d, 3H), 2,39 (t, 1H), 2,24-2,17 (m, 4H), 2,16-2,09 (m, 1H), 1,97-2,02 (m, 2H), 1,88 (d, 2H), 1,83-1,70 (m, 6H), 1,60-1,58 (m, 1H), 1,42-1,29 (m, 2H), 1,27-1,12 (m, 2H), 1,10-0,95 (m, 6H); ЖХМС: 616,3 [M+H]⁺.

Указанные ниже соединения синтезировали из подходящего промежуточного соединения и подходящего амина в соответствии с методикой, описанной для соединения 2.

Соед.	Структура	Наименование	[M+H] ⁺
2.01		транс-4-(((транс-4-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	606,3
2.02		транс-4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	617,4
2.03		4-(((4-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-транс-метилкарбамат	643,5
2.04		транс-4-(((транс-4-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)(3-(тиазол-2-ил)фенил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	600,2
2.05		4-(((4-(4-Метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(3-(тиазол-2-ил)фенил)карбамоил)циклогексил-транс-метилкарбамат	626,3
2.06		транс-4-(((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	600,3
2.07		4-(((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-транс-метилкарбамат	626,5
2.08		4-(((3-(3-Циклопропилизотиазол-5-ил)фенил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-транс-метилкарбамат	642,3

Соединение 3: 4-((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-транс-метилкарбамат



Смесь Промежуточного соединения 30.14 (81 мг, 0,14 ммоль), CDI (46 мг, 0,29 ммоль) и CH₃CN (1,5 мл) нагревали при 80°C в течение 2 ч, давали охладиться до к.т. и затем концентрировали. Остаток растворяли в CH₂Cl₂ (3 мл). Часть этого раствора (1,5 мл, 0,071 ммоль) концентрировали и затем разбавляли метиламином (40% в CH₃OH, 1,5 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, разбавляли EtOAc (20 мл), промывали (20 мл H₂O и затем 20 мл насыщенного солевого раствора), сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали и затем очищали методом хроматографии на силикагеле (0-5% CH₃OH в CH₂Cl₂) с получением 4-((3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-транс-метилкарбамата (39 мг, 89%) в виде белой пены.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,53 (s, 1H), 7,96-7,94 (m, 1H), 7,74-7,67 (m, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,52 (d, 1H), 4,39-4,28 (m, 1H), 3,78-3,44 (m, 2H), 2,94 (s, 6H), 2,27-2,12 (m, 2H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,74-1,58 (m, 8H), 1,53-1,32 (m, 8H), 1,11-1,02 (m, 2H), 1,02-0,97 (m, 2H),

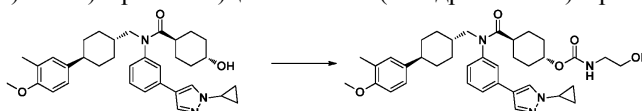
0,97-0,82 (m, 2H), NHCH_3 с DMSO; ЖХМС: 626,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Указанные ниже соединения синтезировали из подходящего промежуточного соединения и подходящего амина в соответствии с методикой, описанной для соединения 3.

Соед.	Структура	Наименование	$[\text{M}+\text{H}]^+$
3.01 ¹		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилэтилкарбамат	613,5
3.02		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	600,4
3.03		4-((3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-транс-метилкарбамат	625,6
3.04		транс-4-((4-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	600,5
3.05		транс-4-((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	600,4

¹2 М этиламин в THF.

Соединение 4: транс-4-((3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат

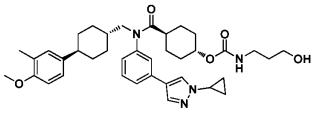
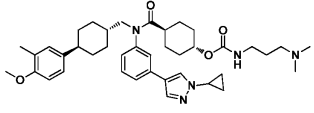
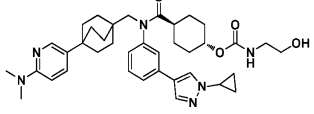
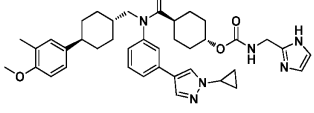
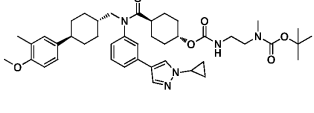


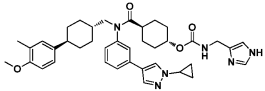
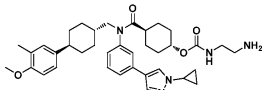
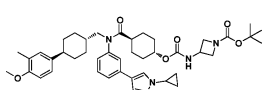
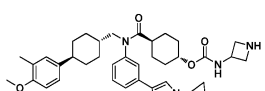
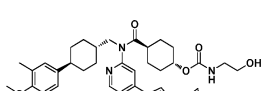
Смесь промежуточного соединения 29.11 (130 мг, 0,240 ммоль), CDI (59 мг, 0,364 ммоль) и CH_3CN (2 мл) нагревали при 80°C в течение 2 ч, давали охладиться до к.т. и концентрировали. Остаток растворяли в CH_2Cl_2 (2 мл). Этанолламин (149 мг, 2,44 ммоль) добавляли к реакционной смеси и смесь перемешивали в течение 40 мин, разбавляли EtOAc (20 мл), промывали (20 мл H_2O и затем 20 мл насыщенного солевого раствора), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (0-5% CH_3OH в CH_2Cl_2) с получением транс-4-((3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамата (131 мг, 87%) в виде белой пены.

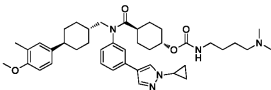
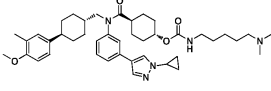
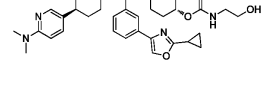
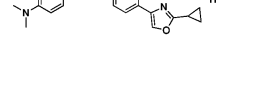
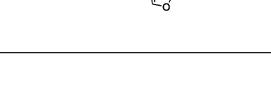
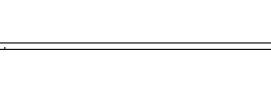
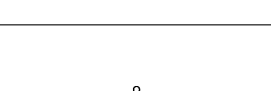
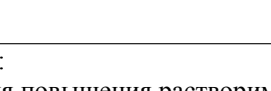
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,34 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,98-6,92 (m, 2H), 6,85 (t, 0,87H), 6,80-6,45 (m, 1H), 6,60-6,45 (m, 0,13H), 4,55 (t, 1H), 4,40-4,26 (m, 1H), 3,80-3,69 (m, 4H), 3,66-3,40 (m, 2H), 3,35-3,25 (m, 2H), 3,03-2,82 (m, 2H), 2,38-2,27 (m, 1H), 2,18-2,03 (m, 4H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 6H), 1,56-1,38 (m, 3H), 1,35-1,21 (m, 2H), 1,12-0,95 (m, 6H), 0,95-0,82 (m, 2H); ЖХМС: 629,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Указанные ниже соединения синтезировали из подходящего промежуточного соединения и подходящего амина в соответствии с методикой, описанной для соединения 4.

Соед.	Структура	Наименование	[M+H] ⁺
4.01		транс-4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат	646,4
4.02		4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)-транс-карбамат	672,5
4.03		4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)-транс-карбамат	672,6
4.04		4-((3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)-транс-карбамат	655,7
4.05		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексизопропилкарбамат	627,6
4.06		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-метоксиазетидин-1-карбоксилат	655,4
4.07		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилморфолин-4-карбоксилат	655,5
4.08		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилциклопропилкарбамат	625,6
4.09		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-(диметиламино)этил)карбамат	656,5

4.10		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(3-гидроксипропил)карбамат	643,7
4.11		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(3-(диметиламино)пропил)карбамат	670,5
4.12		4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксизтил)-транс-карбамат	655,5
4.13		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-((1 <i>H</i> -имидазол-2-ил)метил)карбамат	665,6
4.14		трет-бутил-(2-(((транс-4-((3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)окси)карбонил)амино)этил)(метил)карбамат	742,9

4.15 ¹		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-((1 <i>H</i> -имидазол-4-ил)метил)карбамат	665,7
4.16		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-аминоэтил)карбамат	628,4
4.17		трет-бутил-3-(((транс-4-((3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)окси)карбонил)амино)азетидин-1-карбоксилат	740,6
4.18 ⁴		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-азетидин-3-илкарбамат	640,5
4.19		транс-4-((4-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат	630,5

4.20		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(4-(диметиламино)бутил)карбамат	684,6
4.21		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(5-(диметиламино)пентил)карбамат	698,7
4.22		транс-4-((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат	630,4
4.23		4-((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-транс-(2-гидроксиэтил)карбамат	656,5
4.24		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат	632,6
4.25 ²		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	641,2
4.26 ²		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	642,4
4.27 ²		транс-4-((4-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	642,5
4.28 ³		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-((метилтио)метил)азетидин-1-карбоксилат	685,7

Получение карбамата:

¹CH₃OH добавляли для повышения растворимости;

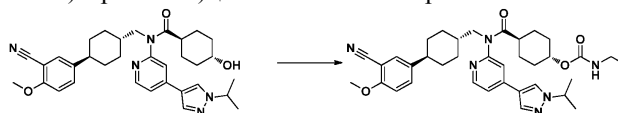
²iPriNEt добавляли, поскольку амин представлял собой HCl соль;

³Et₃N добавляли, поскольку амин представлял собой HCl соль.

⁴В результате снятия защитной группы с соединения 4,17 (20% TFA в CH₂Cl₂).

Соединение 5: транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-

1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексилэтилкарбамат



Смесь промежуточного соединения 30.04 (520 мг, 0,936 ммоль), CDI (232 мг, 1,44 ммоль) и CH_3CN (13 мл) нагревали при 80°C в течение 165 мин. Дополнительное количество CDI (16 мг, 0,099 ммоль) добавляли к смеси и реакционную смесь нагревали в течение 30 мин и затем давали охладиться до к.т. Часть этого раствора (1 мл, 0,072 ммоль) добавляли к этиламину (2М в THF, 1 мл, 2,0 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, разбавляли EtOAc (15 мл), промывали (15 мл H_2O и затем 15 мл насыщенного солевого раствора), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (0-5% CH_3OH в CH_2Cl_2) с получением транс-4-(((транс-4-(3-циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексилэтилкарбамата (41 мг, 91%) в виде белой пены.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,55 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,92 (t, 0,87H), 6,70-6,55 (m, 0,13H), 4,52 (sept, 1H), 4,41-4,27 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,68 (d, 2H), 3,00-2,82 (m, 2H), 2,47-2,36 (m, 1H), 2,30-2,14 (m, 1H), 1,91-1,65 (m, 8H), 1,55-1,37 (m, 9H), 1,36-1,22 (m, 2H), 1,08-0,85 (m, 7H); ЖХМС: 627,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Указанные ниже соединения синтезировали с использованием подходящего промежуточного соединения и подходящего амина в соответствии с методикой, описанной для соединения 5.

Соед.	Структура	Наименование	$[\text{M}+\text{H}]^+$
5.01 ³		транс-4-(((4-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)метилкарбамат	617,5
5.02 ³		транс-4-(((4-(2-Изопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)метилкарбамат	619,5
5.03 ³		транс-4-(((4-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)метилкарбамат	618,5

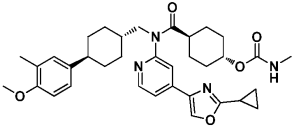
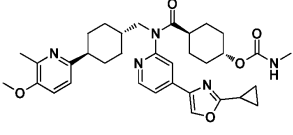
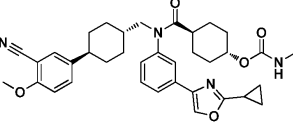
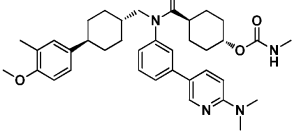
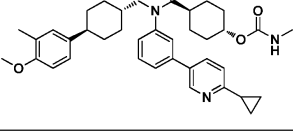
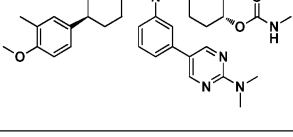
5.04 ²		транс-4-((4-(2-Изопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	620,5
5.05 ²		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(2-циклопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	628,4
5.06 ²		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	628,5
5.07 ²		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(4-(2-циклопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	629,6
5.08 ³		транс-4-((3-(2-Изопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	619,5
5.09 ^{1,3}		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	599,5

5.10 ³		транс-4-((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	601,6
5.11 ³		транс-4-(((транс-4-(5-Хлор-6-метоксипиридин-3-ил)циклогексил)метил)(3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	620,4
5.12 ³		транс-4-((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	602,5
5.13 ³		транс-4-((4-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	601,5
5.14 ³		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	610,5
5.15 ³		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	612,3

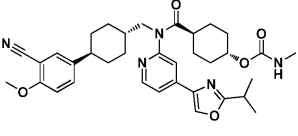
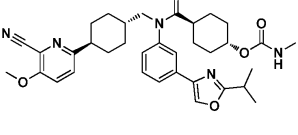
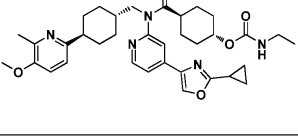
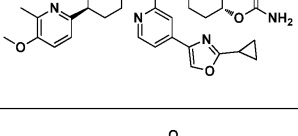
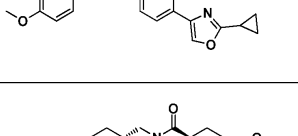
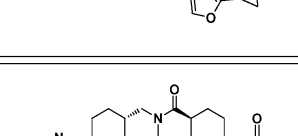
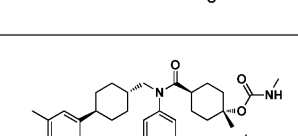
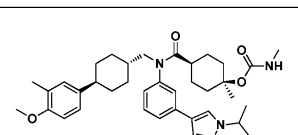
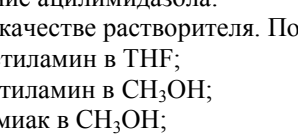
5.16 ³		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(6-метокси-5-метилпиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	600,5
5.17 ³		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	611,5
5.18 ³		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	613,5
5.19 ²		цис-4-(((4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	613,7
5.20 ²		транс-4-((3-(1-(трет-бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	616,6
5.21 ²		транс-4-((3-(1-Циклобутил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	614,5

5.22 ²		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилдиметилкарбамат	613,5
5.23 ²		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	611,5
5.24 ²		транс-4-(((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	603,5
5.25		транс-4-(((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилэтилкарбамат	617,6
5.26 ²		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	614,5

5.27 ²		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(4-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	612,5
5.28 ²		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(3-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	613,6
5.29 ⁵		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексилэтилкарбамат	628,5
5.30 ³		транс-4-((3-(2-Изопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	602,5
5.31 ³		транс-4-((3-(2-Изопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	603,3
5.32 ³		транс-4-((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	601,5

5.33 ³		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	601,5
5.34 ³		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	602,5
5.35 ³		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	611,5
5.36 ²		транс-4-((3-(6-(Диметиламино)пиридин-3-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	613,6
5.37 ²		транс-4-((3-(6-Циклопропилпиридин-3-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	610,5
5.38 ²		транс-4-((3-(2-(Диметиламино)пиримидин-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	614,6

5.39 ²		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	612,5
5.40 ²		транс-4-((6-(Диметиламино)-[3,4'-бипиридин]-2'-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	614,5
5.41 ²		транс-4-((3-(6-(Диметиламино)пиридин-3-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	614,5
5.42 ²		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	612,7
5.43 ²		транс-4-((4-(2-Изопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	604,5
5.44 ²		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	613,5

5.45 ²		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(2-изопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	614,5
5.46 ²		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(3-(2-изопропилоксазол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	614,4
5.47		транс-4-(((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилэтилкарбамат	616,5
5.48 ⁴		транс-4-(((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилкарбамат	588,4
5.49 ⁶		транс-4-(((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбонат	603,4
5.50 ²		транс-4-(((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(6-метокси-5-метилпиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	602,4
5.51 ²		транс-4-(((4-(2-Этилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат	590,5
5.52 ²		транс-4-((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)-1-метилциклогексилметилкарбамат	615,4
5.53 ²		цис-4-((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)-1-метилциклогексилметилкарбамат	615,5

Получение ацилимидазола:

¹DMF в качестве растворителя. Получение карбамата:

² 2 М метиламин в THF;

³40% метиламин в CH₃OH;

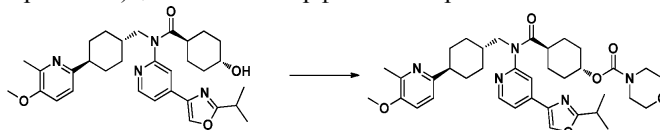
⁴7 М аммиак в CH₃OH;

⁵Перемешивали при к.т. в течение 4 ч, нагревали при 80°C в течение 1 ч и затем перемешивали при к.т. в течение 1 ч.

⁶Выделено в ходе очистки соединения 5.48.

Соединение 6:

транс-4-((4-(2-Изопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилморфолин-4-карбоксилат



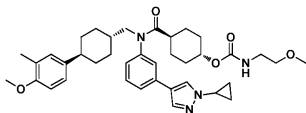
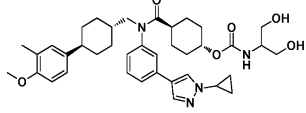
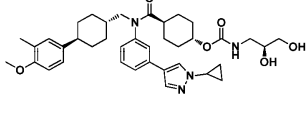
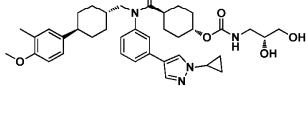
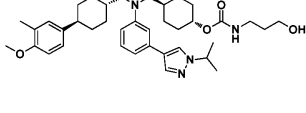
Промежуточное соединение 32.13 (98 мг, 0,18 ммоль) и CDI (45 мг, 0,28 ммоль) растворяли в CH_3CN (2 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 15,5 ч. Дополнительное количество CDI (11 мг, 0,068 ммоль) добавляли при к.т. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч и затем давали охладиться до к.т. Часть реакционной смеси (1 мл, 0,090 ммоль) добавляли к морфолину (80 мкл, 0,915 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 72 ч и затем разбавляли EtOAc (20 мл). Органические фазы промывали водой (20 мл), промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и затем очищали методом хроматографии на силикагеле (0-5% CH_3OH в CH_2Cl_2) с получением транс-4-((4-(2-изопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилморфолин-4-карбоксилата (52 мг, 88% выход) в виде беловатой пены.

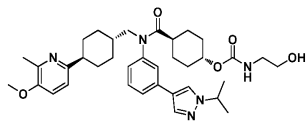
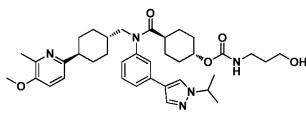
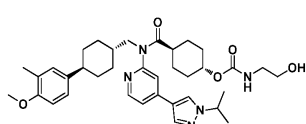
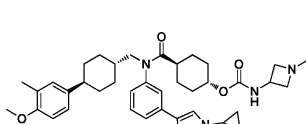
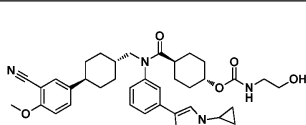
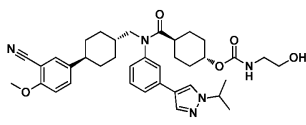
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,85 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 4,48-4,38 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,73-3,65 (m, 2H), 3,58-3,42 (m, 4H), 3,30-3,22 (m, 4H), 3,22-3,12 (m, 1H), 2,50-2,42 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,28-2,20 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 6H), 1,58-1,42 (m, 3H), 1,41-1,26 (m, 8H), 1,12-0,96 (m, 4H); ЖХМС: 660,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

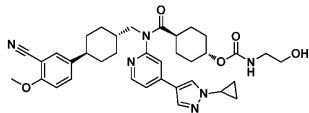
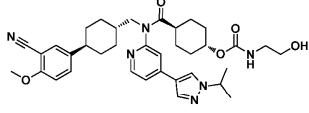
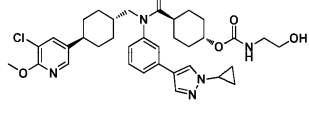
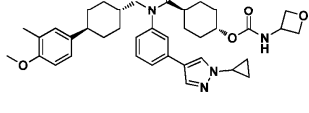
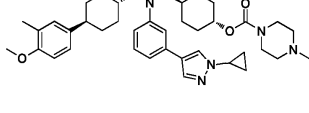
Указанные ниже соединения синтезировали из подходящего промежуточного соединения и подходящего амина в соответствии с методикой, описанной для соединения 6.

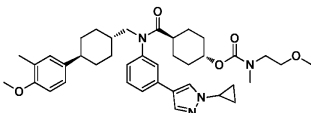
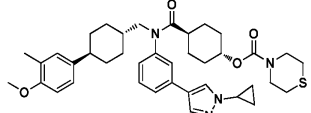
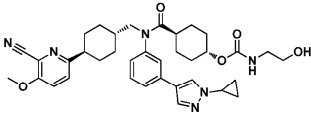
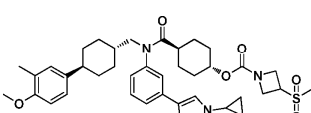
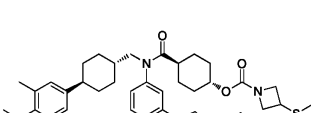
Соед.	Структура	Наименование	$[\text{M}+\text{H}]^+$
6.01 ¹		4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)-транс-карбамат	646,5
6.02		транс-4-((4-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат	647,5
6.03		транс-4-((4-(2-Изопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат	649,6

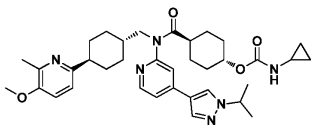
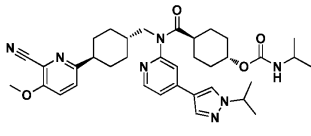
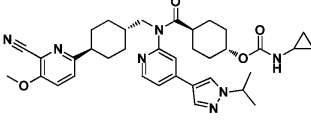
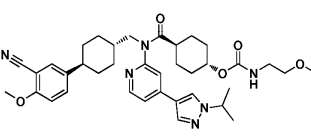
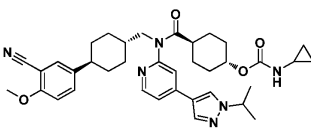
6.04		транс-4-((3-(2-Изопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат	649,6
6.05		транс-4-((3-(2-Изопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(3-гидроксипропил)карбамат	663,5
6.06		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат	658,6
6.07		транс-4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат	647,5
6.08 ¹		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат	629,5
6.09		транс-4-((3-(1-Изопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат	631,5

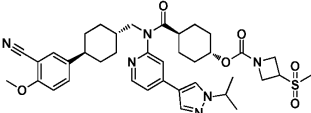
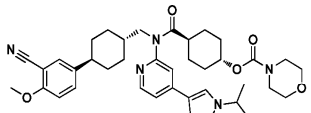
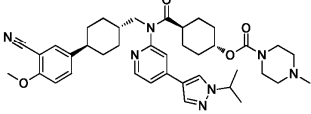
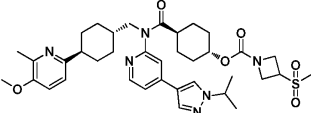
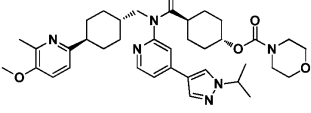
6.10 ²		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамонил)циклогексил-(2-метоксизтил)карбамат	643,5
6.11		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамонил)циклогексил-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)карбамат	659,5
6.12		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамонил)циклогексил-((<i>S</i>)-2,3-дигидроксипропил)карбамат	659,5
6.13		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамонил)циклогексил-((<i>R</i>)-2,3-дигидроксипропил)карбамат	659,7
6.14		транс-4-((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамонил)циклогексил-(3-гидроксипропил)карбамат	645,4

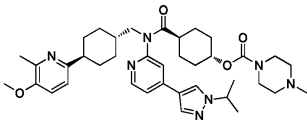
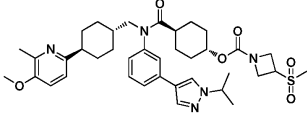
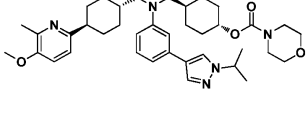
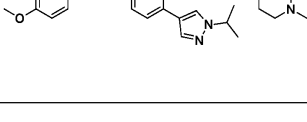
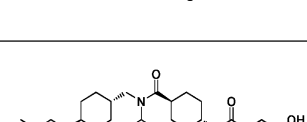
6.15		транс-4-((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат	632,5
6.16		транс-4-((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(3-гидроксипропил)карбамат	646,5
6.17		транс-4-((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат	632,5
6.18		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(1-метилазетидин-3-ил)карбамат	654,5
6.19		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат	662,5 M+ Na
6.20		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат	642,6

6.21		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат	641,5
6.22		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат	643,5
6.23		транс-4-(((транс-4-(5-Хлор-6-метоксипиридин-3-ил)циклогексил)метил)(3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат	650,3
6.24		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилоксетан-3-илкарбамат	641,6
6.25		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-4-метилпиперазин-1-карбоксилат	668,5

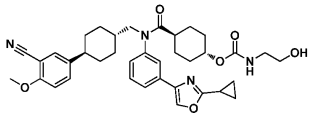
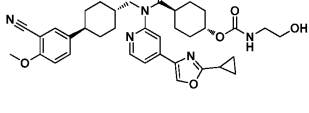
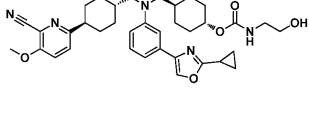
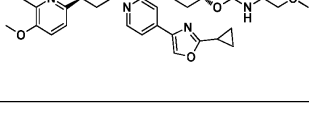
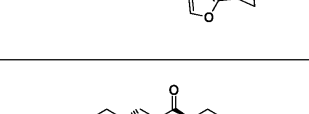
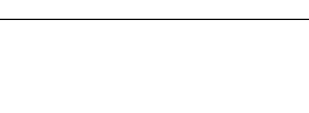
6.26		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамонил)циклогексил-(2-метоксиэтил)(метил)карбамат	679,6 M+Na
6.27		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамонил)циклогексилтиоморфолин-4-карбоксилат	671,5
6.28		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)карбамонил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат	641,7
6.29		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамонил)циклогексил-3-(метилсульфонил)азетидин-1-карбоксилат	703,6
6.30		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамонил)циклогексил-3-(метилтио)азетидин-1-карбоксилат	671,5

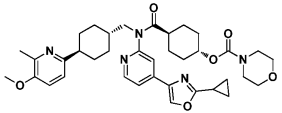
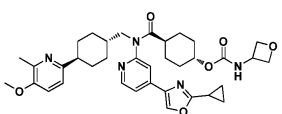
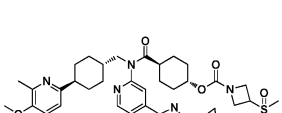
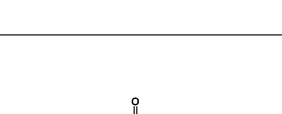
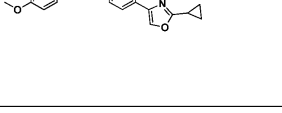
6.31		транс-4-((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилциклопропилкарбамат	629,6
6.32		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексизопропилкарбамат	642,6
6.33		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексилциклопропилкарбамат	640,6
6.34		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил-(2-метоксиэтил)карбамат	657,5
6.35		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексилциклопропилкарбамат	639,6

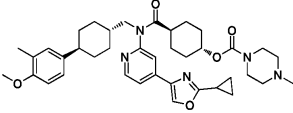
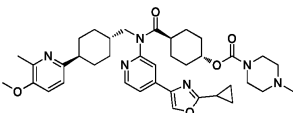
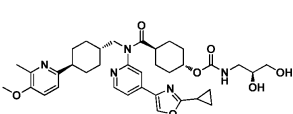
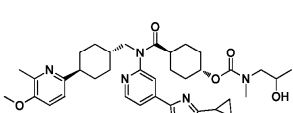
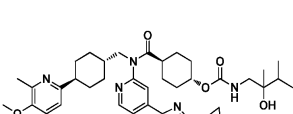
6.36		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил-3-(метилсульфонил)азетидин-1-карбоксилат	717,5
6.37		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексилморфолин-4-карбоксилат	669,6
6.38		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил-4-метилпиперазин-1-карбоксилат	682,5
6.39		транс-4-((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(метилсульфонил)азетидин-1-карбоксилат	707,5
6.40		транс-4-((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилморфолин-4-карбоксилат	659,5

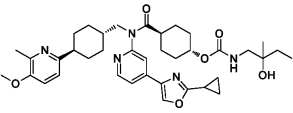
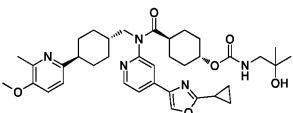
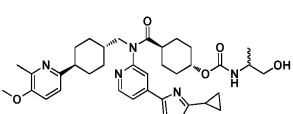
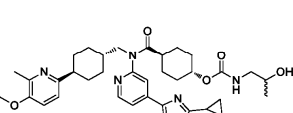
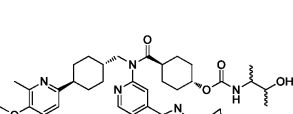
6.41		транс-4-((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-4-метилпиперазин-1-карбоксилат	672,5
6.42		транс-4-((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(метилсульфонил)азетидин-1-карбоксилат	706,3
6.43		транс-4-((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилморфолин-4-карбоксилат	658,4
6.44		транс-4-((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-4-метилпиперазин-1-карбоксилат	671,4
6.45		4-(3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-транс-(2-гидроксиэтил)карбамат	656,7
6.46 ¹		транс-4-((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат	630,7

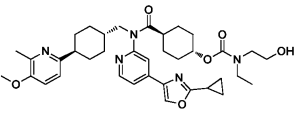
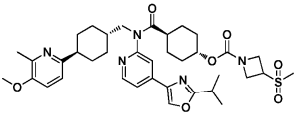
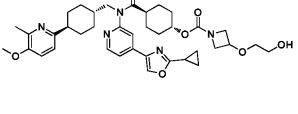
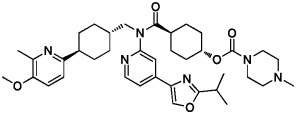
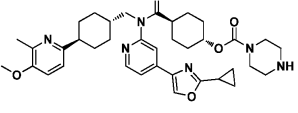
6.47		транс-4-((3-(2-Изопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамойл)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат	632,4
6.48		транс-4-((3-(2-Изопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамойл)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат	633,6
6.49		транс-4-((3-(2-Изопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамойл)циклогексил-(3-гидроксипропил)карбамат	647,6
6.50		транс-4-((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамойл)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат	631,5
6.51		транс-4-((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамойл)циклогексил-(3-гидроксипропил)карбамат	645,5
6.52		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамойл)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат	631,6

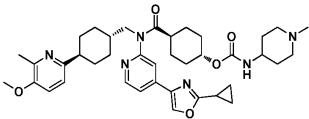
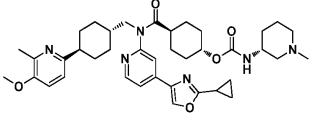
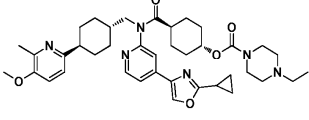
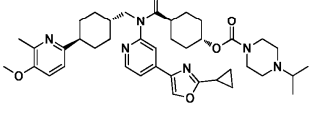
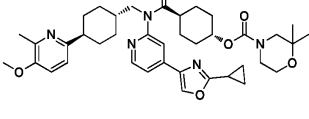
6.53		транс-4-((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат	641,6
6.54		транс-4-((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат	642,6
6.55		транс-4-((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат	642,4
6.56		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-метоксиэтил)карбамат	646,5
6.57		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилциклопропилкарбамат	628,5
6.58		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексизопропилкарбамат	630,6

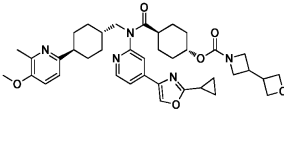
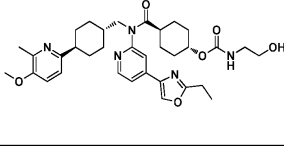
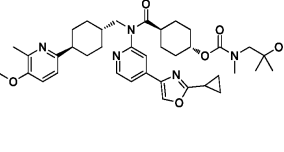
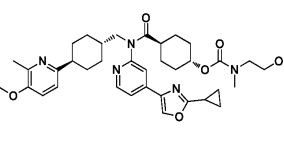
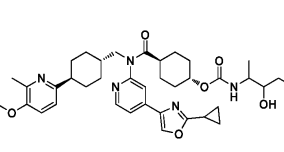
6.59		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилморфолин-4-карбоксилат	658,6
6.60		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилноксетан-3-илкарбамат	644,6
6.61		транс- <i>N</i> -(4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)- <i>N</i> -((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)-4-(2-(3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)циклогексанкарбоксамид	706,6
6.62		транс- <i>N</i> -(4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(2-(3-гидроксипропил)амино)-2-оксоэтил)- <i>N</i> -((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	646,5
6.63		транс- <i>N</i> -(4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)- <i>N</i> -((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)-4-(2-((2-метоксизтил)(метил)амино)-2-оксоэтил)циклогексанкарбоксамид	660,4

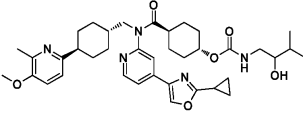
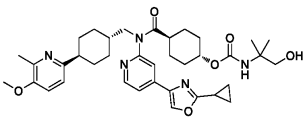
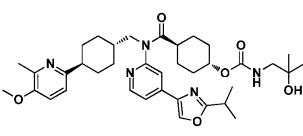
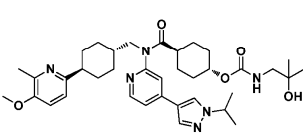
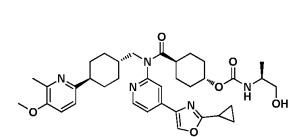
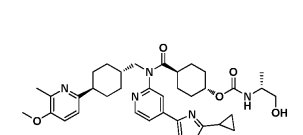
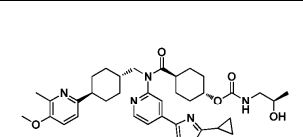
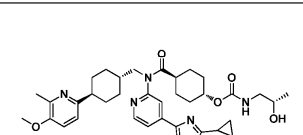
6.64		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-4-метилпиперазин-1-карбоксилат	670,6
6.65		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-4-метилпиперазин-1-карбоксилат	671,6
6.66		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-((S)-2,3-дигидроксипропил)карбамат	662,5
6.67		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксипропил)(метил)карбамат	660,4
6.68		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидрокси-2,3-диметилбутил)карбамат	688,6

6.69		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидрокси-2-метилбутил)карбамат	674,5
6.70		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидрокси-2-метилпропил)карбамат	660,5
6.71		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(1-гидроксипропан-2-ил)карбамат	646,6
6.72		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксипропил)карбамат	646,7
6.73		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(3-гидроксипропан-2-ил)карбамат	660,5

6.74		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилэтил(2-гидроксиэтил)карбамат	660,6
6.75		транс-4-((4-(2-Изопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(метилсульфонил)азетидин-1-карбоксилат	708,3
6.76		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(2-гидроксиэтокси)азетидин-1-карбоксилат	688,5
6.77		транс-4-((4-(2-Изопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-4-метилпиперазин-1-карбоксилат	673,5
6.78 ³		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилпиперазин-1-карбоксилат	657,3

6.79		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(1-метилпиперидин-4-ил)карбамат	685,3
6.80		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-((R)-1-метилпиперидин-3-ил)карбамат	685,5
6.81		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-4-этилпиперазин-1-карбоксилат	685,5
6.82		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-4-изопропилпиперазин-1-карбоксилат	699,5
6.83		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-2,2-диметилморфолин-4-карбоксилат	686,8

6.84		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(оксетан-3-ил)азетидин-1-карбоксилат	684,6
6.85		транс-4-((4-(2-Этилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)карбамат	620,4
6.86		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидрокси-2-метилпропил)(метил)карбамат	674,6
6.87		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)(метил)карбамат	646,5
6.88		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(3-гидроксипентан-2-ил)карбамат	674,5

6.89		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидрокси-3-метилбутил)карбамат	674,5
6.90		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)карбамат	660,7
6.91		транс-4-((4-(2-Изопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидрокси-2-метилпропил)карбамат	662,4
6.92		транс-4-((4-(1-Изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидрокси-2-метилпропил)карбамат	661,5
6.93		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-((S)-1-гидроксипропан-2-ил)карбамат	646,7
6.94		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-((R)-1-гидроксипропан-2-ил)карбамат	646,7
6.95		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-((R)-2-гидроксипропил)карбамат	646,7
6.96		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-((S)-2-гидроксипропил)карбамат	646,6

Получение ацилимидазола:

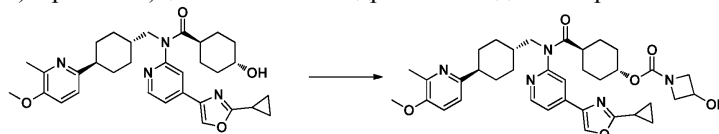
¹DMF в качестве растворителя. Получение карбамата: Реакции, которые протекали при к.т. медленно, либо оставляли перемешиваться в течение многих дней, либо нагревали (50-80°C);

²Реакционную смесь разбавляли CH₂Cl₂ перед добавлением амина.

³Из N-Вос-пиперазина после снятия защитной группы (20% TFA в CH₂Cl₂).

Соединение 7:

транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат



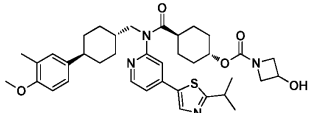
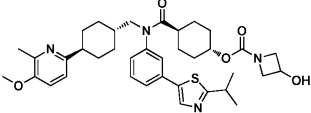
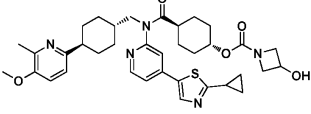
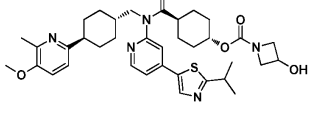
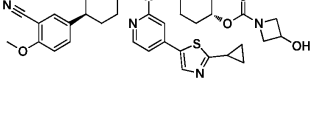
Смесь промежуточного соединения 32,08 (510 мг, 0,937 ммоль), CDI (233 мг, 1,44 ммоль) и CH_3CN (8 мл) нагревали при 80°C в течение 16 ч и давали охладиться до к.т.

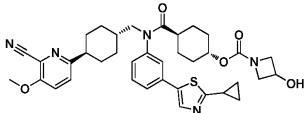
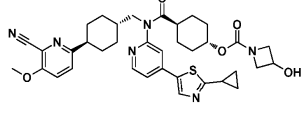
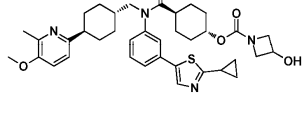
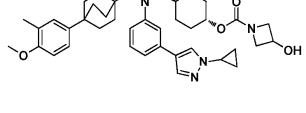
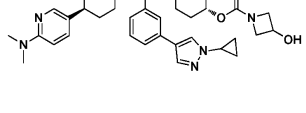
Диизопропилэтиламин (1,5 мл, 8,6 ммоль) и затем азетидин-3-олгидрохлорид (465 мг, 4,24 ммоль) добавляли в реакционную смесь при к.т. Смесь перемешивали в течение 70 мин, разбавляли EtOAc (50 мл), промывали (50 мл H_2O и затем 50 мл насыщенного солевого раствора), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (0-7% CH_3OH в CH_2Cl_2) с получением транс-4-((4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (567 мг, 92%) в виде белой пены.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,77 (s, 1H), 8,54 (d, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 5,63 (d, 1H), 4,41-4,31 (m, 2H), 4,01-3,94 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,73-3,67 (m, 2H), 3,60-3,53 (m, 2H), 2,50-2,42 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,26-2,17 (m, 1H), 1,90-1,72 (m, 8H), 1,55-1,40 (m, 3H), 1,40-1,27 (m, 2H), 1,13-0,94 (m, 8H); ЖХМС: 644,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Указанные ниже соединения синтезировали из подходящего промежуточного соединения и подходящего амина в соответствии с методикой, описанной для соединения 7.

Соед.	Структура	Наименование	$[\text{M}+\text{H}]^+$
7.01		транс-4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	658,5
7.02 ¹		транс-4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	658,4
7.03		транс-4-((4-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	659,5

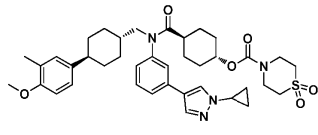
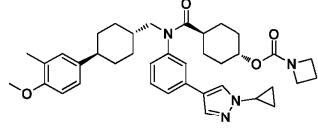
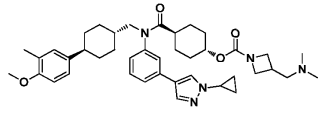
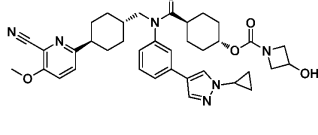
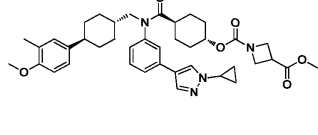
7.04		транс-4-((4-(2-Изопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	661,6
7.05		транс-4-((3-(2-Изопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	661,4
7.06		транс-4-((4-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	660,6
7.07		транс-4-((4-(2-Изопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	662,5
7.08		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(2-циклопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	670,5

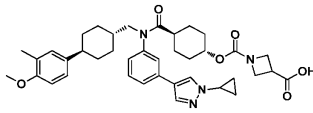
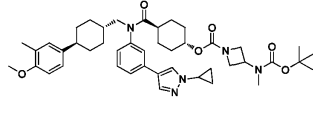
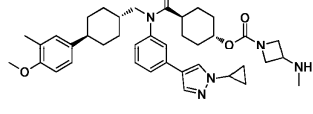
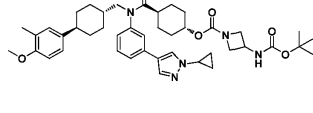
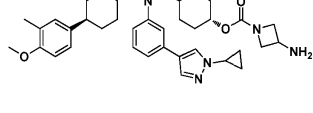
7.09		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	670,5
7.10		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(4-(2-циклопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	671,5
7.11		транс-4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	659,5
7.12 ¹		4-((3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	667,3
7.13		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	641,5

7.14		транс-4-((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамонил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	643,4
7.15		транс-4-((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамонил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	644,5
7.16		транс-4-((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамонил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	644,5
7.17		Метил-2-(((транс-4-((3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамонил)циклогексил)окси)карбонил)амино)ацетат	657,7
7.18 ⁵		2-(((транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамонил)циклогексил)окси)карбонил)амино)уксусная кислота	643,5

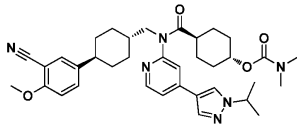
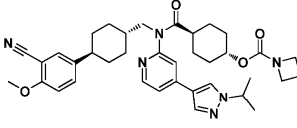
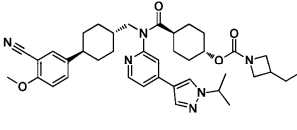
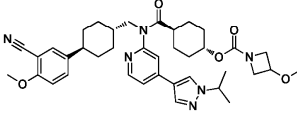
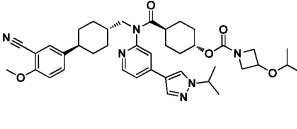
7.19		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	674,4 M+Na
7.20		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	654,5
7.21		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	653,5
7.22		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	655,5
7.23		транс-4-(((транс-4-(5-Хлор-6-метоксипиридин-3-ил)циклогексил)метил)(3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	662,4
7.24		транс-4-((4-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	643,6

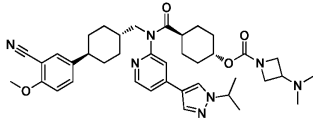
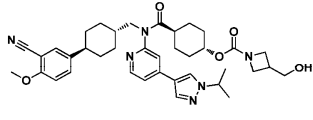
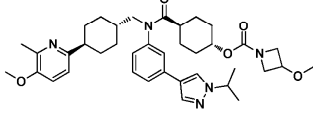
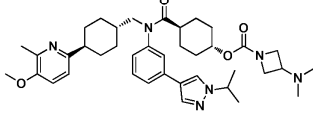
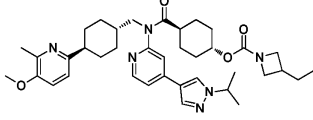
7.25		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(6-метокси-5-метилпиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	642,6
7.26		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(метоксиметил)азетидин-1-карбоксилат	669,6
7.27 ³		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(диметиламино)азетидин-1-карбоксилат	668,6
7.28		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилат	655,6
7.29		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилтиоморфолин-4-карбоксилат-1-оксид	687,7

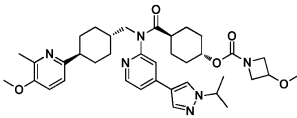
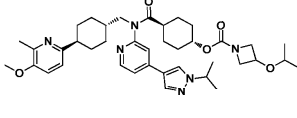
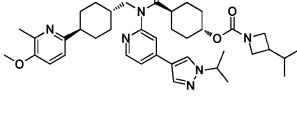
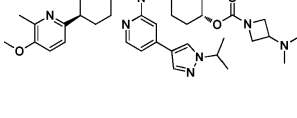
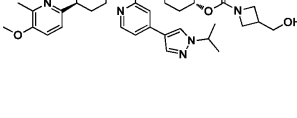
7.30		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамонил)циклогексилтиоморфолин-4-карбоксилат-1,1-диоксид	703,6
7.31		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамонил)циклогексилазетидин-1-карбоксилат	625,6
7.32		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамонил)циклогексил-3-((диметиламино)метил)азетидин-1-карбоксилат	682,5
7.33		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	653,4
7.34		1-(транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамонил)циклогексил)-3-метилазетидин-1,3-дикарбоксилат	683,4

7.35 ⁵		1-(((транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)(транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамонил)циклогексил)окси)карбонил)азетидин-3-карбоновая кислота	669,5
7.36		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)(транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамонил)циклогексил-3-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)азетидин-1-карбоксилат	754,1
7.37 ⁶		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)(транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамонил)циклогексил-3-(метиламино)азетидин-1-карбоксилат	654,7
7.38		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)(транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамонил)циклогексил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)азетидин-1-карбоксилат	762,6 M+Na
7.39 ⁶		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)(транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамонил)циклогексил-3-аминоазетидин-1-карбоксилат	640,6

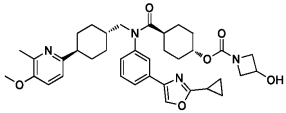
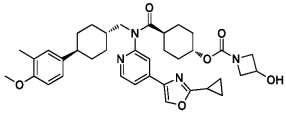
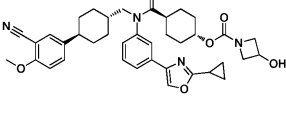
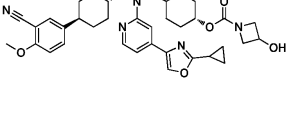
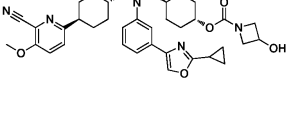
7.40		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	656,5
7.41 ²		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(2-метокси-2-оксоэтил)азетидин-1-карбоксилат	697,8
7.42 ⁵		2-(1-(((транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)окси)карбонил)азетидин-3-ил)уксусная кислота	683,8
7.43		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(3-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	655,7
7.44		транс-4-((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексизопропилкарбамат	631,6

7.45		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексилдиметилкарбамат	627,6
7.46		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексилазетидин-1-карбоксилат	639,5
7.47		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил-3-этилазетидин-1-карбоксилат	667,6
7.48		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил-3-метоксиазетидин-1-карбоксилат	669,5
7.49		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксилат	697,6

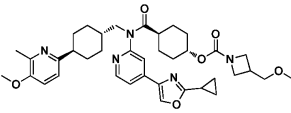
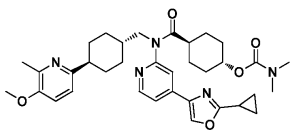
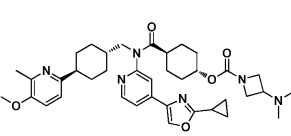
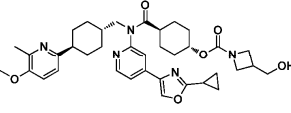
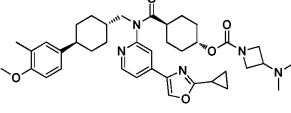
7.50		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил-3-(диметиламино)азетидин-1-карбоксилат	682,8
7.51		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилат	669,8
7.52		транс-4-((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-метоксiazетидин-1-карбоксилат	658,5
7.53		транс-4-((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(диметиламино)азетидин-1-карбоксилат	671,6
7.54		транс-4-((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-этилазетидин-1-карбоксилат	657,5

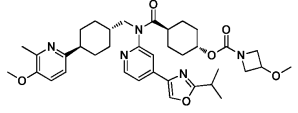
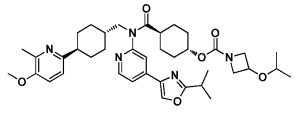
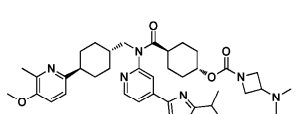
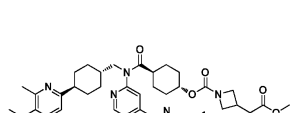
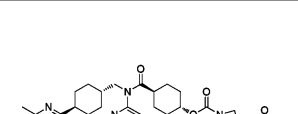
7.55		транс-4-((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-метоксиазетидин-1-карбоксилат	659,5
7.56		транс-4-((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксилат	687,5
7.57		транс-4-((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-изопропилазетидин-1-карбоксилат	671,5
7.58 ³		транс-4-((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(диметиламино)азетидин-1-карбоксилат	672,6
7.59		транс-4-((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилат	659,5

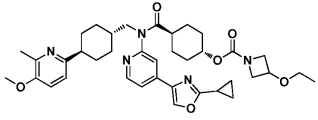
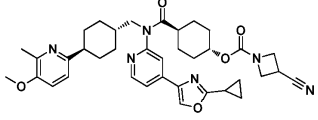
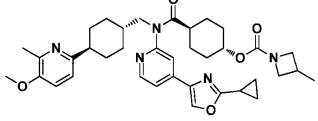
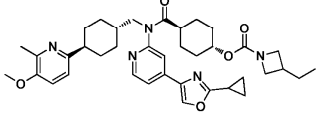
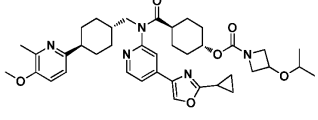
7.60		транс-4-((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-этилазетидин-1-карбоксилат	656,3
7.61		транс-4-((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилат	658,4
7.62 ¹		транс-4-((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	642,4
7.63		транс-4-((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	642,5
7.64		транс-4-((3-(2-Изопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	644,5
7.65		транс-4-((3-(2-Изопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	645,5

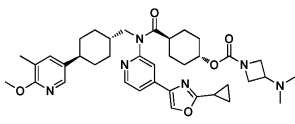
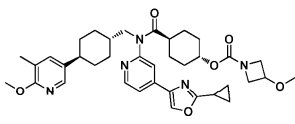
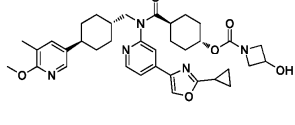
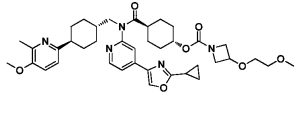
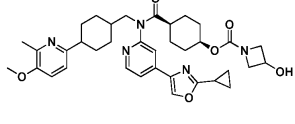
7.66		транс-4-((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	643,3
7.67		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	643,5
7.68		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	653,8
7.69		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	654,6
7.70		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	654,2

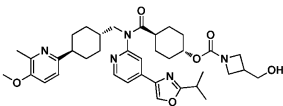
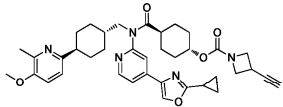
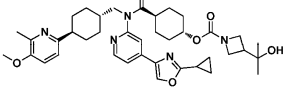
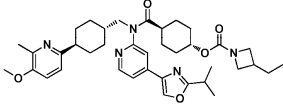
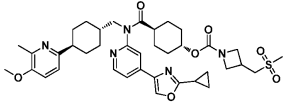
7.71		транс-4-((4-(2-Изопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	646,6
7.72		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	655,7
7.73		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(2-изопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	656,5
7.74		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(3-(2-изопропилоксазол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	656,6
7.75		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	628,6
7.76		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-метоксиазетидин-1-карбоксилат	658,5

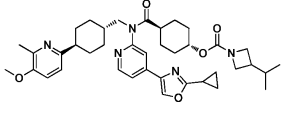
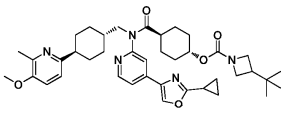
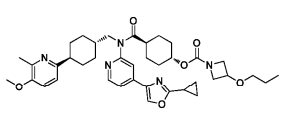
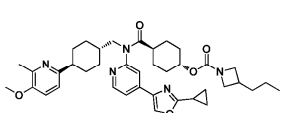
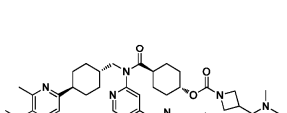
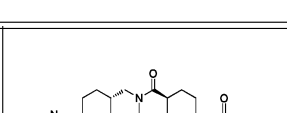
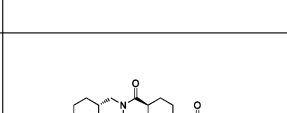
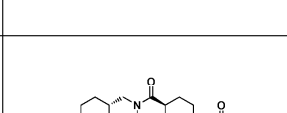
7.77		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(метоксиметил)азетидин-1-карбоксилат)	672,6
7.78		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилдиметилкарбамат	616,4
7.79		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(диметиламино)азетидин-1-карбоксилат	671,5
7.80		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилат	658,6
7.81		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(диметиламино)азетидин-1-карбоксилат	670,5

7.82		транс-4-((4-(2-Изопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-метоксiazетидин-1-карбоксилат	660,6
7.83		транс-4-((4-(2-Изопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксилат	688,8
7.84		транс-4-((4-(2-Изопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(диметиламино)азетидин-1-карбоксилат	673,6
7.85 ²		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(2-метокси-2-оксоэтил)азетидин-1-карбоксилат	700,6
7.86 ⁵		2-(1-(((транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)окси)карбонил)азетидин-3-ил)уксусная кислота	686,6

7.87		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-этоксиязетидин-1-карбоксилат	672,6
7.88		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-цианоазетидин-1-карбоксилат	653,6
7.89		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-метилазетидин-1-карбоксилат	642,5
7.90		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-этилазетидин-1-карбоксилат	656,5
7.91		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксилат	686,6

7.92		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(6-метокси-5-метилпиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(диметиламино)азетидин-1-карбоксилат	671,6
7.93		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(6-метокси-5-метилпиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-метоксиазетидин-1-карбоксилат	658,6
7.94		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(6-метокси-5-метилпиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	644,5
7.95		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(2-метоксиэтокси)азетидин-1-карбоксилат	702,6
7.96		4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	644,5

7.97		транс-4-((4-(2-Изопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилат	660,4
7.98		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-этинилазетидин-1-карбоксилат	652,6
7.99		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(2-гидроксипропан-2-ил)азетидин-1-карбоксилат	686,6
7.100		транс-4-((4-(2-Изопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-этилазетидин-1-карбоксилат	658,5
7.101		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-карбоксилат	720,5

7.102		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-изопропилазетидин-1-карбоксилат	670,5
7.103		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(трет-бутил)азетидин-1-карбоксилат	684,5
7.104		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-пропоксиазетидин-1-карбоксилат	686,5
7.105		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-пропилазетидин-1-карбоксилат	670,7
7.106		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-((диметиламино)метил)азетидин-1-карбоксилат	685,5
7.107		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-2-метилморфолин-4-карбоксилат	672,8
7.108 ⁴		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидрокси-[1,3'-биазетидин]-1'-карбоксилат	699,4
7.109		транс-4-((4-(2-Этилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	632,3

Получение ацилимидазола:

¹DMF в качестве растворителя. Получение карбамата: Реакции, которые протекали медленно при к.т., либо оставляли перемешиваться в течение многих дней, либо нагревали (50-80°C);

²Амин представлял собой TFA соль;

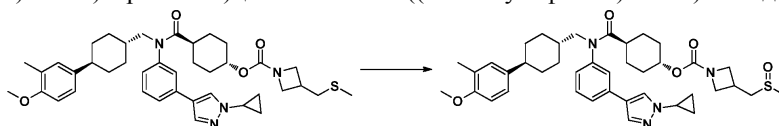
³Амин представлял собой дигидрохлорид;

⁴Амин представлял собой оксалат.

⁵Из соответствующего метилового эфира (1 М NaOH, THF, MeOH, к.т.).

⁶Из соответствующего Вос-защищенного амина (20% TFA в CH₂Cl₂).

Соединение 8: транс-4-((3-(1-Циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-((метилсульфинил)метил)азетидин-1-карбоксилат



Периодат натрия (0,12 мл, 0,438 ммоль, 3,5 М в H₂O) добавляли к смеси соединения 4.28 (200 мг, 0,292 ммоль) в THF (1 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи и затем разбавляли EtOAc (10 мл). Органический слой промывали насыщ. водн. раствором NaHCO₃ (2×5 мл) и насыщенным соевым раствором (5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали методом обращенно-фазовой преп. ВЭЖХ (вода(0,04% NH₄OH+10 mM NH₄HCO₃)/CH₃CN) с получением транс-4-((3-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-((метилсульфинил)метил)азетидин-1-карбоксилата (105 мг, 51%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,34 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,99-6,91 (m, 2H), 6,82-6,71 (m, 1H), 4,38-4,26 (m, 1H), 4,01-3,90 (m, 2H), 3,83-3,43 (m, 8H), 3,13-2,82 (m, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,38-2,29 (t, 1H), 2,19-2,02 (m, 4H), 1,89-1,63 (m, 8H), 1,55-1,36 (m, 3H), 1,36-1,20 (m, 2H), 1,18-0,83 (m, 8H); ЖХМС: 701,5 [M+H]⁺.

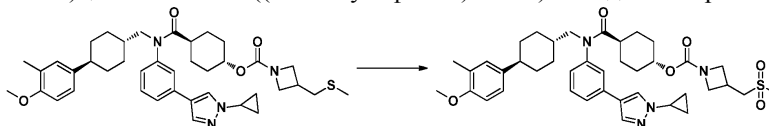
Указанное ниже соединение синтезировали из соединения 6.30 в соответствии с методикой, описанной для соединения 8.

Соед.	Структура	Наименование	[M+H] ⁺
8.01 ¹		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-((метилсульфинил)азетидин-1-карбоксилат	687,5

¹NaIO₄ (0,15M в CH₃OH); CH₃OH вместо THF в качестве растворителя.

Соединение 9:

транс-4-((3-(1-Циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-карбоксилат

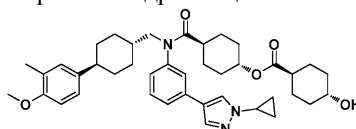


мета-Хлорпероксибензойную кислоту (118,5 мг, 0,584 ммоль, 85%) добавляли к раствору соединения 4.28 (200,0 мг, 0,292 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. и затем разбавляли EtOAc (10 мл). Органический слой промывали насыщ. вод. раствором NaHCO₃ (2×5 мл), промывали насыщенным соевым раствором (5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и затем очищали методом обращенно-фазовой преп. ВЭЖХ (вода(0,04% NH₄OH+10 mM NH₄HCO₃)/CH₃CN) с получением транс-4-((3-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-карбоксилата (80,1 мг, 38%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,35 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,99-6,92 (m, 2H), 6,84-6,73 (m, 1H), 4,40-4,26 (m, 1H), 4,01-3,90 (m, 2H), 3,80-3,49 (m, 8H), 3,45 (d, 2H), 3,07-2,96 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,39-2,28 (m, 1H), 2,19-2,04 (m, 4H), 1,89-1,65 (m, 8H), 1,57-1,38 (m, 3H), 1,38-1,22 (m, 2H), 1,14-0,82 (m, 8H); ЖХМС: 717,5 [M+H]⁺.

Соединение 10:

транс-4-((3-(1-Циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-транс-4-гидроксициклогексанкарбоксилат



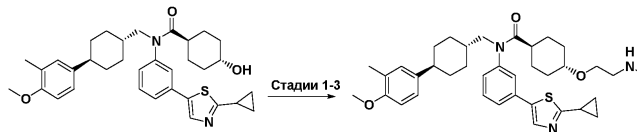
Указанное в заголовке соединение выделяли в ходе очистки промежуточного соединения 29.11.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,34 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,78 (d, 1H), 4,55-4,44 (m, 2H), 3,78-3,69 (m, 4H), 3,63-3,49 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 1H), 2,39-2,28 (m, 1H), 2,19-2,01 (m, 5H), 1,86-1,66 (m, 12H), 1,56-1,39 (m, 3H), 1,37-1,20 (m, 4H), 1,14-0,87 (m,

10H); ЖХМС: 668,5 $[M+H]^+$.

Соединение 11:

транс-N-(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид



Стадия 1: транс-4-(Аллилокси)-N-(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид

Гидрид натрия (178,9 мг, 4,47 ммоль, 60% чистота) добавляли к раствору промежуточного соединения 26 (500 мг, 0,894 ммоль) в THF (25 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч в атмосфере N₂ и затем 3-добавляли бромпроп-1-ен (649,5 мг, 5,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи и затем еще добавляли 3-бромпроп-1-ен (649,5 мг, 5,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи, добавляли воду (30 мл) и смесь экстрагировали добавлением EtOAc (2×50 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (30 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали и затем очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 20/1) с получением транс-4-(аллилокси)-N-(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамида (420 мг, 78%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,69 (s, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,91-6,86 (m, 2H), 6,66 (d, 1H), 5,86-5,72 (m, 1H), 5,16(d, 1H), 5,05 (d, 1H), 3,88 (d, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,55 (d, 2H), 3,25-3,13 (m, 1H), 2,36-2,22 (m, 2H), 2,14-2,01 (m, 4H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,85-1,63 (m, 6H), 1,61-1,44 (m, 3H), 1,39-1,26 (m, 2H), 1,16-1,01 (m, 6H), 0,96-0,84 (m, 2H); ЖХМС: 599,4 $[M+H]^+$.

Стадия 2: транс-N-(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(2-оксоэтоксид)циклогексанкарбоксамид

Дигидрат осмата(VI) калия (153,8 мг, 0,417 ммоль) и 18-краун-6 (441,3 мг, 1,67 ммоль) добавляли к раствору транс-4-(аллилокси)-N-(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамида (500 мг, 0,834 ммоль), NaIO₄ (535,7 мг, 2,50 ммоль), THF (16 мл) и H₂O (10 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, вливали в воду (20 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл), промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали и затем очищали методом преп. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc = 1 /1) с получением транс-N-(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(2-оксоэтоксид)циклогексанкарбоксамида (130 мг, 26%) в виде желтого масла.

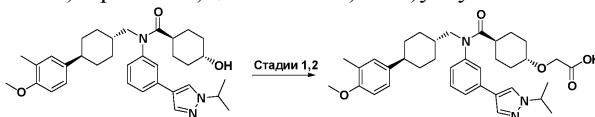
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,67 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,56-7,40 (m, 2H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,99-6,93 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,63 (d, 2H), 3,29 (t, 1H), 2,46-2,29 (m, 2H), 2,23-2,10 (m, 4H), 2,09-1,97 (m, 2H), 1,93-1,72 (m, 5H), 1,71-1,58 (m, 2H), 1,44-1,11 (m, 10H), 1,10-0,94 (m, 2H); ЖХМС: 601,4 $[M+H]^+$.

Стадия 3: транс-N-(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(2-(метиламино)этоксид)циклогексанкарбоксамид гидрохлорид

Уксусную кислоту (10,9 мг, 0,183 ммоль) добавляли к раствору транс-N-(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(2-оксоэтоксид)циклогексанкарбоксамида (110 мг, 183,09 мкмоль) и метанамина (2М в THF, 1,83 мл, 3,66 ммоль) в DCE (5 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (116,4 мг, 0,549 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, вливали в насыщ. вод. раствор NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали добавлением CH₂Cl₂ (5×20 мл). Органические слои объединяли, сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали и затем очищали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ (вода(0,05% HCl)/CH₃CN) с получением транс-N-(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(2-(метиламино)этоксид)циклогексанкарбоксамидгидрохлорида (25,6 мг, 21%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,89-8,78 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,58-7,47 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,98-6,90 (m, 2H), 6,80-6,76 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,64-3,51 (m, 4H), 3,22 (t, 1H), 2,99-2,62 (m, 2H), 2,49-2,42 (m, 4H), 2,33 (t, 1H), 2,12-2,07 (m, 4H), 1,95 (d, 2H), 1,80-1,63 (m, 6H), 1,51-1,36 (m, 3H), 1,35-1,21 (m, 2H), 1,21-1,13 (m, 2H), 1,12-0,97 (m, 4H), 0,87-0,73 (m, 2H); ЖХМС: 616,4 $[M+H]^+$.

Соединение 12: 2-((транс-4-((3-(1-Изопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)окси)уксусная кислота



Стадия 1: трет-Бутил-2-((транс-4-((3-(1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)окси)ацетат

Бромид трет-бутиламмония (29,6 мг, 0,092 ммоль) добавляли к смеси промежуточного соединения 29.12 (500 мг, 0,92 ммоль), трет-бутил-2-бромацетата (896,8 мг, 4,6 ммоль), NaOH (4 мл, 50% в H₂O) и толуола (10 мл) при к.т. Реакционную смесь нагревали до 90°C, перемешивали в течение ночи, вливали в H₂O (20 мл) и затем экстрагировали добавлением CH₂Cl₂ (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и затем очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 50/50) с получением трет-бутил-2-((транс-4-((3-(1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)окси)ацетата (400 мг, 65%) в виде желтого масла.

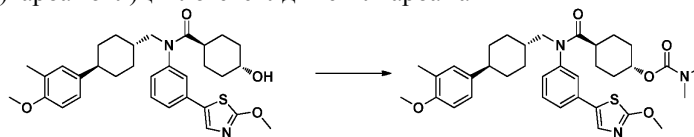
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,32 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,97-6,89 (m, 2H), 6,82-6,74 (m, 1H), 4,58-4,42 (m, 1H), 3,94-3,86 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,65-3,45 (m, 2H), 3,23-3,10 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,14-2,02 (m, 4H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 6H), 1,47-1,41 (m, 9H), 1,38 (s, 9H), 1,32-1,23 (m, 2H), 1,08-0,96 (m, 2H), 0,84-0,67 (m, 2H); ЖХМС: 658,5 [M+H]⁺.

Стадия 2: 2-((транс-4-((3-(1-Изопропил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)окси)уксусная кислота

Смесь трет-бутил-2-((транс-4-((3-(1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)окси)ацетата (400 мг, 0,61 ммоль) и HCl в диоксане (4 М, 20 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и затем очищали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ (вода(0,05% HCl)-MeCN) с получением белого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в H₂O (3 мл), доводили до значения pH=9 NaOH (1 М), доводили до значения pH= 6 HCl (1 М) при к.т., перемешивали при к.т. в течение 10 мин, фильтровали и затем сушили в вакууме с получением 2-((транс-4-((3-(1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)окси)уксусной кислоты (200 мг, 55%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,44-12,25 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,00-6,91 (m, 2H), 6,84-6,74 (m, 1H), 4,58-4,42 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,65-3,42 (m, 2H), 3,25-3,13 (m, 1H), 2,40-2,24 (m, 1H), 2,17-2,05 (m, 4H), 1,97-1,85 (m, 2H), 1,81-1,60 (m, 6H), 1,48-1,24 (m, 11H), 1,13-0,96 (m, 2H), 0,85-0,66 (m, 2H); ЖХМС: 602,4 [M+H]⁺.

Соединение 13: транс-4-(((транс-4-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексилдиметилкарбамат



Промежуточное соединение 22 (200 мг, 0,364 ммоль) растворяли в THF (5,0 мл) при 0°C. Гидрид натрия (60% чистота, 43,7 мг, 1,09 ммоль) добавляли при 0°C. Раствор перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Хлорангидрид диметилкарбаминовой кислоты (47,0 мг, 0,437 ммоль) в THF (5,0 мл) добавляли медленно. Раствор перемешивали при 60°C в течение ночи, гасили добавлением насыщенным раствором NH₄Cl (10 мл) и затем экстрагировали добавлением EtOAc (3×15 мл). Органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (2×15 мл), концентрировали и очищали сначала методом ОФ-ВЭЖХ [вода (10мМ NH₄CO₃)-MeCN], а затем преп. ТСХ (петролейный эфир:EtOAc = 1:1) с получением транс-4-(((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексилдиметилкарбамата (31,1 мг) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,74 (s, 1H), 7,44-7,54 (m, 3H), 7,23 (d, 1H), 6,91-6,93 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 4,32-4,33 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,71 (s, 6H), 2,30-2,31 (m, 1H), 2,06-2,08 (m, 4H), 1,82-1,83 (m, 2H), 1,71-1,73 (m, 6H), 1,40-1,53 (m, 3H), 1,20-1,32 (m, 2H), 0,90-1,08 (m, 4H); ЖХМС: 531,3 [M-OC(O)N(CH₃)₂]⁺.

Указанные ниже соединения синтезировали из подходящего промежуточного соединения и подходящего алкилгалогенида в соответствии с методикой, описанной для соединения 13

Соед.	Структура	Наименование	[M+H] ⁺
13.01		транс-N-((транс-4-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(2-метоксиэтокси)-N-(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид	607,3

13.02		транс- <i>N</i> -((транс-4-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(3-метоксипропокси)- <i>N</i> -(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид	621,3
13.03 ^{2,3}		транс-4-(2-Гидроксиэтокси)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)- <i>N</i> -(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид	593,4
13.04 ⁴		транс-4-(3-Гидроксипропокси)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)- <i>N</i> -(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид	607,3
13.05 ¹		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-4-(2-(диметиламино)этокси)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	630,5

¹ Нагревали при 65°C;

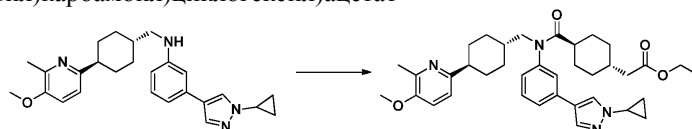
² Нагревали при 70°C;

³ Из спирта с защищенным ТНР бромом, снятие защиты (p-TsOH·H₂O, CH₂Cl₂, CH₃OH, к.т., 3 ч);

⁴ 2-(3-бромпропокси)тетрагидро-2H-пиран, nBu₄NBr, KOH, толуол, к.т., в течение ночи; затем дополнительное количество KOH, к.т., в течение ночи; затем снятие защитной группы (p-TsOH·H₂O, CH₂Cl₂, CH₃OH, к.т., 3 ч).

Соединение 14:

Этил-2-(транс-4-((3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)ацетат

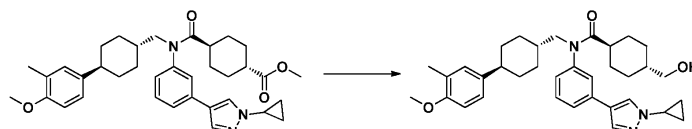


Промежуточное соединение 14.28 (50 мг, 0,12 ммоль) и транс-4-(2-этокси-2-оксоэтил)циклогексанкарбоновую кислоту (40 мг, 0,19 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (1 мл). В реакционную смесь при к.т. добавляли пиридин (40 мкл, 0,49 ммоль) с последующим добавлением циклического ангидрида 1-пропилфосфоновой кислоты (50 мас.% в CH₂Cl₂; 90 мкл, 0,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи и затем нагревали при 40°C в течение 3,5 ч. Добавляли дополнительное количество циклического ангидрида 1-пропилфосфоновой кислоты (50 мас.% в CH₂Cl₂; 3 мкл, 0,006 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение ~7 ч и затем разбавляли EtOAc (20 мл). Органические фазы промывали водой (20 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (20 мл), промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали и затем очищали методом хроматографии на силикагеле (20-70% EtOAc в гексанах) с получением этил-2-(транс-4-((3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)ацетата в виде беловатой пены (47 мг, 64% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSC-d₆): δ 8,34 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 3,99 (q, 2H), 3,79-3,70 (m, 4H), 3,67-3,46 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,13-2,01 (m, 3H), 1,82-1,72 (m, 4H), 1,70-1,51 (m, 5H), 1,48-1,30 (m, 5H), 1,17-0,95 (m, 10H), 0,70-0,56 (m, 2H); ЖХМС: 613,6 [M+H]⁺.

Соединение 15:

транс-*N*-(3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-4-(гидроксиметил)-*N*-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид



Боргидрид натрия (35 мг, 0,92 ммоль) добавляли к смеси соединения 18.13 (50 мг, 0,086 ммоль), LiCl (9 мг, 0,21 ммоль) и THF (2 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 25 мин, нагревали при 80°C в течение 2 ч, давали охладиться до к.т. и затем разбавляли EtOAc (20 мл). Органический слой промывали (2×20 мл насыщенного раствора NaHCO₃ и затем 20 мл насыщенного солевого раствора), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (0-5% CH₃OH в CH₂Cl₂) с получением транс-N-(3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-4-(гидроксиметил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамида (41 мг, 86%) в виде белой пены.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,34 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,97-6,92 (m, 2H), 6,80-6,75 (m, 1H), 4,26 (t, 1H), 3,77-3,72 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,65-3,41 (m, 2H), 3,07 (t, 2H), 2,38-2,27 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,80-1,57 (m, 8H), 1,47-1,18 (m, 6H), 1,11-0,95 (m, 6H), 0,62-0,46 (m, 2H); ЖХМС: 556,4 [M+H]⁺.

Указанные ниже соединения синтезировали из подходящего метилового эфира в соответствии с методикой, описанной для соединения 15.

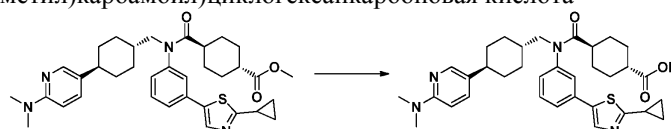
Соед.	Структура	Наименование	[M+H] ⁺
15.01 ¹		транс-4-(Гидроксиметил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-N-(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид	563,5
15.02 ²		транс-N-(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-4-(гидроксиметил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	573,5
15.03 ²		транс-4-(Гидроксиметил)-N-(4-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-N-((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	560,3
15.04 ³		транс-N-(4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(гидроксиметил)-N-((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	587,6

¹Нагревали при 60°C в течение 1 ч, 70°C в течение 4 ч и затем 80°C в течение 1 ч;

²Нагревали при 80°C в течение ночи;

³Нагревали при 80°C в течение 5 ч, добавляли дополнительное количество NaBH₄ и затем нагревали при 80°C в течение 1 ч.

Соединение 16: транс-4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота

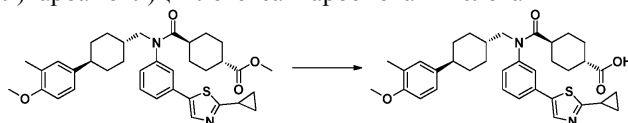


Водный раствор гидроксида натрия (1 N, 0,3 мл, 0,3 ммоль) добавляли к раствору соединения 18.08

(37 мг, 0,061 ммоль), THF (0,6 мл) и CH₃OH (0,3 мл) при к.т. Смесь перемешивали в течение 4,5 ч и затем вливали в смесь 20 мл насыщенного раствора NH₄Cl и 0,3 мл 1 N HCl. Эту смесь экстрагировали добавлением EtOAc. Дополнительное количество 1 N HCl (0,2 мл) добавляли к водному слою для доведения значения pH от 5 до 3. Водный слой экстрагировали добавлением сначала EtOAc и затем EtOAc слой промывали 20 мл насыщенного солевого раствора, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Соединение обнаруживали как в водном, так и в органическом слоях. Водный слой подщелачивали 1 N NaOH до значения pH ~ 6, добавляли к концентрированному остатку и затем экстрагировали добавлением EtOAc (2×20 мл). Объединенные экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с получением транс-4-((3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновой кислоты (33 мг, 94%) в виде беловатой пены.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSC-d₆): δ 12,00 (br s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,88-7,82 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 1H), 6,75-6,67 (m, 1H), 3,63-3,53 (m, 2H), 3,02 (s, 6H), 2,47-2,41 (m, 1H), 2,41-2,31 (m, 1H), 2,17-2,04 (m, 2H), 1,86-1,65 (m, 8H), 1,51-1,36 (m, 3H), 1,36-1,26 (m, 2H), 1,18-1,11 (m, 2H), 1,11-0,87 (m, 6H); ЖХМС: 587,4 [M+H]⁺.

Соединение 17: транс-4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота



Водный раствор гидроксида натрия (1 N, 1,25 мл, 1,25 ммоль) добавляли к раствору соединения 18.06 (153 мг, 0,25 ммоль), CH₃OH (1,25 мл) и THF (2,50 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, концентрировали, разбавляли 2 мл воды и затем подкисляли при 0°C 1,3 мл 1 N HCl. Смесь разбавляли EtOAc. Органические фазы промывали 30 мл насыщенного солевого раствора, сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали и сушили в условиях высокого вакуума в течение ночи с получением транс-4-((3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновой кислоты (142 мг, 95%) в виде беловатой пены.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,99 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,52 (t, 1H), 7,31-7,24 (m, 1H), 6,98-6,91 (m, 2H), 6,82-6,74 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,62-3,49 (m, 2H), 2,4-2,39 (m, 1H), 2,39-2,28 (m, 1H), 2,17-2,03 (m, 5H), 1,86-1,64 (m, 8H), 1,50-1,36 (m, 3H), 1,36-1,24 (m, 2H), 1,18-1,11 (m, 2H), 1,11-0,87 (m, 6H); ЖХМС: 587,4 [M+H]⁺.

Указанные ниже соединения синтезировали из подходящих сложноэфирных промежуточных соединений в соответствии с методикой, описанной для соединений 16 и 17.

Соед.	Структура	Наименование	[M+H] ⁺
17.01 ⁴		транс-4-(((транс-4-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота	577,3
17.02 ⁴		4-(((транс-4-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)карбамоил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота	603,5

17.03 ⁴		транс-4-(((транс-4-(3-Хлор-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота	607,3
17.04		транс-4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(3-фтор-1-метил-1 <i>H</i> -индазол-5-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота	615,4
17.05 ⁴		транс-4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота	613,4
17.06		транс-4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота	613,4
17.07 ^{1,5}		транс-4-((4-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота	614,4
17.08 ¹		транс-4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота	588,4

17.09 ¹		транс-4-((4-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота	588,5
17.10 ¹		транс-4-((4-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота	589,4
17.11 ²		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота	598,3
17.12 ²		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота	599,6
17.13 ⁶		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота	570,4
17.14 ³		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота	570,5

17.15 ⁴		транс-4-(((транс-4-(3-Хлор-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота	590,3
17.16		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(3-фтор-1-метил-1 <i>H</i> -индазол-5-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота	598,3
17.17 ⁴		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота	596,4
17.18		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота	571,5
17.19 ²		транс-4-((4-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота	597,5
17.20		транс-4-((4-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота	571,5

17.21 ^{3,6}		транс-4-(((4-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота	572,5
17.22 ²		транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота	581,5
17.23 ⁴		2-(транс-4-(((4-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота	586,4
17.24 ⁴		2-(транс-4-(((3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота	585,5
17.25 ⁶		2-(транс-4-(((4-(1-Изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота	588,5
17.26 ³		2-(транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота	598,5
17.27 ³		2-(транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота	599,5

Альтернативные условия:

¹THF/CH₃OH (1:1);

²LiOH H₂O, THF, 0°C-к.т., 2 ч. Варианты выделения:

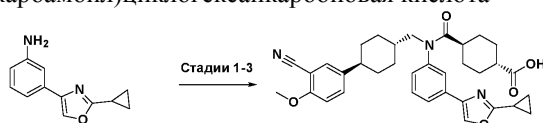
³Подкисляли до значения pH=6 перед экстрагированием;

⁴Очищали методом хроматографии на силикагеле;

⁵Очищали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ;

⁶Выделяли в виде твердого вещества методом фильтрования водного слоя после доведения pH.

Соединение 18: транс-4-(((транс-4-(3-циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота



Стадия 1: 5-(транс-4-(((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)амино)метил)циклогексил)-2-метоксибензонитрил

Триацетоксиборгидрид натрия (436 мг, 2,06 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соеди-

нения 3.05 (200 мг, 0,82 ммоль), промежуточного соединения 8.01 (165 мг, 0,82 ммоль) и DCE (20 мл) при 0°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, вливали в насыщенный раствор NaHCO₃ (30 мл) и экстрагировали добавлением CH₂Cl₂ (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали (30 мл насыщенного солевого раствора), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 17/3) с получением 5-(транс-4-(((3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)фенил)амино)метил)циклогексил)-2-метоксибензонитрила (250 мг, 66%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,71(s, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,20-7,18 (m, 1H), 7,01-6,97 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,07 (d, 2H), 2,50-2,43 (m, 1H), 2,15-2,11 (m, 1H), 2,05-2,00 (m, 2H), 1,99-1,90 (m, 2H), 1,70-1,67 (m, 1H), 1,43-1,39 (m, 2H), 1,13-1,11 (m, 2H), 1,10-1,06 (m, 2H), 1,06-1,04 (m, 2H); ЖХМС: 428,3 [M+H]⁺.

Стадия 2: транс-Метил-4-(((транс-4-(3-циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат

Промежуточное соединение 19.04 (20 мл в толуоле, 1,87 ммоль) добавляли к раствору 5-(транс-4-(((3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)фенил)амино)метил)циклогексил)-2-метоксибензонитрила (200 мг, 0,47 ммоль), пиридина (0,76 мл, 9,36 ммоль) и сухого CH₂Cl₂ (10 мл) при 0°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т., перемешивали в течение ночи, вливали в насыщенный раствор NaHCO₃ (30 мл) и затем экстрагировали добавлением CH₂Cl₂ (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 4/1) с получением транс-метил-4-(((транс-4-(3-циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексанкарбоксилата (190 мг, 52%) в виде желтого масла.

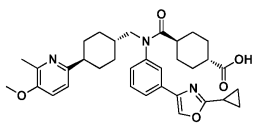
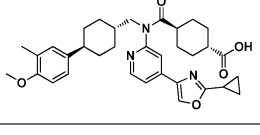
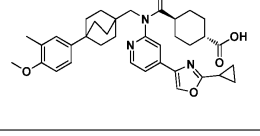
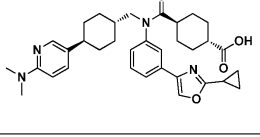
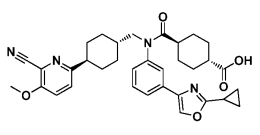
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,80 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,30-2,23 (m, 1H), 2,20-2,09 (m, 2H), 1,93-1,76 (m, 7H), 1,66-1,56 (m, 5H), 1,48-1,43 (m, 1H), 1,33-1,30 (m, 2H), 1,22-1,11 (m, 6H), 1,11-1,04 (m, 2H); ЖХМС: 596,4 [M+H]⁺.

Стадия 3: транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота

Моногидрат гидроксида лития (169 мг, 4,03 ммоль) добавляли к раствору транс-метил-4-(((транс-4-(3-циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексанкарбоксилата (300 мг, 0,5 ммоль), THF (20 мл) и H₂O (5 мл) при 0°C. Смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение ночи. THF удаляли в условиях пониженного давления и смесь разбавляли H₂O (20 мл). Смесь концентрировали для удаления воды (5 мл) и затем хлористоводородную кислоту (1 M) добавляли к раствору при 0°C (pH = 6). Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали ледяной H₂O (20 мл) и сушили в вакууме. Твердое вещество очищали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ (вода(0,05% HCl)/CH₃CN) с получением транс-4-(((транс-4-(3-циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексанкарбоновой кислоты (130 мг, 44%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,95 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,53-7,49 (m, 3H), 7,24 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,56 (d, 2H), 2,45-2,42 (m, 1H), 2,19-2,13 (m, 1H), 2,10-2,07 (m, 2H), 1,81-1,72 (m, 6H), 1,69-1,66 (m, 2H), 1,46-1,31 (m, 5H), 1,07-1,04 (m, 4H), 1,00-0,99 (m, 2H), 0,98-0,88 (m, 2H); ЖХМС: 582,4 [M+H]⁺.

Следующие соединения синтезировали из подходящих промежуточных соединений в соответствии с методиками, описанными для соединения 18.

Соед.	Структура	Наименование	[M+H] ⁺
18.01 ^{1,2}		транс-4-((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота	572,5
18.02 ¹		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота	572,5
18.03 ³		транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексанкарбон овая кислота	598,5
18.04		транс-4-((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоновая кислота	571,4
18.05		транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексанкарбон овая кислота	583,4

Альтернативное условие:

Стадия 2: ¹Основание представляло собой Et₃N.

Варианты выделения:

²Очищали методом хроматографии на силикагеле;

³Отфильтровывали твердые вещества с промыванием H₂O (без дальнейшей очистки).

Следующие соединения синтезировали из подходящих промежуточных соединений в соответствии с методиками, описанными для соединения 18, стадии 1 и 2.

18.06 ²		транс-Метил-4-((3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат	601,4
18.07		транс-Метил-4-(((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат	591,4
18.08		транс-Метил-4-((3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат	601,4
18.09		транс-Метил-4-(((транс-4-(6-циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат	613,5
18.10 ^{2,5}		Метил-4-(((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)карбамоил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат	617,4
18.11		транс-4-(Бензилокси)-N-(((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-N-(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид	639,5

18.12		транс- <i>N</i> -((транс-4-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-((4-метоксибензил)окси)- <i>N</i> -(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид	669,4
18.13 ²		транс-метил-4-((3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат	584,5
18.14 ²		транс-Метил-4-((3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат	584,6
18.15		трет-бутил-4-((3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил)-транс-карбамат	667,4
18.16		трет-бутил(транс-4-((3-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)карбамат	665,5 M+Na
18.17 ³		транс-Метил-4-((4-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат	586,6

18.18 ³		Этил-2-(транс-4-((4-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)ацетат	614,6
18.19 ²		транс-Метил-4-((3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат	585,5
18.20 ⁴		Этил-2-(транс-4-((4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)ацетат	616,5
18.21 ³		Этил-2-(транс-4-(((транс-4-(3-циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)ацетат	626,5
18.22 ³		Этил-2-(транс-4-(((транс-4-(6-циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)ацетат	627,5
18.23 ^{1,4}		транс-Метил-4-((4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат	587,7
18.24		транс-Метил-4-(((транс-4-(6-циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат	597,4

Альтернативные условия:

Стадия 1: ¹Растворитель представлял собой CH₂Cl₂;

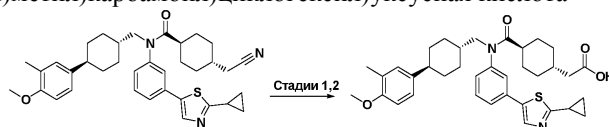
Стадия 2: ²Растворитель представлял собой толуол;

³DMAP, пиридин 80°C;

⁴DMAP, Et₃N, толуол, 80°C, 2 ч;

⁵50°C, в течение ночи.

Соединение 19: 2-(транс-4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота



Стадия 1: Метил-2-(транс-4-((3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)ацетат

Смесь промежуточного соединения 21.22 (450 мг, 0,773 ммоль) и HCl в CH₃OH (4 М, 100 мл, 0,4 моль) перемешивали при к.т. в течение ночи и затем нагревали до 65°C в течение 10 ч. Смеси давали охладиться до к.т., концентрировали в условиях пониженного давления и затем разбавляли EtOAc (50 мл). Органический слой промывали водн. раствором насыщ. NaHCO₃ (20 мл), промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали и затем очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 5/1) с получением метил-2-(транс-4-((3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)ацетата (270,2 мг, 57%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,77 (s, 1H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,49-7,41 (m, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,01-6,91 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,68-3,55 (m, 5H), 2,45-2,29 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,15-2,06 (m, 3H), 1,94-1,62 (m, 11H), 1,45-1,25 (m, 3H), 1,22-1,08 (m, 6H), 0,82-0,68 (m, 2H); ЖХМС: 615,4 [M+H]⁺.

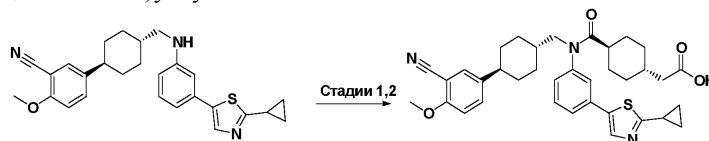
Стадия 2: 2-(транс-4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота

Моногидрат гидроксида лития (273 мг, 6,51 ммоль) добавляли к раствору метил-2-(транс-4-((3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)ацетата (200,2 мг, 0,325 ммоль), THF (6 мл) и H₂O (6 мл) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Органический растворитель удаляли в условиях пониженного давления и водный слой экстрагировали добавлением EtOAc (10 мл). Водный слой доводили до значения pH=1 3 М HCl и затем фильтровали. Осадок сушили в вакууме с получением 2-(транс-4-((3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусной кислоты (166,9 мг, 85%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,96 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,63-7,44 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,03-6,90 (m, 2H), 6,80-6,65 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,59-3,54 (m, 2H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,39-2,27 (m, 1H), 2,14-2,01 (m, 4H), 1,95 (d, 2H), 1,79-1,71 (m, 4H), 1,68-1,58 (m, 4H), 1,56-1,53 (m, 1H), 1,46-1,33 (m, 3H), 1,31-1,21 (m, 2H), 1,18-0,93 (m, 6H), 0,71-0,52 (m, 2H); ЖХМС: 601,3 [M+H]⁺.

Соединение 20:

2-(транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота



Стадия 1: трет-бутил-2-(транс-4-(((транс-4-(3-циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексил)ацетат

Пиридин (1,25 г, 15,78 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 14.10 (200 мг, 0,451 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) в атмосфере N₂ при 0°C и затем добавляли промежуточное соединение 19.06 (7,7 мл раствор в толуоле, 3,83 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к.т., перемешивали в течение ночи, вливали в насыщ. вод. Раствор NaHCO₃ (20 мл) и затем экстрагировали добавлением EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и затем очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 20/1→5/1) с получением трет-бутил-2-(транс-4-(((транс-4-(3-циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексил)ацетата (150 мг, 47%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,77 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,37-7,34 (m, 1H), 7,32-2,30 (m, 1H), 7,28-7,27 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,63 (d, 2H), 2,49-2,38 (m, 1H), 2,37-2,30 (m, 1H), 2,17-2,07 (m, 1H), 1,98 (d, 2H), 1,90-1,80 (m, 4H), 1,75-1,69 (m, 5H), 1,66-1,55 (m, 4H), 1,41 (s, 9H), 1,35-1,26 (m, 2H), 1,21-1,12 (m, 5H), 0,80-0,66 (m, 2H); ЖХМС: 668,4 [M+H]⁺.

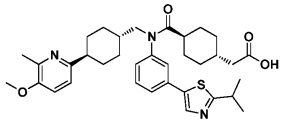
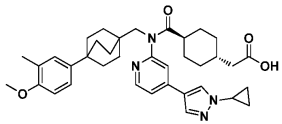
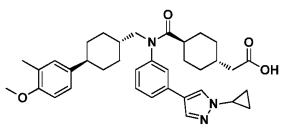
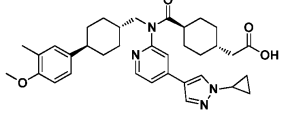
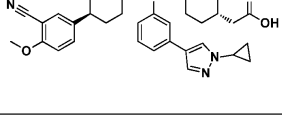
Стадия 2: 2-(транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота

Смесь трет-бутил-2-(транс-4-(((транс-4-(3-циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексил)ацетата (150 мг, 0,224 ммоль) и HCl в диоксане (4 М, 50 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч, концентрировали досуха и затем очищали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ (вода(10мМ HCl)/CH₃CN) с получением 2-(транс-4-(((транс-4-(3-циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексил)уксусной кислоты (60 мг, 43%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,13 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,63-7,46 (m, 5H), 7,26 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,65-3,50 (m, 3H), 2,47-2,38 (m, 2H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,97 (d, 2H), 1,82-1,71 (m, 4H), 1,70-1,58 (m, 4H), 1,50-1,27 (m, 5H), 1,19-0,96 (m, 6H), 0,73-0,55 (m, 2H); ЖХМС: 612,3 [M+H]⁺.

Указанные ниже соединения синтезировали из подходящих промежуточных соединений в соответствии с методиками, описанными для соединения 20.

Соед.	Структура	Наименование	[M+H] ⁺
20.01		2-(транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота	613,5
20.02 ²		2-(транс-4-(((4-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота	602,3
20.03 ³		2-(транс-4-(((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота	602,4
20.04 ¹		2-(транс-4-(((4-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота	603,5
20.05		2-(транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(2-циклопропилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота	613,3
20.06 ⁵		2-(транс-4-(((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота	601,4

20.07		2-(транс-4-((3-(2-метоксифенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота	604,5
20.08 ¹		транс-2-(4-((4-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота	611,5
20.09 ⁴		2-(транс-4-((3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота	584,6
20.10 ²		2-(транс-4-((4-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота	585,5
20.11		2-(транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота	595,6

20.12 ⁵		2-(транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота	584,6
20.13		2-(транс-4-((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота	587,5
20.14		2-(транс-4-((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота	586,6
20.15		2-(транс-4-((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота	587,5
20.16		3-(транс-4-((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)пропановая кислота	600,4

Альтернативные условия:

Стадия 1: ¹Основание представляло собой Et₃N;

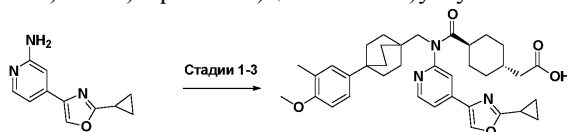
²Пиридин, DMAP, 50-80°C;

³Амин только в пиридине (без CH₂Cl₂);

Стадия 2: ⁴HCl в EtOAc (4 М);

⁵TFA в CH₂Cl₂.

Соединение 21: транс-2-(4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота



Стадия 1: 4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)пиридин-2-амин

Триацетоксиборгидрид натрия (658 мг, 3,11 ммоль) медленно добавляли к раствору промежуточного соединения 10 (312 мг, 1,55 ммоль), промежуточного соединения 5 (401 мг, 1,55 ммоль) и DCE (5 мл) при 0°C. Смесь оставляли нагреваться до к.т., перемешивали в течение 5 ч, вливали в воду (30 мл) и затем экстрагировали добавлением EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали (2×20 мл насыщенного солевого раствора), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 10/1→5/1) с получением 4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)пиридин-2-амин (254 мг, 35%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,05 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,13-7,07 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,78-6,74 (m, 2H), 4,66-4,55 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,15 (d, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,88-1,80 (m, 6H), 1,66-1,58 (m, 6H), 1,17-1,11 (m, 2H), 1,11-1,05 (m, 2H); ЖХМС: 444,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: трет-Бутил-2-(транс-4-((4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил)ацетат

Промежуточное соединение 19.06 (5 мл в толуоле, 0,701 ммоль) добавляли к раствору 4-(2-

циклопропилоксазол-4-ил)-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)пиридин-2-амин (136 мг, 0,306 ммоль), Et₃N (155 мг, 1,53 ммоль) и CH₂Cl₂ (5 мл) при 0°C. Смесь оставляли нагреваться до к.т., перемешивали в течение 1 ч, вливали в H₂O (50 мл) и затем экстрагировали добавлением EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали (100 мл насыщенного солевого раствора), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 20/1→5/1) с получением трет-бутил-2-(транс-4-((4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил)ацетата (155 мг, 76%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,50 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,07-6,99 (m, 2H), 6,76-6,69 (m, 1H), 3,88-3,73 (m, 5H), 2,40-2,25 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 4H), 2,01-1,99 (m, 2H), 1,89-1,66 (m, 12H), 1,65-1,55 (m, 3H), 1,48-1,45 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,20-1,06 (m, 4H), 0,80-0,71 (m, 2H).

Стадия 3: 2-(транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота

Хлороводород (8М в диоксане, 100 мл, 800 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-2-(транс-4-((4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил)ацетата (125 мг, 0,187 ммоль) и диоксана (10 мл) при 5°C. Смесь оставляли нагреваться до к.т., перемешивали в течение 1 ч и затем концентрировали. Остаток очищали методом ОФ-ВЭЖХ (вода(0,05% HCl)/CH₃CN) с получением транс-2-(4-((4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусной кислоты (43 мг, 38%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,01 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,05-6,94 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 3,81-3,62 (m, 5H), 2,30-2,14 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,99 (d, 2H), 1,78-1,51 (m, 11H), 1,48-1,24 (m, 8H), 1,13-1,05 (m, 2H), 1,05-0,99 (m, 2H), 0,70-0,67 (m, 2H); ЖХМС: 612,3[M+H]⁺.

Следующие соединения синтезировали из подходящих промежуточных соединений в соответствии с методиками, описанными для соединения 21.

Соед.	Структура	Наименование	[M+H] +
21.01		2-(транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)бициклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота	586,5
21.02 ^{1,2}		2-(транс-4-((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)бициклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота	585,5

21.03		2-(транс-4-((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота	586,5
21.04 ³		2-(транс-4-((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((цис-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота	586,6
21.05 ¹		2-(транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота	596,5
21.06 ¹		2-(транс-4-((3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота	585,5
21.07 ¹		2-(транс-4-((4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота	587,5
21.08 ¹		2-(транс-4-((3-(2-Изопропилоксазол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота	587,4

21.09 ¹		2-(транс-4-((4-(2-Изопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота	588,4
21.10 ¹		2-(транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(3-(2-изопропилоксазол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота	598,7
21.11		2-(транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(2-изопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота	599,4
21.12		2-(транс-4-(((транс-4-(3-Циано-4-метоксифенил)циклогексил)метил)(4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота	597,4
21.13 ¹		2-(транс-4-(((транс-4-(6-Циано-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексил)метил)(3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)фенил)карбамоил)циклогексил)уксусная кислота	597,4

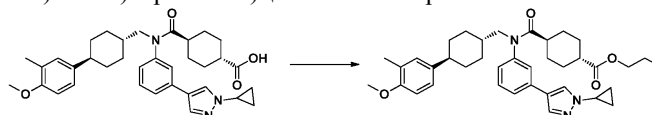
Альтернативные условия:

Стадия 2: ¹Основание представляло собой пиридин;

Стадия 3: ²12 М вод. раствор HCl, CH₃CN.

³цис-изомер соединения 21.03 (Стадия 2) отделяли методом преп. ТСХ (петролейный эфир:EtOAc=3:2) и затем гидролизовали (4 М HCl в диоксане, к.т., 1 ч).

Соединение 22: транс-Пропил-4-(((3-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат



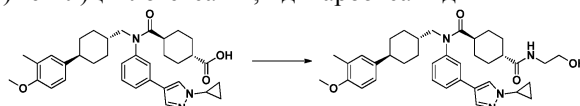
Раствор соединения 17.13 (35 мг, 0,061 ммоль), pTsOH·H₂O (10 мг, 0,053 ммоль) и 1-пропанола (4 мл) нагревали при 80°C в течение 4 ч и затем разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃ (20 мл) и EtOAc (20 мл). Слои разделяли и органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc в гексанах) с получением транс-пропил-4-(((3-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоксилата в виде белой пены (30 мг, 79%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,38 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,97-6,92 (m, 2H), 6,80-6,75 (m, 1H), 3,88 (t, 2H), 3,77-3,72 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,67-3,40 (m, 2H), 2,38-2,28 (m, 1H), 2,26-2,17 (m, 1H), 2,16-2,09 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,85-1,65 (m, 8H), 1,56-1,47 (m, 2H), 1,46-1,37 (m, 3H), 1,35-1,21 (m, 2H), 1,11-1,02 (m, 4H), 1,01-0,92 (m, 4H), 0,81 (t, 3H); ЖХМС: 612,6 [M+H]⁺. Указанные ниже соединения синтезировали из соединения 17.13 или соединения 18.17 и подходящего спирта в соответствии с методикой, описанной для соединения 22.

Соед.	Структура	Наименование	[M+H] ⁺
22.01		транс-Изопропил-4-((3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат	612,6
22.02		транс-Бутил-4-((3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат	626,5
22.03		транс-Пентил-4-((3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат	640,3
22.04		транс-Изобутил-4-((3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат	626,6
22.05		транс-Изопентил-4-((3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат	640,6
22.06		транс-Пропил-4-((4-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексанкарбоксилат	614,3

Соединение 23:

транс-N¹-(3-(1-Циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-N⁴-(2-гидроксиэтил)-N¹-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексан-1,4-дикарбоксамид



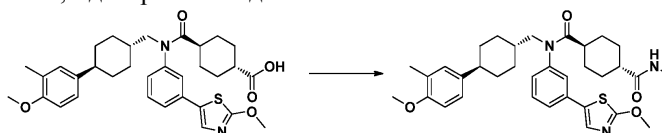
2-Аминоэтанол (96,5 мг, 1,58 ммоль) добавляли к раствору соединения 17.13 (150 мг, 0,263 ммоль), EDCI (75,7 мг, 0,394 ммоль), DMAP (16,1 мг, 0,131 ммоль), Et₃N (79,8 мг, 0,790 ммоль), HOBT (53,4 мг, 0,395 ммоль) и CH₂Cl₂ (1 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, вливали в воду (40 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (3×50 мл).

Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и затем очищали методом обращенно-фазовой преп. ВЭЖХ (вода(10мМ NH_4HCO_3)/MeCN) с получением транс-N-(3-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-N⁴-(2-гидроксиэтил)-N¹-(транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексан-1,4-дикарбоксамида (89 мг, 55%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,33 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,66-7,57 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,00-6,89 (m, 2H), 6,83-6,67 (m, 1H), 4,57 (t, 1H), 3,77-3,68 (m, 4H), 3,68-3,49 (m, 2H), 3,31-3,26 (m, 2H), 3,09-3,01 (m, 2H), 2,39-2,22 (m, 1H), 2,17-1,96 (m, 5H), 1,83-1,53 (m, 8H), 1,52-1,21 (m, 5H), 1,15-0,85 (m, 8H); ЖХМС: 613,3 [M+H]⁺.

Соединение 24:

транс-N¹-((транс-4-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-N¹-(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)-N⁴-метилциклогексан-1,4-дикарбоксамид



НАТУ (44 мг, 0,116 ммоль) добавляли к смеси соединения 17.01 (60 мг, 0,104 ммоль), iPr_2NEt (36 мкл, 0,207 ммоль) и DMF (1 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 10 мин и затем добавляли метиламин (40% в CH_3OH , 0,1 мл, 0,98 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 10 мин, реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (20 мл), промывали (20 мл H_2O и затем 20 мл насыщенного солевого раствора), сушили (Na_2SO_4) и затем концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (0-5% CH_3OH в CH_2Cl_2) с получением транс- N^1 -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)- N^1 -(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)- N^4 -метилциклогексан-1,4-дикарбоксамида (38 мг, 62%) в виде белой пены.

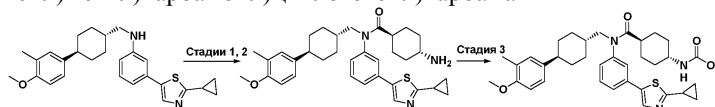
1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 7,75 (s, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,55-7,47 (m, 3H), 7,28-7,21 (m, 1H), 6,98-6,91 (m, 2H), 6,81-6,76 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,65-3,46 (m, 2H), 2,47 (d, 3H), 2,39-2,27 (m, 1H), 2,12-1,92 (m, 5H), 1,80-1,56 (m, 8H), 1,49-1,35 (m, 3H), 1,34-1,21 (m, 2H), 1,12-0,92 (m, 4H); ЖХМС: 590,4 $[M+H]^+$.

Указанные ниже соединения синтезировали из подходящего амина в соответствии с методикой, описанной для соединения 24.

Соед.	Структура	Наименование	$[M+H]^+$
24.01		транс- N^1 -((транс-4-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)- N^1 -(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)циклогексан-1,4-дикарбоксамида	576,3
24.02		транс- N^1 -((транс-4-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)- N^1 -(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)- N^4, N^4 -диметилциклогексан-1,4-дикарбоксамида	604,4
24.03		транс- N^1 -(2-Гидроксиэтил)- N^4 -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)- N^4 -(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)циклогексан-1,4-дикарбоксамида	620,4
24.04		транс- N^1 -((транс-4-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)- N^4 -(2-метоксиэтил)- N^4 -(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)циклогексан-1,4-дикарбоксамида	634,6
24.05		транс- N^1 -(2-(Диметиламино)этил)- N^4 -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)- N^4 -(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)циклогексан-1,4-дикарбоксамида	647,5
24.06 ¹		транс- N^1 -((транс-4-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)- N^1 -(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)- N^4 -(метилсульфонил)циклогексан-1,4-дикарбоксамида	654,4

Вариант: также добавляли DBU, к.т., 30 мин.

Соединение 25: Метил(транс-4-((3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)карбамат



Стадия 1: трет-Бутил(транс-4-((3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метил-

фенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)карбамат

Пиридин (0,17 мл, 2,10 ммоль) и затем промежуточное соединение 19.02 (38,6 мг/мл в толуоле, 8 мл, 1,18 ммоль) добавляли к смеси промежуточного соединения 14.06 (227 мг, 0,53 ммоль) и толуола (2 мл) в атмосфере N₂ при к.т. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, вливали в насыщенный раствор NaHCO₃ (30 мл) и затем экстрагировали добавлением EtOAc (30 мл). Органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (30 мл). Объединенные водные промывки обратно экстрагировали добавлением EtOAc (20 мл). Объединенные экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле (20-50% EtOAc в гексанах) с получением трет-бутил(транс-4-((3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)карбамата (331 мг, 96%) в виде беловатой пены.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,10 (s, 1H), 7,62-7,56 (m, 2H), 7,52 (t, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 6,97-6,92 (m, 2H), 6,81-6,76 (m, 1H), 6,54 (d, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,61-3,52 (m, 2H), 3,17-3,06 (m, 1H), 2,47-2,39 (m, 1H), 2,38-2,28 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,79-1,62 (m, 8H), 1,48-1,38 (m, 3H), 1,36-1,22 (m, 11H), 1,18-1,11 (m, 2H), 1,11-1,03 (m, 2H), 1,03-0,98 (m, 2H), 0,86-0,72 (m, 2H); ЖХМС: 680,8 [M+Na]⁺.

Стадия 2: транс-4-Амино-N-(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамида

Раствор трет-бутил(транс-4-((3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)карбамата (326 мг, 0,50 ммоль) и трифторуксусной кислоты (20% в CH₂Cl₂, 5 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч, разбавляли CH₂Cl₂ (25 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (2×30 мл) и затем промывали насыщенным соевым раствором (30 мл). Объединенные водные промывки обратно экстрагировали добавлением CH₂Cl₂ (20 мл). Объединенные экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали и сушили в условиях высокого вакуума с получением транс-4-амино-N-(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамида (256 мг, 92%) в виде беловатой пены.

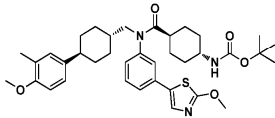
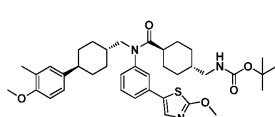
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,09 (s, 1H), 7,62-7,49 (m, 3H), 7,30-7,23 (m, 1H), 6,98-6,92 (m, 2H), 6,82-6,75 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,62-3,50 (m, 2H), 3,38-3,28 (m, 1H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,38-2,29 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,80-1,57 (m, 10H), 1,48-1,37 (m, 3H), 1,35-1,23 (m, 2H), 1,18-1,12 (m, 2H), 1,12-0,97 (m, 4H), 0,73-0,58 (m, 2H); ЖХМС: 558,5 [M+H]⁺.

Стадия 3: Метил(транс-4-((3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)карбамат

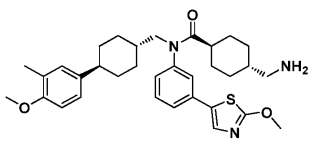
Раствор транс-4-амино-N-(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамида (100 мг, 0,18 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) охлаждали на бане лед/вода в атмосфере N₂. Триэтиламин (0,10 мл, 0,72 ммоль) и затем метилхлорформиат (17 мкл, 0,22 ммоль) добавляли при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 8 мин. Смесь разбавляли 20 мл CH₂Cl₂, промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (2×20 мл) и промывали насыщенным соевым раствором (20 мл). Объединенные водные промывки обратно экстрагировали добавлением 20 мл CH₂Cl₂. Объединенные экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле (20-80% EtOAc в гексанах) с получением метил(транс-4-((3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)карбамата (92 мг, 83%) в виде беловатой пены.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,09 (s, 1H), 7,61-7,56 (m, 2H), 7,52 (t, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,97-6,92 (m, 2H), 6,87-6,75 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,62-3,51 (m, 2H), 3,45 (br s, 3H), 3,23-3,09 (m, 1H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,38-2,28 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,80-1,62 (m, 8H), 1,50-1,36 (m, 3H), 1,36-1,22 (m, 2H), 1,18-1,11 (m, 2H), 1,11-0,97 (m, 4H), 0,88-0,74 (m, 2H); ЖХМС: 616,4 [M+H]⁺.

Указанные ниже соединения синтезировали из подходящих исходных веществ в соответствии с методикой, описанной для соединения 25, Стадия 1.

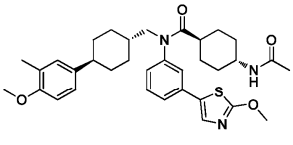
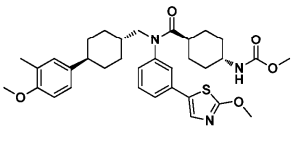
Соед.	Структура	Наименование	[M+H] ⁺
25.01		трет-бутил(транс-4-(((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексил)карбамат	670,5 [M+Na] ⁺
25.02		трет-бутил-((транс-4-(((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексил)метил)карбамат	606,4 [(M-tBu+H)+H] ⁺

Указанное ниже соединение синтезировали из соединения 25.02 в соответствии с методикой, описанной для соединения 25, Стадия 2.

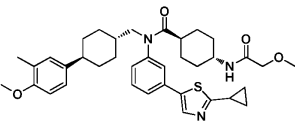
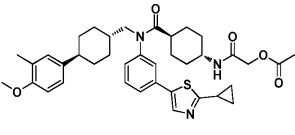
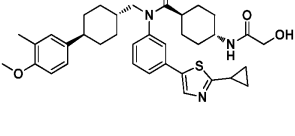
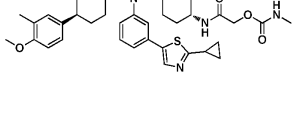
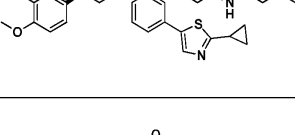
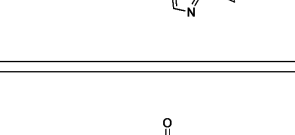
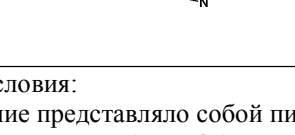
Соед.	Структура	Наименование	[M+H] ⁺
25.03 ¹		транс-4-(Аминометил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)- <i>N</i> -(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид	562,4

Вариант: 10°C, 100 мин.

Указанные ниже соединения синтезировали из подходящего амина и подходящего ацилирующего агента в соответствии с методикой, описанной для соединения 25.

Соед.	Структура	Наименование	[M+H] ⁺
25.04 ^{1,3}		транс-4-Ацетидамо- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)- <i>N</i> -(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид	590,5
25.05 ^{1,3}		Метил(транс-4-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексил)карбамат	606,4

25.06 ²		транс-4-(Ацетамидометил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)- <i>N</i> -(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид	604,4
25.07		Метил-((транс-4-(((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)карбамоил)циклогексил)метил)карбамат	620,8
25.08		транс- <i>N</i> -((транс-4-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)- <i>N</i> -(3-(2-метокситиазол-5-ил)фенил)-4-(метилсульфонамидометил)циклогексанкарбоксамид	640,5
25.09 ^{2,3}		транс-4-Ацетамидо- <i>N</i> -(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	600,4
25.10 ⁵		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(<i>N</i> -метилацетамидо)циклогексанкарбоксамид	614,6
25.11		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(метилсульфонамидо)циклогексанкарбоксамид	636,4

25.12 ²		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(2-метоксиацетамидо)циклогексанкарбоксамид	630,4
25.13 ²		2-((транс-4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)амино)-2-оксоэтилацетат	658,6
25.14 ³		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-4-(2-гидроксиацетамидо)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	616,3
25.15 ⁶		2-((транс-4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)амино)-2-оксоэтилметилкарбамат	673,5
25.16 ¹		транс-4-Бутирамидо- <i>N</i> -(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	628,5
25.17 ¹		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-пентанамидоциклогексанкарбоксамид	642,4
25.18 ¹		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(3-метилбутанамидо)циклогексанкарбоксамид	642,5

Альтернативные условия:

Стадия 3: ¹Основание представляло собой пиридин;

²Растворитель представлял собой EtOAc;

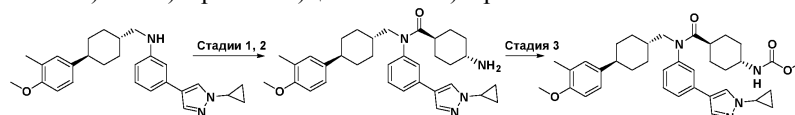
³к.т., 0,5-3 ч.

⁴Из Соединения 25.13 (1 М NaOH, THF CH₃OH, к.т.).

⁵Из Соединения 25.09 (NaN, THF, CH₃I, 0°C-к.т.).

⁶Из Соединения 25.14 (методика для соединения 2).

Соединение 26: Метил(транс-4-((3-(1-циклопропил-1Н-пирозол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)карбамат



Стадия 1: трет-Бутил(транс-4-((3-(1-циклопропил-1Н-пирозол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-

метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)карбамат

Пиридин (0,17 мл, 2,10 ммоль) и затем промежуточное соединение 19.02 (38,6 мг/мл в толуоле, 8 мл, 1,18 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 14.22 (223 мг, 0,537 ммоль) в толуоле (2 мл) при к.т. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 55 мин, вливали в 30 мл насыщенного раствора NaHCO_3 и затем экстрагировали добавлением 30 мл EtOAc . Органический слой промывали 30 мл насыщенного солевого раствора, сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле (30-60% EtOAc в гексанах) с получением трет-бутил(транс-4-((3-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)карбамата (328 мг, 95%) в виде белой пены.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,34 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,98-6,92 (m, 2H), 6,81-6,76 (m, 1H), 6,54 (d, 1H), 3,78-3,69 (m, 4H), 3,64-3,46 (m, 1H), 3,17-3,04 (m, 1H), 2,38-2,28 (m, 1H), 2,12-2,00 (m, 4H), 1,81-1,60 (m, 8H), 1,50-1,22 (m, 15H), 1,12-0,95 (m, 6H), 0,85-0,70 (m, 2H); ЖХМС: 663,7 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Стадия 2: транс-4-Амино-N-(3-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид

Раствор трет-бутил(транс-4-((3-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)карбамата (321 мг, 0,50 ммоль) и трифторуксусной кислоты (20% в CH_2Cl_2 , 5 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч, разбавляли 25 мл CH_2Cl_2 , промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (2×30 мл) и затем промывали 30 мл насыщенного солевого раствора. Объединенные водные слои обратно экстрагировали добавлением 20 мл CH_2Cl_2 . Объединенные экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением транс-4-амино-N-(3-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамида (267 мг, 98%) в виде беловатой пены.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,34 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,97-6,93 (m, 2H), 6,80-6,76 (m, 1H), 3,77-3,69 (m, 4H), 3,64-3,47 (m, 2H), 3,11-2,87 (m, 1H), 2,47-2,38 (m, 1H), 2,38-2,28 (m, 1H), 2,26-2,13 (m, 1H), 2,11-2,00 (m, 4H), 1,80-1,70 (m, 4H), 1,70-1,58 (m, 4H), 1,48-1,37 (m, 3H), 1,35-1,22 (m, 2H), 1,12-0,95 (m, 6H), 0,72-0,59 (m, 2H); ЖХМС: 541,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: Метил(транс-4-((3-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)карбамат

Триэтиламин (0,13 мл, 0,74 ммоль) и затем метилхлорформиат (17 мкл, 0,22 ммоль) добавляли к раствору транс-4-амино-N-(3-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамида (100 мг, 0,19 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) при 0°C в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 13 мин, разбавляли 20 мл CH_2Cl_2 , промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (2×20 мл) и затем промывали насыщенным солевым раствором (20 мл). Объединенные водные промывки обратно экстрагировали добавлением 20 мл CH_2Cl_2 . Объединенные экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле (40-90% EtOAc в гексанах) с получением метил(транс-4-((3-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)карбамата (88 мг, 79%) в виде белой пены.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,34 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,97-6,92 (m, 2H), 6,87-6,81 (m, 1H), 6,81-6,76 (m, 1H), 3,77-3,69 (m, 4H), 3,65-3,38 (m, 5H), 3,22-3,09 (m, 1H), 2,38-2,28 (m, 1H), 2,11-2,00 (m, 4H), 1,80-1,62 (m, 8H), 1,49-1,35 (m, 3H), 1,35-1,22 (m, 2H), 1,11-0,95 (m, 6H), 0,87-0,73 (m, 2H); ЖХМС: 599,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Указанные ниже соединения синтезировали из промежуточного соединения 14.22 и подходящего ацилирующего агента в соответствии с методиками, описанными для соединения 26.

Соед.	Структура	Наименование	[M+H] ⁺
26.01 ¹		транс-4-Ацетамидо- <i>N</i> -(3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	583,5
26.02		транс- <i>N</i> -(3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(метилсульфонамидо)циклогексанкарбоксамид	619,5
26.03 ^{2,6}		транс- <i>N</i> -(3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-4-(2-гидроксиацетамидо)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	599,5
26.04 ³		2-((транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)амино)-2-оксоэтилметилкарбамат	656,6
26.05 ⁴		2-Гидроксиэтил(транс-4-((3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)карбамат	629,3
26.06 ⁵		транс- <i>N</i> -(3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-4-(транс-4-гидроксициклогексанкарбоксамидо)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	667,6

Альтернативные условия:

Стадия 3: ¹Ac₂O, Et₃N, EtOAc, к.т.;

²Растворитель представлял собой EtOAc.

³Из Соединения 26.03 (методика для соединения 2).

⁴Из Промежуточного соединения 20 (Et₃N, CH₂Cl₂, к.т., в течение ночи).

⁵Из Промежуточного соединения 19, затем десилилирование (1 N HCl, THF, CH₃OH, 0°C-к.т., 75 мин).

⁶Из ацетоксиацетилхлорида, затем гидролиз (1 M NaOH, THF, CH₃OH, к.т.).

Указанные ниже соединения синтезировали из подходящего промежуточного соединения и подходящих ацилирующих агентов в соответствии с методиками, описанными для соединения 26.

Соед.	Структура	Наименование	[M+H] ⁺
26.07 ^{1,4,6}		транс-4-Ацетамидо- <i>N</i> -(3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)- <i>N</i> -((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид	609,5
26.08 ^{1,6}		2-(((4-(3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил)амино)-2-оксоэтил-транс-ацетат	667,6
26.09 ⁷		транс- <i>N</i> -(3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-4-(2-гидроксиацетамидо)- <i>N</i> -((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид	625,4
26.10 ^{1,4,6}		транс-4-Ацетамидо- <i>N</i> -(3-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	585,5
26.11 ^{1,6}		2-(((транс-4-((3-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)амино)-2-оксоэтилацетат	643,5
26.12 ⁷		транс-4-(2-Гидроксиацетамидо)- <i>N</i> -(3-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	601,5
26.13 ^{1,5}		транс-4-(Ацетамидометил)- <i>N</i> -(3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	597,3
26.14 ^{1,5}		Метил-((транс-4-((3-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)метил)карбамат	613,6
26.15 ^{1,5}		транс- <i>N</i> -(3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(метилсульфонамидометил)циклогексанкарбоксамид	633,5

26.16 ^{1,7}		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)фенил)-4-(2-гидроксиацетидамо)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	600,4
26.17 ^{2,6}		2-((транс-4-(4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)амино)-2-оксоэтилацетат	643,6
26.18 ⁷		транс- <i>N</i> -(4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(2-гидроксиацетидамо)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	601,4
26.19 ^{1,4}		транс-4-Ацетидамо- <i>N</i> -(3-(2-циклопропилоксазол-4-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	584,5
26.20 ^{2,4,6}		транс-4-Ацетидамо- <i>N</i> -(4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	585,5
26.21 ³		Метил(транс-4-(4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)карбамат	602,4
26.22 ^{3,8}		транс-4-(Аминометил)- <i>N</i> -(4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)- <i>N</i> -((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	558,5

Альтернативные условия:

Стадия 1: ¹Растворитель представлял собой CH₂Cl₂;

²DMAP, пиридин, 80°C;

³DMAP, Et₃N, толуол, 80°C; Стадия 3:

⁴Ac₂O;

⁵Основание представляло собой пиридин;

⁶Растворитель представлял собой EtOAc.

⁷В результате гидролиза ацетилированного соединения (1 М NaOH, THF CH₃OH, к.т).

⁸Только стадии 1 и 2.

Указанные ниже соединения синтезировали из Соединения 4.16 или Соединения 26.22 в соответствии с методикой, описанной для соединения 26, Стадия 3.

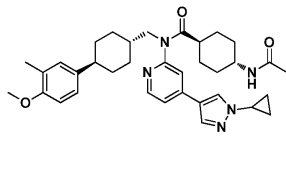
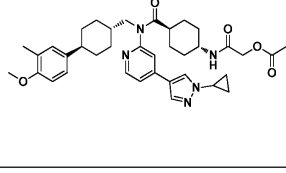
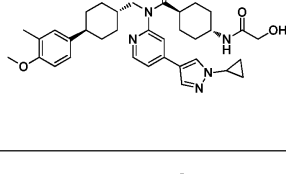
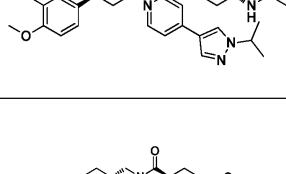
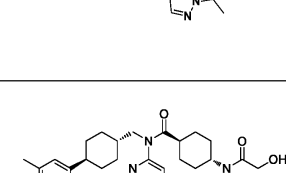
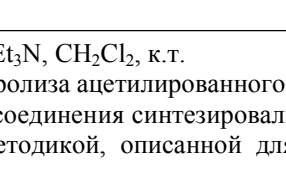
Соед.	Структура	Наименование	[M+H] ⁺
26.23 ¹		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-ацетамидоэтил)карбамат	670,5
26.24 ²		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-(метилсульфонамидо)этил)карбамат	706,6
26.25		транс-4-((3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилэтан-1,2-диилдикарбамат	686,8
26.26		транс- <i>N</i> -(4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)- <i>N</i> -((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)-4-(метилсульфонамидометил)циклогексанкарбоксамид	636,6
26.27		Метил-((транс-4-((4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)метил)карбамат	616,6
26.28		Этил-((транс-4-((4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)метил)карбамат	630,6
26.29 ³		транс- <i>N</i> -(4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((2-гидроксиацетамидо)метил)- <i>N</i> -((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	616,5

Стадия 3: ¹As₂O, Et₃N, EtOAc, к.т.;

²Растворитель представлял собой EtOAc.

³Из ацетоксиацетилхлорида, затем гидролиз (1 М NaOH, THF, CH₃OH, к.т).

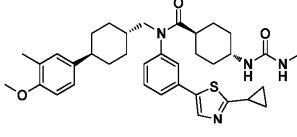
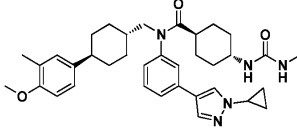
Указанные ниже соединения синтезировали из промежуточного соединения 23.07 или промежуточного соединения 23.08 в соответствии с методиками, описанными для соединения 26, Стадии 2 и 3.

Соед.	Структура	Наименование	[M+H] ⁺
26.30 ¹		транс-4-Ацетиамидо- <i>N</i> -(4-(1-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	584,5
26.31		2-((транс-4-((4-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамойл)циклогексил)амино)-2-оксоэтилацетат	642,6
26.32 ²		транс- <i>N</i> -(4-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-(2-гидроксиацетиамидо)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	600,4
26.33 ¹		транс-4-Ацетиамидо- <i>N</i> -(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	586,5
26.34		2-((транс-4-((4-(1-Изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамойл)циклогексил)амино)-2-оксоэтилацетат	644,6
26.35 ²		транс-4-(2-Гидроксиацетиамидо)- <i>N</i> -(4-(1-изопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	602,5

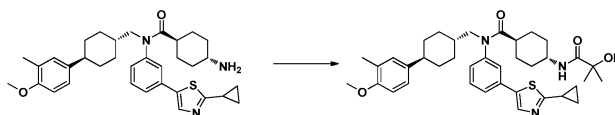
Стадия 3: ¹Ac₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, к.т.

²В результате гидролиза ацетилированного соединения (1 М NaOH, THF, CH₃OH, к.т).

Указанные ниже соединения синтезировали из соединения 25, Стадия 2 или соединения 26, Стадия 2 в соответствии с методикой, описанной для соединения 5 с использованием метиламина (40% в CH₃OH).

Соед.	Структура	Наименование	[M+H] ⁺
26.36		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(3-метилуреидо)циклогексанкарбоксамид	615,5
26.37		транс- <i>N</i> -(3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(3-метилуреидо)циклогексанкарбоксамид	598,5

Соединение 27: транс-*N*-(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-4-(2-гидрокси-2-метилпропанамидо)-*N*-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид



Гексафторфосфат(V) ((1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)окси)три(пирролидин-1-ил)фосфония (229,9 мг, 0,442 ммоль) и $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,804 ммоль, 0,14 мл) добавляли к раствору соединения 25, Стадия 2 (205,4 мг, 0,368 ммоль), 2-гидрокси-2-метилпропановой кислоты (46,1 мг, 0,442 ммоль) и DMF (2 мл) при 0°C в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, вливали в воду (30 мл) и затем экстрагировали добавлением EtOAc (3×20 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (2×20 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и затем очищали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ (вода(10 mM NH_4CO_3)/ CH_3CN) с получением транс-N-(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-4-(2-гидрокси-2-метилпропанамидо)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид (76,8 мг, 32%) в виде белого твердого вещества.

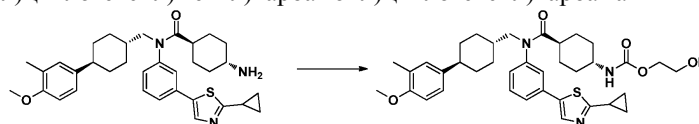
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,09 (s, 1H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,55-7,47 (m, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,98-6,91 (m, 2H), 6,78-6,76 (m, 1H), 5,17 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,55-3,49 (m, 2H), 3,42-3,40 (m, 1H), 2,47-2,39 (m, 1H), 2,33 (t, 1H), 2,08-2,03 (m, 4H), 1,80-1,57 (m, 8H), 1,51-1,37 (m, 3H), 1,35-1,22 (m, 2H), 1,19-1,11 (m, 8H), 1,11-0,90 (m, 6H); ЖХМС: 644,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Указанные ниже соединения синтезировали из соединения 25, Стадия 2 и подходящей кислоты в соответствии с методикой, описанной для соединения 27.

Соед.	Структура	Наименование	$[\text{M}+\text{H}]^+$
27.01		транс-N-(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-4-(2-гидроксипропанамидо)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	630,4
27.02		N-(транс-4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамойл)циклогексил)оксетан-3-карбоксамид	642,5
27.03		транс-4-(2-(1H-Имидазол-1-ил)ацетамидо)-N-(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	666,5
27.04		транс-4-(2-(1H-Имидазол-2-ил)ацетамидо)-N-(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	666,6
27.05		N-(транс-4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамойл)циклогексил)-1-метилазетидин-3-карбоксамид	655,5
27.06 ¹		N-(транс-4-((3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамойл)циклогексил)азетидин-3-карбоксамид	641,5

Из 1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-карбоновой кислоты после снятия защитной группы ($\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$).

Соединение 28: 2-Гидроксиэтил(транс-4-((3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)карбамат

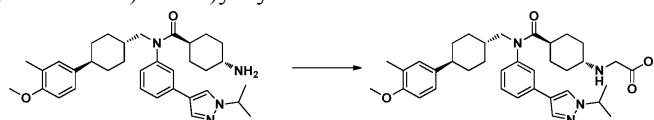


Карбонат калия (148,6 мг, 1,07 ммоль) добавляли к раствору соединения 25, Стадия 2 (200 мг, 0,358 ммоль) и 1,3-диоксолан-2-он (94,7 мг, 1,08 ммоль) в DMF (5 мл) при к.т. Смесь нагревали при 120°C в течение ночи в атмосфере N₂, вливали в воду (50 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (3×50 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и затем очищали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ (вода(10 mM NH₄HCO₃)-MeCN) с получением 2-гидроксиэтил(транс-4-((3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)карбамата (19 мг, 8%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,09 (s, 1H), 7,48-7,63 (m, 3H), 7,27 (d, 1H), 6,94-6,86 (m, 3H), 6,79-6,738 (m, 1H), 4,69-4,63 (m, 1H), 3,89-3,83 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,70-3,49 (m, 4H), 3,19-3,12 (m, 1H), 2,34-2,33 (m, 1H), 2,15-1,96 (m, 4H), 1,85-1,55 (m, 9H), 1,48-1,38 (m, 3H), 1,37-1,27 (d, 2H), 1,18-0,97 (m, 6H), 0,93-0,81 (m, 2H); ЖХМС: 646,3 [M+H]⁺.

Соединение 29:

2-((транс-4-((3-(1-Изопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)амино)уксусная кислота



Стадия 1: Этил-2-((транс-4-((3-(1-Изопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)амино)ацетат

Этил-2-бромацетат (257,2 мг, 1,54 ммоль) добавляли к раствору соединения 26.10, Стадия 2 (380 мг, 0,7 ммоль), Et₃N (0,22 мл, 1,54 ммоль) и CH₂Cl₂ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, концентрировали и затем очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc/EtOH = 4/3/1). Соединение далее очищали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ (вода(0,05% HCl)/MeCN) с получением этил-2-((транс-4-((3-(1-Изопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)амино)ацетата (65,5 мг, 15%) в виде белого твердого вещества.

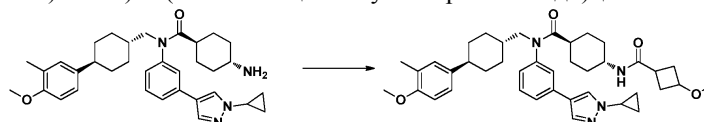
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,32 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,12-7,02 (m, 1H), 6,98-6,90 (m, 2H), 6,82-6,73 (m, 1H), 4,58-4,42 (m, 1H), 4,04 (q, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,64-3,44 (m, 2H), 3,38-3,32 (m, 4H), 2,40-2,21 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 4H), 1,83-1,58 (m, 8H), 1,48-1,41 (m, 7H), 1,40-1,22 (m, 4H), 1,11 (t, 3H), 1,07-0,96 (m, 2H), 0,70-0,51 (m, 2H); ЖХМС: 629,5 [M+H]⁺.

Стадия 2: 2-((транс-4-((3-(1-Изопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)амино)уксусная кислота

Моногидрат гидроксида лития (53,4 мг, 1,27 ммоль) добавляли к раствору этил-2-((транс-4-((3-(1-Изопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)амино)ацетата (100 мг, 0,16 ммоль), THF (4 мл) и H₂O (1 мл) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение ночи. Полученный раствор концентрировали при к.т. для удаления большей части THF, разбавляли H₂O (10 мл) и затем концентрировали далее до удаления 5 мл H₂O. Смесь охлаждали до 0°C и 1 M HCl по каплям добавляли при энергичном перемешивании (во избежание комкования) до значения pH=6. Твердое вещество фильтровали, промывали ледяной H₂O (20 мл) и затем сушили в условиях высокого вакуума с получением 2-((транс-4-((3-(1-Изопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)амино)уксусной кислоты (70 мг, 73%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,34 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,14-7,05 (m, 1H), 7,02-6,87 (m, 2H), 6,83-6,70 (m, 1H), 4,59-4,42 (m, 1H), 3,85-3,55 (m, 5H), 3,15-3,01 (m, 2H), 2,88-2,72 (m, 1H), 2,40-2,27 (m, 1H), 2,21-2,03 (m, 4H), 2,01-1,85 (m, 2H), 1,85-1,65 (m, 6H), 1,53-1,24 (m, 11H), 1,15-0,86 (m, 4H); ЖХМС: 601,4 [M+H]⁺.

Соединение 30 транс-N-(3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(3-метоксициклобутанкарбоксамидо)циклогексанкарбоксамид



Смесь соединения 26, Стадия 2 (80 мг, 0,15 ммоль), 3-метоксициклобутанкарбоновой кислоты (30 мг, 0,23 ммоль), EDCI (47 мг, 0,24 ммоль), iPr₂NEt (89 мкл, 0,51 ммоль) и дихлорметана (0,8 мл) переме-

шивали при к.т. в течение 4 ч и затем разбавляли EtOAc (10 мл). Органические фазы промывали водой (10 мл), промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали и затем очищали методом хроматографии на силикагеле (0-10% метанол в дихлорметане) с получением транс-N-(3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(3-метоксициклобутанкарбоксамидо)циклогексанкарбоксамид в виде бледно-желтой пены (77 мг, 79% выход).

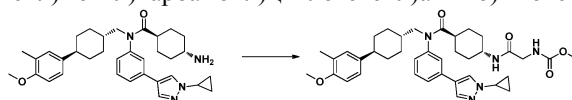
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,34 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,97-6,92 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 3,77-3,69 (m, 4H), 3,69-3,60 (m, 1H), 3,60-3,49 (m, 2H), 3,46-3,35 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,38-2,25 (m, 2H), 2,23-2,14 (m, 2H), 2,11-2,01 (m, 4H), 1,89-1,80 (m, 2H), 1,80-1,61 (m, 8H), 1,48-1,36 (m, 3H), 1,36-1,22 (m, 2H), 1,11-0,95 (m, 6H), 0,84-0,70 (m, 2H); ЖХМС: 653,6 [M+H]⁺.

Указанное ниже соединение синтезировали из подходящего амина и подходящей кислоты в соответствии с методикой, описанной для соединения 30.

Соед.	Структура	Наименование	[M+H] ⁺
30.01		транс-4-(Циклобутанкарбоксамидо)-N-(3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	623,5
30.02		транс-4-(циклобутанкарбоксамидо)-транс-4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)-N-((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	626,5
30.03		транс-N-(4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)-N-((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)-4-(3-метоксициклобутанкарбоксамидо)циклогексанкарбоксамид	656,7
30.04		транс-4-(Циклобутанкарбоксамидометил)-N-(4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)-N-((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	640,6
30.05		транс-N-(4-(2-Циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((3-(диметиламино)циклобутанкарбоксамидо)метил)-N-((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	683,4
30.06 ¹		транс-N-(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(2-(метилсульфонамидо)ацетиамидо)циклогексанкарбоксамид	693,3

¹EDCI, HOBT, iPr₂NEt, DMF, 0°C-к.т., в течение ночи.

Соединение 31: Метил-(2-((транс-4-((3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)амино)-2-оксоэтил)карбамат

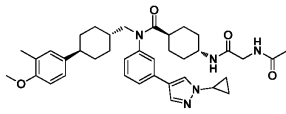
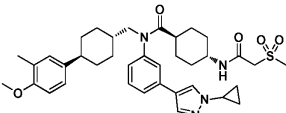
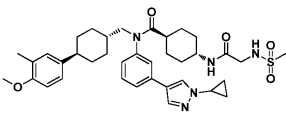
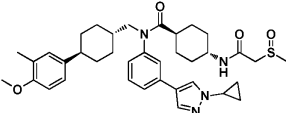
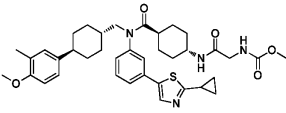
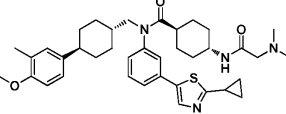


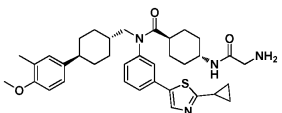
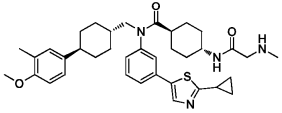
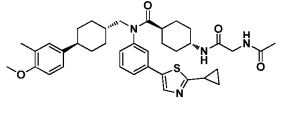
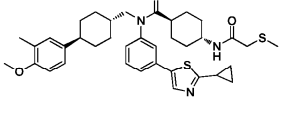
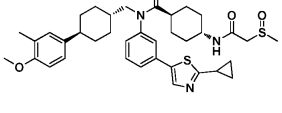
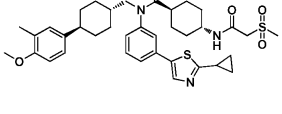
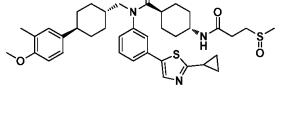
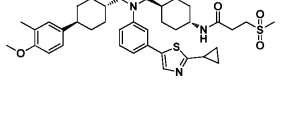
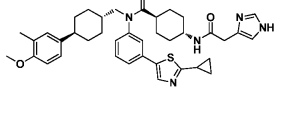
Триэтиламин (449,1 мг, 4,44 ммоль) добавляли к раствору соединения 26, Стадия 2 (200 мг, 0,37 ммоль) и 2-((метоксикарбонил)амино)уксусной кислоты (147,7 мг, 1,11 ммоль) в DMF (3 мл) в атмосфере

N₂ при 0°C. Затем по каплям при 0°C добавляли 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан-2,4,6-триоксид (942 мг, 1,48 ммоль, 50% чистота). Смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение ночи. Смесь вливали в H₂O (40 мл) и затем экстрагировали добавлением EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и затем очищали методом обращенно-фазовой преп. ВЭЖХ (вода(10мМ NH₄HCO₃)/MeCN) с получением метил-(2-((транс-4-((3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)амино)-2-оксоэтил)карбамата (35,1 мг, 14%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,34 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,18-7,08 (m, 2H), 6,97-6,92 (m, 2H), 6,81-6,74 (m, 1H), 3,78-3,69 (m, 4H), 3,65-3,52 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,46-3,38 (m, 3H), 2,38-2,28 (m, 1H), 2,12-2,03 (m, 4H), 1,81-1,62 (m, 8H), 1,50-1,37 (m, 3H), 1,35-1,22 (m, 2H), 1,12-0,95 (m, 6H), 0,91-0,77 (m, 2H); ЖХМС: 656,3 [M+H]⁺.

Указанные ниже соединения синтезировали из соединения 26, Стадия 2 или соединения 25, Стадия 2 и подходящих кислот в соответствии с методикой, описанной для соединения 31.

Соед.	Структура	Наименование	[M+H] ⁺
31.01		транс-4-(2-Ацетамидоацетамидо)-N-(3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	640,6
31.02		транс-N-(3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(2-(метилсульфонил)ацетамидо)циклогексанкарбоксамид	661,3
31.03		транс-N-(3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(2-(метилсульфонамидо)ацетамидо)циклогексанкарбоксамид	676,6
31.04 ¹		транс-N-(3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(2-(метилсульфинил)ацетамидо)циклогексанкарбоксамид	645,3
31.05		Метил-(2-((транс-4-((3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил)амино)-2-оксоэтил)карбамат	673,3
31.06		транс-N-(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-4-(2-(диметиламино)ацетамидо)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	643,4

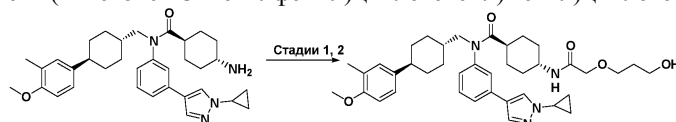
31.07 ³		транс-4-(2-Аминоацетида)-N-(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	615,4
31.08 ³		транс-N-(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(2-(метиламино)ацетида)циклогексанкарбоксамид	629,5
31.09		транс-4-(2-Ацетидаоацетида)-N-(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	657,4
31.10		транс-N-(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(2-(метилтио)ацетида)циклогексанкарбоксамид	646,6
31.11 ²		транс-N-(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(2-(метилсульфинил)ацетида)циклогексанкарбоксамид	662,5
31.12		транс-N-(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(2-(метилсульфонил)ацетида)циклогексанкарбоксамид	678,5
31.13 ¹		транс-N-(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(3-(метилсульфинил)пропанамида)циклогексанкарбоксамид	676,2
31.14		транс-N-(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(3-(метилсульфонил)пропанамида)циклогексанкарбоксамид	692,5
31.15		транс-4-(2-(1H-Имидазол-4-ил)ацетида)-N-(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	666,5

¹В результате окисления сульфида (NaOI₄, THF/H₂O, 0°C-к.т., в течение ночи).

²Из соединения 31.10 (m-CPBA, CH₂Cl₂, 0°C-к.т., 2 ч).

³После удаления Boc (HCl/EtOAc).

Соединение 32: транс-N-(3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-4-(2-(3-гидроксипропоксид)ацетида)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид



Стадия 1: транс-4-(2-Хлорацетамидо)-N-(3-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид

Раствор соединения 26, Стадия 2 (500 мг, 0,924 ммоль) и пиридина (789,9 мг, 9,99 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза при 0°C. 2-Хлорацетилхлорид (313,3 мг, 2,77 ммоль) добавляли. Смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Смесь вливали в воду (60 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (3×40 мл). Органический слой объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и затем очищали методом преп. ТСХ (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 10/1$) с получением транс-4-(2-хлорацетамидо)-N-(3-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамида (400 мг, 70%) в виде черно-коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,75 (d, 2H), 7,51-7,40 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,99-6,93 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,23 (d, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,70-3,57 (m, 3H), 2,46-2,34 (m, 1H), 2,25-2,11 (m, 4H), 2,07-1,92 (m, 2H), 1,92-1,68 (m, 8H), 1,43-1,28 (m, 2H), 1,27-1,05 (m, 7H), 1,03-0,87 (m, 2H); ЖХМС: 617,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: транс-N-(3-(1-Циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-4-(2-(3-гидроксипропокси)ацетамидо)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид

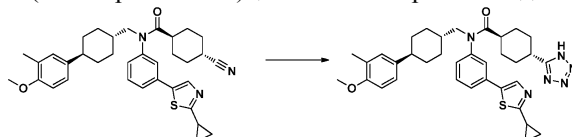
Гидрид натрия (12,2 мг, 0,303 ммоль, 60% чистота) добавляли к раствору пропан-1,3-диола (31,4 мг, 0,413 ммоль) в DMF (5 мл) при 0°C в атмосфере N_2 . Через 30 мин при 0°C добавляли транс-4-(2-хлорацетамидо)-N-(3-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид (170 мг, 0,275 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение ночи. Смесь вливали в воду (30 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и затем очищали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ (вода(10 mM NH_4HCO_3)/MeCN) с получением транс-N-(3-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-4-(2-(3-гидроксипропокси)ацетамидо)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамида (18,1 мг, 10%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,33 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,01-6,88 (m, 2H), 6,84-6,68 (m, 1H), 4,45-4,41 (m, 1H), 3,81-3,71 (m, 5H), 3,64-3,45 (m, 3H), 3,45-3,39 (m, 5H), 2,39-2,26 (m, 1H), 2,12-2,01 (m, 4H), 1,84-1,54 (m, 10H), 1,52-1,35 (m, 3H), 1,33-1,21 (m, 2H), 1,14-0,85 (m, 8H); ЖХМС: 657,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Указанные ниже соединения синтезировали из подходящих исходных веществ в соответствии с методиками, описанными для соединения 32.

32.01		транс- <i>N</i> -(3-(1-Циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-4-(2-(2-гидроксиэтокси)ацетамидо)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	643,8
32.02		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-4-(2-(2-гидроксиэтокси)ацетамидо)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	660,6
32.03		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-4-(2-(3-гидроксипропокси)ацетамидо)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	674,5
32.04		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-4-(2-(2-(диметиламино)этокси)ацетамидо)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	687,6
32.05 ¹		транс-4-(2-(2-Аминоэтокси)ацетамидо)- <i>N</i> -(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид	659,5
32.06		транс- <i>N</i> -(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)- <i>N</i> -((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(2-(2-(метиламино)этокси)ацетамидо)циклогексанкарбоксамид	673,5

¹ Из Вос-защищенного аминспирта (NaOH, TBAI, толуол, 80°C; затем TFA/CH₂Cl₂, к.т., 3
Соединение 33: транс-*N*-(3-(2-Циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-*N*-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(2Н-тетразол-5-ил)циклогексанкарбоксамид



Раствор промежуточного соединения 21.21 (345 мг, 0,607 ммоль), TMSN₃ (700 мг, 6,08 ммоль), дибутилстаннанона (75,63 мг, 0,303 ммоль) и толуола (25 мл) нагревали при 120°C в течение ночи в атмосфере N₂, давали охладиться до к.т. и затем концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали методом обращенно-фазовой преп. ВЭЖХ (вода(0,05% HCl))/CH₃CN) с получением транс-*N*-(3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)-*N*-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(2Н-тетразол-5-ил)циклогексанкарбоксамида (108,2 мг, 29%) в виде белого твердого вещества.

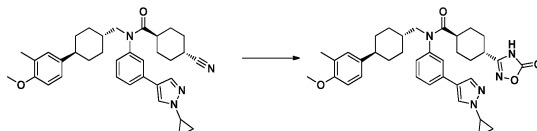
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,99 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,01-6,91 (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,76-3,60 (m, 2H), 3,09-2,96 (m, 1H), 2,47-2,32 (m, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,07 (d, 2H), 1,98-1,82 (m, 6H), 1,81-1,68 (m, 2H), 1,64-1,51 (m, 1H), 1,49-1,30 (m, 4H), 1,30-1,17 (m, 4H), 1,14-1,08 (m, 2H); ЖХМС: 611,3 [M+H]⁺.

Указанное ниже соединение синтезировали из промежуточного соединения 21.23 в соответствии с методикой, описанной для соединения 33.

Соед.	Структура	Наименование	[M+H] ⁺
33.01		транс-N-(3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N'-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(2H-тетразол-5-ил)циклогексанкарбоксамид	594,3

Соединение 34:

транс-N-(3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N'-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклогексанкарбоксамид



Стадия 1: транс-N-(3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-4-((Z)-N'-гидроксикарбамимидоил)-N'-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид

Гидроксиламингидрохлорид (1,21 г, 17,43 ммоль) в воде (5 мл) по каплям добавляли к раствору карбоната натрия (1,54 г, 18,30 ммоль) в воде (25 мл). Эту смесь добавляли к раствору промежуточного соединения 21.23 (240 мг, 0,435 ммоль) в EtOH (10 мл). Смесь нагревали при 80°C, перемешивали в течение ночи и затем давали охладиться до к.т. Органический растворитель удаляли из смеси. Водный слой экстрагировали добавлением i-PrOH/CHCl₂ (1:3; 3×20 мл). Объединенные слои промывали водой (5 мл), промывали насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и затем очищали методом преп. ТСХ (SiO₂, 100% EtOAc) с получением транс-N-(3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-4-((Z)-N'-гидроксикарбамимидоил)-N'-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамида (200 мг, 79%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,60 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,00-6,90 (m, 2H), 6,81-6,74 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,82-3,69 (m, 4H), 3,66-3,45 (m, 2H), 3,31-3,28 (m, 1H), 2,38-2,29 (m, 1H), 2,18-2,12 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,92-1,85 (m, 1H), 1,78-1,60 (m, 7H), 1,50-1,37 (m, 3H), 1,35-1,20 (m, 3H), 1,10-1,05 (m, 4H), 1,04-0,95 (m, 3H); ЖХМС: 584,3 [M+H]⁺.

Стадия 2: транс-N-(3-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N'-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклогексанкарбоксамид

Смесь транс-N-(3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-4-((Z)-N'-гидроксикарбамимидоил)-N'-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамида (200 мг, 0,342 ммоль), CDI (83,3 мг, 0,513 ммоль) и диоксана (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 0,5 ч и затем давали охладиться до к.т. Смесь вливали в воду (40 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и затем очищали методом преп. ТСХ (SiO₂, 100% EtOAc) с получением транс-N-(3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-N'-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)-4-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклогексанкарбоксамида (42,5 мг, 20%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,98 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,99-6,90 (m, 2H), 6,81-6,74 (m, 1H), 3,78-3,68 (m, 4H), 3,67-3,46 (m, 2H), 2,57-2,51 (m, 1H), 2,36-2,31 (m, 1H), 2,2-2,15 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,86-1,69 (m, 8H), 1,58-1,37 (m, 3H), 1,36-1,21 (m, 3H), 1,12-1,04 (m, 5H), 1,02-0,96 (m, 2H); ЖХМС: 610,4 [M+H]⁺.

Пример А-1: Парентеральная фармацевтическая композиция

Для приготовления парентеральной фармацевтической композиции, подходящей для введения путем инъекции (подкожно, внутривенно), 1-1000 мг описанного в настоящем документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата растворяют в стерильной воде и затем смешивают с 10 мл стерильного физиологического раствора в концентрации 0,9%. При желании добавляют подходящий буфер, а также необязательно кислоту или основание для корректировки pH. Смесь включают в стандартную лекарственную форму, подходящую для введения путем инъекции.

Пример А-2: Раствор для перорального применения

Для приготовления фармацевтической композиции для пероральной доставки к воде добавляют достаточное количество описанного в настоящем документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли (с необязательным солюбилизатором(ами), необязательным буфером(ами) и маскирующими вкус вспомогательными веществами) для получения раствора с концентрацией 20 мг/мл.

Пример А-3: Таблетка для перорального применения

Таблетку готовят путем смешивания 20-50 мас.% описанного в настоящем документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли, 20-50 мас.% микрокристаллической целлюлозы, 1-10 мас.% низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы и 1-10 мас.% стеарата магния или других подходящих вспомогательных веществ. Таблетки готовят путем прямого прессования. Общая масса прессованных

таблеток поддерживается на уровне 100-500 мг.

Пример А-4: Капсула для перорального применения

Для приготовления фармацевтической композиции для пероральной доставки 10-500 мг описанного в настоящем документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли смешивают с крахмалом или другой подходящей порошковой смесью. Смесью помещают в дозированную единицу для перорального введения, такую как твердая желатиновая капсула, которая подходит для перорального введения.

Согласно другому варианту осуществления 10-500 мг описанного в настоящем документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли помещают в капсулу размера 4 или капсулу размера 1 (гипромеллоза или твердый желатин) и капсулу закрывают.

Пример А-5: Гелевая композиция для местного применения

Для приготовления фармацевтической гелевой композиции для местного применения описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль смешивают с гидроксипропилцеллюлозой, пропиленгликолем, изопропилмиристатом и очищенным спиртом USP. Полученную гелевую смесь затем вводят в контейнеры, такие как пробирки, которые подходят для местного применения.

Пример В-1: Анализ in vitro FXR (ТК) Высевание

Клетки CV-1 высевали с плотностью 2000000 клеток в колбу T175 с DMEM + 10% FBS двойной десорбции на древесном угле и инкубировали при температуре 37°C в 5% CO₂ в течение 18 ч (O/N).

Трансфекция

Через 18 ч инкубации среду в колбе T175 заменяли свежим DMEM + 10% супер-десорбированной на древесном угле сывороткой. В полипропиленовой пробирке 2500 мкл OptiMEM (Life Technologies, кат. номер 31985-062) объединяли с экспрессирующими плазмидами для hFXR, hRXR, TK-ECRE-luc и pCMX-YFP. Затем пробирку кратковременно встряхивали и инкубировали при комнатной температуре в течение 5 мин. Реагент для трансфекции (X-tremeGENE HP от Roche, кат. номер 06366236001) добавляли к смеси OptiMEM/плазида, встряхивали и инкубировали при комнатной температуре в течение 20 мин. После инкубации комплекс реагентов для трансфекции/ДНК добавляли к клеткам в колбе T175 и клетки инкубировали при температуре 37°C в 5% CO₂ в течение 18 ч (O/N).

Исследуемые соединения

Соединения серийно разбавляли в DMSO и добавляли к трансфицированным клеткам CV-1. Затем клетки инкубировали в течение 18 ч. На следующий день клетки лизировали и исследовали на люминесценцию.

Репрезентативные данные для иллюстративных раскрытых в настоящем документе соединений представлены в следующей таблице.

Таблица 3

№ соединения	ТК hFXR: EC ₅₀ (мкМ)	№ соединения	ТК hFXR: EC ₅₀ (мкМ)
1	+++	4.20	+++
1.01	+++	4.21	+++
1.02	+++	4.22	+++
1.03	+++	4.23	+++
1.04	+++	4.24	+++
1.05	+++	4.25	+++
1.06	+++	4.26	+++
1.07	+++	4.27	+++
1.08	+++	4.28	+++
1.09	+++	5	+++
1.10	+++	5.01	+++
2	+++	5.02	+++
2.01	+++	5.03	+++
2.02	+++	5.04	+++
2.03	+++	5.05	+++
2.04	+++	5.06	+++
2.05	+++	5.07	+++
2.06	+++	5.08	+++
2.07	+++	5.09	+++
2.08	+++	5.10	+++
3	+++	5.11	+++
3.01	+++	5.12	+++
3.02	+++	5.13	+++
3.03	+++	5.14	+++
3.04	+++	5.15	+++
3.05	+++	5.16	+++
4	+++	5.17	+++
4.01	+++	5.18	+++
4.02	+++	5.19	+++
4.03	+++	5.20	+++
4.04	+++	5.21	+++
4.05	+++	5.22	+++
4.06	+++	5.23	+++
4.07	+++	5.24	+++
4.08	+++	5.25	+++
4.09	+++	5.26	+++
4.10	+++	5.27	+++
4.11	+++	5.28	+++
4.12	+++	5.29	+++
4.13	+++	5.30	+++
4.14	+++	5.31	+++
4.15	+++	5.32	+++
4.16	+++	5.33	+++
4.17	+++	5.34	+++
4.18	+++	5.35	+++
4.19	+++	5.36	+++

5.37	+++
5.38	+++
5.39	+++
5.40	+++
5.41	+++
5.42	+++
5.43	+++
5.44	+++
5.45	+++
5.46	+++
5.47	+++
5.48	+++
5.49	+++
5.50	+++
5.51	+++
5.52	+++
5.53	+++
6	+++
6.01	+++
6.02	+++
6.03	+++
6.04	+++
6.05	+++
6.06	+++
6.07	+++
6.08	+++
6.09	+++
6.10	+++
6.11	+++
6.12	+++
6.13	+++
6.14	+++
6.15	+++
6.16	+++
6.17	+++
6.18	+++
6.19	+++
6.20	+++
6.21	+++
6.22	+++
6.23	+++
6.24	+++
6.25	+++
6.26	+++
6.27	+++
6.28	+++

6.29	+++
6.30	+++
6.31	+++
6.32	+++
6.33	+++
6.34	+++
6.35	+++
6.36	+++
6.37	+++
6.38	+++
6.39	+++
6.40	+++
6.41	+++
6.42	+++
6.43	+++
6.44	+++
6.45	+++
6.46	+++
6.47	+++
6.48	+++
6.49	+++
6.50	+++
6.51	+++
6.52	+++
6.53	+++
6.54	+++
6.55	+++
6.56	+++
6.57	+++
6.58	+++
6.59	+++
6.60	+++
6.61	+++
6.62	+++
6.63	+++
6.64	+++
6.65	+++
6.66	++
6.67	+++
6.68	+++
6.69	+++
6.70	+++
6.71	+++
6.72	+++
6.73	+++
6.74	+++

6.75	+++	7.24	+++
6.76	+++	7.25	+++
6.77	+++	7.26	+++
6.78	++	7.27	+++
6.79	+++	7.28	+++
6.80	+++	7.29	+++
6.81	+++	7.30	+++
6.82	+++	7.31	+++
6.83	+++	7.32	+++
6.84	+++	7.33	+++
6.85	+++	7.34	+++
6.86	+++	7.35	+++
6.87	+++	7.36	+++
6.88	+++	7.37	+++
6.89	+++	7.38	+++
6.90	+++	7.39	+++
6.91	+++	7.40	+++
6.92	+++	7.41	+++
6.93	+++	7.42	+++
6.94	+++	7.43	+++
6.95	+++	7.44	+++
6.96	+++	7.45	+++
7	+++	7.46	+++
7.01	+++	7.47	+++
7.02	+++	7.48	+++
7.03	+++	7.49	+++
7.04	+++	7.50	+++
7.05	+++	7.51	+++
7.06	+++	7.52	+++
7.07	+++	7.53	+++
7.08	+++	7.54	+++
7.09	+++	7.55	+++
7.10	+++	7.56	+++
7.11	+++	7.57	+++
7.12	+++	7.58	+++
7.13	+++	7.59	+++
7.14	+++	7.60	+++
7.15	+++	7.61	+++
7.16	+++	7.62	+++
7.17	+++	7.63	+++
7.18	+++	7.64	+++
7.19	+++	7.65	+++
7.20	+++	7.66	+++
7.21	+++	7.67	+++
7.22	+++	7.68	+++
7.23	+++	7.69	+++

7.70	+++	13	+++
7.71	+++	13.01	+++
7.72	+++	13.02	+++
7.73	+++	13.03	+++
7.74	+++	13.04	+++
7.75	+++	13.05	++
7.76	+++	14	+++
7.77	+++	15	+++
7.78	+++	15.01	+++
7.79	+++	15.02	+++
7.80	+++	15.03	+++
7.81	+++	15.04	+++
7.82	+++	16	+++
7.83	+++	17	+++
7.84	+++	17.01	+++
7.85	+++	17.02	+++
7.86	++	17.03	+++
7.87	+++	17.04	+++
7.88	+++	17.05	+++
7.89	+++	17.06	+++
7.90	+++	17.07	+++
7.91	+++	17.08	+++
7.92	+++	17.09	+++
7.93	+++	17.10	++
7.94	+++	17.11	+++
7.95	+++	17.12	+++
7.96	++	17.13	+++
7.97	+++	17.14	+++
7.98	+++	17.15	+++
7.99	+++	17.16	+++
7.100	+++	17.17	+++
7.101	+++	17.18	++
7.102	+++	17.19	+++
7.103	+++	17.20	+++
7.104	+++	17.21	+
7.105	+++	17.22	+++
7.106	+++	17.23	++
7.107	+++	17.24	+++
7.108	+++	17.25	+++
7.109	+++	17.26	+++
8	+++	17.27	+
8.01	+++	18	+++
9	+++	18.01	+++
10	+++	18.02	+++
11	++	18.03	+++
12	+++	18.04	+++

18.05	+++	21.08	+++
18.06	+++	21.09	+++
18.07	+++	21.10	+++
18.08	+++	21.11	+++
18.09	+++	21.12	+++
18.10	+++	21.13	+++
18.11	+	22	+++
18.12	+	22.01	+++
18.13	+++	22.02	+++
18.14	+++	22.03	+
18.15	+++	22.04	+++
18.16	+++	22.05	++
18.17	++	22.06	++
18.18	+++	23	++
18.19	+++	24	+++
18.20	+++	24.01	+++
18.21	+++	24.02	+++
18.22	+++	24.03	+++
18.23	+++	24.04	+++
18.24	+++	24.05	++
19	+++	24.06	+++
20	+++	25	+++
20.01	+++	25.01	++
20.02	+++	25.02	++
20.03	+++	25.03	+
20.04	+++	25.04	+++
20.05	+++	25.05	+++
20.06	+++	25.06	+++
20.07	+++	25.07	+++
20.08	+++	25.08	+++
20.09	+++	25.09	+++
20.10	+++	25.10	+++
20.11	+++	25.11	+++
20.12	+++	25.12	+++
20.13	+++	25.13	+++
20.14	+++	25.14	+++
20.15	+++	25.15	+++
20.16	+++	25.16	+++
21	+++	25.17	+++
21.01	+++	25.18	+++
21.02	+++	26	+++
21.03	+++	26.01	+++
21.04	+	26.02	+++
21.05	+++	26.03	+++
21.06	+++	26.04	+++
21.07	+++	26.05	+++

26.06	+++	30.05	+
26.07	+++	30.06	+++
26.08	+++	31	+++
26.09	+++	31.01	+
26.10	+++	31.02	++
26.11	+++	31.03	+
26.12	+++	31.04	++
26.13	+++	31.05	+++
26.14	+++	31.06	+++
26.15	+++	31.07	++
26.16	+++	31.08	+++
26.17	+++	31.09	+++
26.18	+++	31.10	+++
26.19	+++	31.11	+++
26.20	+++	31.12	+++
26.21	+++	31.13	++
26.22	+	31.14	+++
26.23	+++	31.15	+++
26.24	+++	32	+++
26.25	+++	32.01	+++
26.26	+++	32.02	+++
26.27	+++	32.03	+++
26.28	+++	32.04	+++
26.29	++	32.05	++
26.30	+++	32.06	+
26.31	+++	33	+++
26.32	+++	33.01	+++
26.33	+++	34	+++
26.34	+++		
26.35	+++		
26.36	+++		
26.37	+++		
27	+++		
27.01	+++		
27.02	+++		
27.03	++		
27.04	+++		
27.05	+		
27.06	+		
28	+++		
29	+		
30	+++		
30.01	+++		
30.02	+++		
30.03	+++		
30.04	+++		

Где "+++" означает $EC_{50} \leq 0,25$ мкМ;

"++" означает $EC_{50} > 0,25$ мкМ и < 1 мкМ;

"+" означает $EC_{50} \geq 1$ мкМ.

Соединения с максимальной эффективностью $<25\%$ от контроля фексармина были классифицированы как "+".

Пример В-2: Анализ in vitro FXR (hSHP)

Высевание

Клетки CV-1 высевали с плотностью 2000000 клеток в колбу T175 с DMEM + 10% FBS двойной десорбции на древесном угле и инкубировали при температуре 37°C в 5% CO₂ в течение 18 ч (O/N).

Трансфекция

Через 18 ч инкубации среду в колбе T175 заменяли свежей DMEM + 10% супер-десорбированная на древесном угле сыворотка. В полипропиленовой пробирке 2500 мкл OptiMEM (Life Technologies, кат. номер 31985-062) объединяли с экспрессирующими плазмидами для hFXR, hRXR, hSHP-luc и pCMX-YFP. Затем пробирку кратковременно встряхивали и инкубировали при комнатной температуре в течение 5 мин. Реагент для трансфекции (X-tremeGENE HP от Roche, кат. номер 06366236001) добавляли к смеси OptiMEM/плазмида, встряхивали и инкубировали при комнатной температуре в течение 20 мин. После инкубации комплекс реагентов для трансфекции/ДНК добавляли к клеткам в колбе T175 и клетки инкубировали при температуре 37°C в 5% CO₂ в течение 18 ч (O/N).

Исследуемые соединения

Соединения серийно разводили в DMSO и добавляли к трансфицированным клеткам CV-1. Затем клетки инкубировали в течение 18 ч. На следующий день клетки лизировали и исследовали на люминесценцию.

Пример В-3. Исследование активности NASH (модель STZ) NASH может быть индуцирован у самца C57BL/6 однократной подкожной инъекцией 200 мкг STZ через 2 дня после рождения с последующей диетой с высоким содержанием жира (HFD) без ограничения после 4-недельного возраста. Продолжая

HFD, соединения могут быть дозированно введены в течение 4-8 недель, чтобы определить эффекты на NASH. Содержание глюкозы натощак можно измерять на протяжении всего исследования с помощью ручного глюкометра. Сывороточная аланинаминотрансфераза (ALT), аспартатаминотрансфераза (AST) и триглицерид (TG) могут быть измерены анализатором клинической химии. Содержание TG в ткани печени можно измерить с помощью набора для анализа триглицеридов (Wako, Токио, Япония). Гистологический анализ срезов печени может быть выполнен на ткани, погруженной в соединение Tissue-TEK O.C.T., быстро замороженной в жидком азоте и сохраняемой при температуре -80°C. Можно выполнить срезы (5 мкм), высушить на воздухе и зафиксировать в ацетоне. Для окрашивания гематоксилином и эозином срезы печени могут быть предварительно зафиксированы раствором Буина, а затем окрашены раствором гематоксилина и эозина. Степень (зона-3) фиброза печени можно оценить с помощью окрашивания сириусом красным.

Пример В-4. Исследование активности NASH (модель AMLN)

NASH индуцируют у самцов мышей C57BL/6 путем индукции диетой AMLN (DIO-NASH) (D09100301, Research Diet, США) (40% жира (18% трансжиров), 40% углеводов (20% фруктоза) и 2% холестерина). Животных держат на диете в течение 29 недель. Через 26 недель диетной индукции выполняют биопсии печени для базовой гистологической оценки прогрессирования заболевания (гепатостеатоз и фиброз), разделяют и рандомизируют по группам лечения в зависимости от стадии фиброза печени, показателей стеатоза и массы тела. Через три недели после биопсии мышей разделяют на группы лечения и ежедневно вводят перорально через желудочный зонд агонисты FXR в течение 8 недель. В конце исследования выполняют биопсии печени для оценки стеатоза и фиброза печени путем изучения срезов тканей, окрашенных Н&Е и сириусом красным, соответственно. Содержание общего коллагена в печени измеряют колориметрическим определением остатков гидроксипролина посредством кислотного гидролиза коллагена. Содержание триглицеридов и общего холестерина в гомогенатах печени измеряют в единичных определениях с использованием автоанализатора Cobas C-111 с коммерческим набором (Roche Diagnostics, Германия) в соответствии с инструкциями производителя.

Пример В-5. Модель фиброза CCl₄

Фиброз можно индуцировать у самцов мышей BALB/c путем двухнедельного введения CCl₄, вводимого путем внутрибрюшинной инъекции. CCl₄ составляют 1:1 в масле и впрыскивают IP в дозе 1 мл/кг. Через 2-4 недели индукции фиброза соединения можно вводить ежедневно перорально через зонд в течение 2-6 недель лечения, продолжая введение CCl₄. По окончании исследования печень можно фиксировать формалином и окрашивать красителем сириусом красным для гистопатологической оценки фиброза. Общее содержание коллагена может быть измерено колориметрическим определением остатков гидроксипролина посредством кислотного гидролиза коллагена. Сывороточная аланинаминотрансфераза (ALT) и аспартатаминотрансфераза (AST) могут быть измерены с помощью клинического химического анализатора.

Пример В-6. Модель внутрипеченочного холестаза

Экспериментальный внутрипеченочный холестаз, вызванный лечением 17α-этинилэстрадиолом (EE2) у грызунов, является широко используемой моделью *in vivo* для изучения механизмов, вовлеченных в индуцированный эстрогеном холестаз. Внутрипеченочный холестаз может быть индуцирован у взрослых мышей-самцов посредством подкожной инъекции 17α-этинилэстрадиола (E2) в дозе 10 мг/кг ежедневно в течение 5 дней. Исследование лигандов FXR можно проводить путем введения соединений во время индукции холестаза E2. Холестатические эффекты могут быть количественно оценены путем оценки отношения массы печени к массе тела, а измерение общего количества желчных кислот в сыворотке и содержание щелочной фосфатазы может быть измерено с использованием реагентов и контролей от Diagnostic Chemicals Ltd. и анализатора Cobas Mira plus CC (Roche Diagnostics). Для измерения гистологии и митоза образцы печени от каждой мыши можно фиксировать в 10% нейтральном забуференном формалине. Слайды окрашивают гематоксилином и эозином с использованием стандартных протоколов и исследуют микроскопически на предмет структурных изменений. Пролиферацию гепатоцитов оценивают иммуногистохимическим окрашиванием на Ki67.

Пример В-7. Прямая регуляция целевых генов

Прямая регуляция целевых генов с помощью лигандов FXR может быть оценена путем острого или хронического введения мышам соединений и сбора тканей в различные моменты времени после введения дозы. РНК может быть выделена из тканей, таких как подвздошная кишка и печень, и подвергнута обратной транскрипции кДНК для количественного анализа ПЦР генов, известных в литературе, которые прямо и косвенно регулируются FXR, такими как SHP, BSEP, IBABP, FGF15, CYP7A1, CYP8B1 и C3.

Пример В-8. Исследование PK у мышей

Фармакокинетику в плазме любого из соединений, описанных в настоящем документе в качестве исследуемого изделия, измеряют после однократного болюсного внутривенного и перорального введения мышам (CD-1, C57BL и мышам с индуцированным диетой ожирением). Исследуемое изделие составляют для внутривенного введения в растворе-наполнителе DMSO, PEG400, гидроксипропил-β-циклодекстрина (HPβCD) и вводят (например, в дозе 3 мл/кг) при выбранных уровнях дозы. Компози-

цию для орального дозирования готовят в соответствующих наполнителях для перорального введения (растительные масла, PEG400, солютол, цитратный буфер или карбоксиметилцеллюлоза) и вводят в объеме дозы 5-10 мл/кг при выбранных уровнях дозы. Образцы крови (приблизительно 0,15 мл) собирают способом с использованием защечного мешка в заранее определенные интервалы времени после внутривенного или перорального введения в пробирки, содержащие EDTA. Плазму выделяют центрифугированием крови при 10000 g в течение 5 мин и аликвоты переносят в 96-луночный планшет и хранят при температуре 60°C или ниже до анализа.

Калибровочные стандарты исследуемого изделия готовят разбавлением исходного раствора DMSO в диапазоне концентраций. Аликвоты калибровочных стандартов в DMSO объединяют с плазмой от наивной мыши, так что конечные концентрации калибровочных стандартов в плазме в 10 раз ниже, чем калибровочные стандарты в DMSO. Образцы PK в плазме объединяются с чистым DMSO, чтобы соответствовать матрице. Калибровочные стандарты и образцы PK объединяют с ледяным ацетонитрилом, содержащим аналитический внутренний стандарт, и центрифугируют при 1850 g в течение 30 мин при температуре 4°C. Фракции супернатанта анализируют способом LC/MS/MS и количественно сравнивают с калибровочной кривой. Фармакокинетические параметры (площадь под кривой (AUC), C_{max} , T_{max} , период полувыведения ($T_{1/2}$), клиренс (CL), объем распределения в устойчивом состоянии (V_{dss}) и среднее время пребывания (MRT)) рассчитывают через некомпартментный анализ с использованием Microsoft Excel (версия 2013).

Пример В-9. Модель ANIT на крысах

Описанное в настоящем документе соединение оценивают на модели хронического лечения холестаза в диапазоне доз (например, дозы в диапазоне от 0,01 до 100 мг/кг). Эту модель используют для оценки пригодности использования агонистов FXR, например, описанное в настоящем документе соединение для лечения заболеваний холестатической печени, таких как мальабсорбция желчных кислот (например, первичная или вторичная хологенная диарея), желчный рефлюкс-гастрит, коллагеновый колит, лимфоцитарный колит, диверсионный колит, неопределенный колит, синдром Алагилла, желчная атрезия, отторжение трансплантата двенадцатиперстной кишки, костный мозг или трансплантат стволовых клеток, связанный с болезнью трансплантата против хозяина, кистозный фиброз печени и заболевание печени, связанное с парентеральным питанием.

Крысы получают альфа-нафтилизотиоцианат (ANIT) (0,1% мас./мас.) в пище в течение 3 дней перед воздействием описанным в настоящем документе соединением в диапазоне доз (например, дозы в диапазоне от 0,01 до 100 мг/кг). Нехолестатическая контрольная группа получает стандартный рацион без ANIT и служит нехолестатическими контрольными животными ("контроль"). Через 14 дней перорального приема сыворотку крыс анализируют на содержание аналитов. LLQ, нижний предел количественного определения. Среднее $\pm$ SEM; n = 5.

Уровни показателей гепатобилиарного повреждения измеряют в сыворотке крови крысы, например, повышенное содержание циркулирующей аспартатаминотрансферазы (AST), аланинаминотрансферазы (ALT), билирубина и желчных кислот. Воздействие ANIT вызывает глубокий холестаз и гепатоцеллюлярное повреждение. Соединение, которое улучшает многие из этих показателей, применимо при лечении вышеуказанных заболеваний или состояний.

Снижение накопления желчных кислот в печени, увеличение выведения желчных кислот в желчных путях и ингибирование синтеза желчных кислот согласуется с фармакологическим действием агониста FXR. Улучшение конъюгированного с сывороткой билирубина (прямой индикатор печеночной функции) предполагает выздоровление от холестаза с улучшением выведения желчи.

Кроме того, проводят анализ, чтобы установить влияние описанного в настоящем документе соединения на экспрессию фактора роста фибробластов FGF15 в сыворотке (FGF15 у грызунов; FGF19 у человека), гормона, который секретируется в портальной крови и передает сигналы в печень для подавления экспрессии CYP7A1 синергетически с SHP. Прямая FXR-зависимая индукция FGF15/19 наряду с антихолестатическими свойствами FGF15/19 делает его удобным сывороточным биомаркером для обнаружения целевой вовлеченности агонистов FXR.

Уровни FGF15 в сыворотке определяют количественно, используя анализ FGF15 Meso Scale Discovery (MSD). Например, мышиное антитело FGF15 от R&D Systems (AF6755) используют в анализе как в качестве антитела для захвата, так и для обнаружения. MSD SULFO-TAG NHS-Ester используют для мечення антитела FGF15. Стандартные 96-луночные планшеты MSD покрывают захватывающим антителом FGF15, и планшеты блокируют MSD Blocker (R93AA-2). После промывания планшета PBS + 0,05% Tween 20, разбавитель MSD 4 дозированно вводят в каждую лунку и инкубируют в течение 30 мин. 25 мкл разведений или образцов калибратора (сыворотка или плазма с EDTA) помещают в каждую лунку и инкубируют при встряхивании при комнатной температуре.

После промывания добавляют обнаруживающее антитело и инкубируют при встряхивании в течение 1 ч при комнатной температуре. После промывания и добавления буфера считывания MSD (R92TC-2) планшет считывают на MSD SECTOR Imager 6000. Графики стандартной кривой и неизвестных образцов рассчитывают с использованием программного обеспечения для анализа данных MSD.

Описанные в настоящем документе примеры и варианты осуществления предназначены только для иллюстративных целей, и различные модификации или изменения, предложенные специалистам в настоящей области техники, должны быть включены в сущность и сферу применения настоящей заявки и объем прилагаемой формулы изобретения.

Пример В-10. Модель хронического колита DSS у мышей

Мышь с хроническим индуцированным декстрансульфатом натрия (DSS) колитом можно использовать для проверки терапевтического потенциала соединений против воспалительного заболевания кишечника (IBD). Хронический колит может быть вызван получением мышами DSS в питьевой воде. Например, 2% DSS в питьевой воде в течение 5 дней и обычная питьевая вода в течение 5 дней, затем этот цикл получения можно повторить еще два раза с более высокими концентрациями DSS, 2,5 и 3%, соответственно, в общей сложности в течение трех циклов. Колит развивается приблизительно после первого цикла получения DSS, который можно контролировать по потере массы тела, консистенции стула и ректальному кровотечению. Агонист FXR можно исследовать путем одновременного введения мышам, начинающим получение воды с 2% DSS. Альтернативно, исследование агониста FXR может быть выполнено после первого цикла получения воды с 2% DSS и обычной воды. В течение периода введения агониста FXR мышам, терапевтические эффекты можно отслеживать с помощью наблюдений за массой тела, консистенцией стула и ректальным кровотечением. После эвтаназии развитие заболевания и эффекты агониста FXR могут быть дополнительно количественно определены путем измерения массы и длины толстой кишки, гистологии толстой кишки путем окрашивания Н&Е на предмет воспаления и структурных изменений в слизистой оболочке, а также экспрессии белков и РНК генов, связанных с заболеванием.

Пример В-11. Модель адоптивного переноса Т-клеток у мышей с колитом

Модель колита с адоптивным переносом Т-клеток принята в качестве релевантной мышинной модели для воспалительного заболевания кишечника человека (IBD). Для индукции колита в этой модели популяцию CD4 Т-лимфоцитов выделяют из селезенки мышей-доноров, затем субпопуляцию CD4+CD45RB high Т-клеток очищают путем сортировки клеток с использованием проточной цитометрии. Очищенные CD4+CD45RB high Т-клетки вводят в брюшную полость реципиентных мышей SCID. Колит развивается приблизительно через три-шесть недель после переноса Т-клеток, что можно контролировать по потере массы тела (хотя потеря массы тела может быть переменной), непостоянному стулу или кровавой диарее. Исследование агониста FXR можно начинать одновременно с инъекцией очищенных CD4+CD45RB high Т-клеток реципиентным мышам SCID. Альтернативно, агонист FXR можно вводить через две или три недели после переноса Т-клеток, когда в модели уже развился колит. В течение периода введения агониста FXR мышам, терапевтические эффекты можно отслеживать с помощью наблюдений за массой тела, консистенцией стула и ректальным кровотечением. После эвтаназии развитие заболевания и эффекты агониста FXR могут быть дополнительно количественно определены путем измерения массы и длины толстой кишки, гистологии толстой кишки и подвздошной кишки путем окрашивания Н&Е на предмет воспаления и структурных изменений в слизистой оболочке, а также экспрессии белков и РНК генов, связанных с заболеванием.

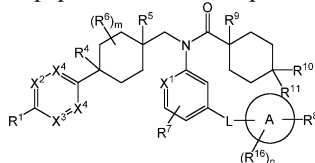
Пример В-12. Мышиная модель Mdr1a-/-

Мышиная модель Mdr1a-/- представляет собой модель спонтанного колита, которую используют при исследовании новых способов лечения IBD у человека. Потеря гена Mdr1a в этой модели приводит к нарушению барьерной функции кишечника, что приводит к усилению инфильтрации кишечных бактерий и последующему колиту. При надлежащих условиях содержания у мышей Mdr1a-/- может развиваться колит в возрасте от 8 до 13 недель. Во время прогрессирования заболевания для мониторинга заболевания можно использовать индекс активности заболевания (DAI), суммирующий баллы клинического наблюдения по выпадению прямой кишки, консистенции стула и кровотечению из прямой кишки. Исследование агониста FXR можно начинать на начальной стадии заболевания, как правило, с оценкой DAI менее чем 1,0. Альтернативно, введение агониста FXR может быть начато, когда развился колит, как правило, с оценкой DAI выше чем 2,0. Терапевтические эффекты агониста FXR могут контролироваться путем измерения DAI, и исследование может быть прекращено, когда достигнута желаемая тяжесть заболевания, как правило, с оценкой DAI приблизительно 5,0. После эвтаназии развитие заболевания и эффекты агониста FXR могут быть далее количественно определены путем измерения массы и длины толстой кишки, гистологии толстой кишки путем окрашивания Н&Е на предмет воспаления и структурных изменений в слизистой оболочке, а также экспрессии белков и РНК генов, связанных с заболеванием.

Описанные в настоящем документе примеры и варианты осуществления предназначены только для иллюстративных целей, и различные модификации или изменения, предложенные специалистам в настоящей области техники, должны быть включены в сущность и сферу применения настоящей заявки и объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль



Формула (I)

где кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил, который представляет собой оксазолил, тиазолил, пиразолил или изотиазолил;

или кольцо А представляет собой 6-членный гетероарил, который представляет собой пиридинил или пиримидинил;

X^1 представляет собой СН или N;

R^1 представляет собой H, D, галоген, -CN, -OH, $-N(R^{15})_2$, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 дейтероалкил, C_1 - C_4 дейтероалкокси, C_1 - C_4 фторалкил или C_1 - C_4 фторалкокси;

X^2 представляет собой CR^2 или N;

R^2 представляет собой H, D, галоген, -CN, -OH, $-N(R^{15})_2$, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 дейтероалкил, C_1 - C_4 дейтероалкокси, C_1 - C_4 фторалкил или C_1 - C_4 фторалкокси;

или R^1 и R^2 взяты вместе с промежуточными атомами с образованием конденсированного 5-членного кольца с 2 атомами N, где указанное кольцо является необязательно замещенным 2 заместителями, выбранными из фтора и метила;

X^3 представляет собой CR^3 или N;

R^3 представляет собой H, D, галоген, -CN, -OH, $-N(R^{15})_2$, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 дейтероалкил, C_1 - C_4 дейтероалкокси, C_1 - C_4 фторалкил или C_1 - C_4 фторалкокси;

каждый X^4 независимо представляет собой СН или N;

R^4 представляет собой H;

R^5 представляет собой H;

или R^4 и R^5 взяты вместе с образованием мостика, который представляет собой $-CH_2CH_2-$;

каждый R^6 независимо представляет собой H, D, F, -OH или $-CH_3$;

m представляет собой 0;

R^7 представляет собой H;

L отсутствует или представляет собой $-Y^2-L^1-$;

Y^2 представляет собой $-C\equiv C-$;

L^1 отсутствует;

R^8 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 фторалкил или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил;

R^9 представляет собой H;

R^{10} представляет собой $-CO_2H$, $-C(=O)OR^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-OC(=O)OR^{14}$, $-NR^{15}S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-C(=O)N(R^{12})_2$, $-NR^{15}C(=O)OR^{14}$, $-OC(=O)N(R^{12})_2$ или $-NR^{15}C(=O)N(R^{12})_2$;

или R^{10} представляет собой $-L^2-L^3-L^4-R^{13}$;

L^2 отсутствует или представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкилен;

L^3 отсутствует или представляет собой $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-NR^{15}-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)NR^{15}-$, $-NR^{15}C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$ или $-OC(=O)NR^{15}-$;

L^4 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкилен;

R^{13} представляет собой H, -CN, -OH, $-N(R^{12})_2$, $-NR^{15}S(=O)_2R^{14}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{14}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{14}$, $-OC(=O)OR^{14}$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-C(=O)N(R^{12})_2$, $-NR^{15}C(=O)OR^{14}$, $-OC(=O)N(R^{12})_2$, незамещенный C_1 - C_6 алкил, незамещенный C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_6 циклоалкил, который необязательно замещен метокси или диметиламином; фенил, который необязательно замещен метокси; тетразолил или 5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил;

R^{11} представляет собой H или $-CH_3$;

или R^9 и R^{11} взяты вместе с образованием мостика, который представляет собой $-CH_2CH_2-$;

каждый R^{12} независимо представляет собой H, C_1 - C_4 алкил, гидроксикарбонилметил, метоксикарбонил, метоксикарбонилметил, 2-гидроксиэтил, 2-аминоэтил, 2-метоксиэтил, 2-(диметиламино)этил, 3-гидроксипропил, 2-гидроксипропил, 1-гидроксипропан-2-ил, 1,3-дигидроксипропан-2-ил, 2,3-дигидроксипропил, 2-гидрокси-2-метилпропил, 3-(диметиламино)пропил, 4-(диметиламино)бутил, 2-гидрокси-2-метилбутил, 2-гидрокси-3-метилбутил, 3-гидроксипропан-2-ил, 2-гидрокси-2,3-диметилбутил, 5-(диметиламино)пентил, метилсульфонил, метилкарбонил, циклопропил, оксетанил, азетидинил, который необязательно замещен метилом или трет-бутоксикарбонил; пиперидинил, который необязательно замещен метилом; 1H-имидазол-2-илметил, 1H-пиразол-4-илметил или 2-((N-метил-N-трет-бутоксикарбонил)амино)этил;

R^{14} представляет собой C_1 - C_4 алкил; циклогексил, который необязательно замещен гидрокси, 2-

(метиламино)этилом или гидроксикарбонилметокси; циклобутил, который необязательно замещен метокси или диметиламино; азетинидил, который необязательно замещен -CN, метилом, этилом, изопропилом, трет-бутилом, этинилом, гидрокси, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, метилтио, метилтиометилом, метилсульфонилем, гидроксикарбонилем, метоксикарбонилем, гидроксиметилом, метоксиметилом, гидроксикарбонилметилом, метоксикарбонилметилом, 2-гидроксиэтокси, 2-метоксиэтокси, 2-гидроксипропан-2-илом, амином, метиламино, диметиламино, диметиламиноаметилом, метилсульфинилом, метилсульфинилметилом, метилсульфонилметилом, трет-бутоксикарбониламино, трет-бутоксикарбонил-(N-метил)амино, оксетанилом, 4-гидроксиазетидин-1-илом; оксетанил; морфолинил, который необязательно замещен 1-2 метилами; тиоморфолинил; тиоморфолинил-1-оксид; тиоморфолинил-1,1-диоксид или пиперазинил, который необязательно замещен метилом, этилом или изопропилом;

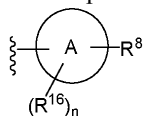
R^{15} представляет собой H или незамещенный C_1 - C_6 алкил;

R^{16} представляет собой $-N(R^{15})_2$ или C_1 - C_4 алкокси и

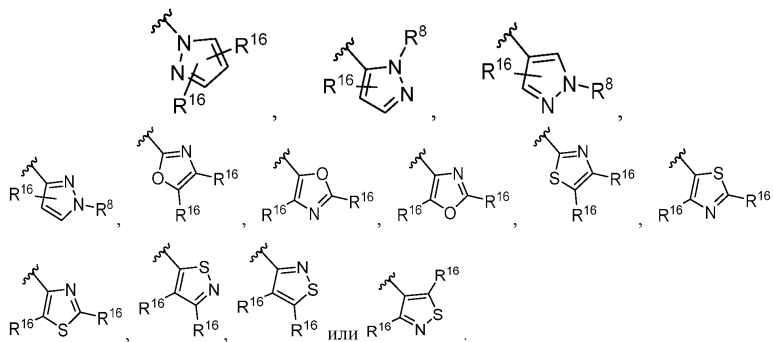
n представляет собой 0, 1 или 2.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой 5-членный гетероарил, который представляет собой тиазолил, оксазолил или пиразолил.

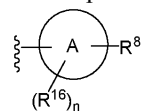
3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где



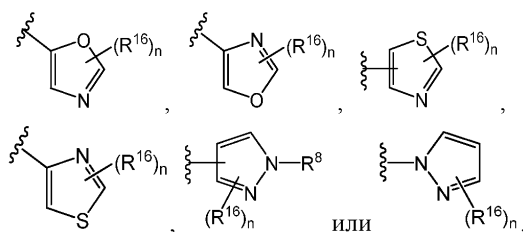
представляет собой



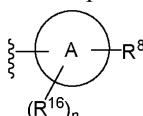
4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где



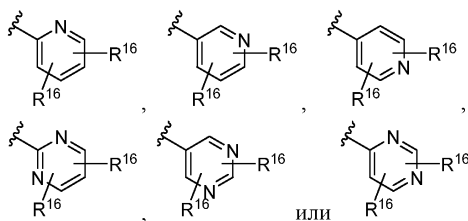
представляет собой



5. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где



представляет собой



6. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где L отсутствует.

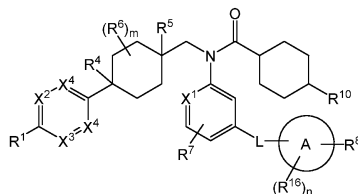
7. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой $-C\equiv C-$.

8. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^{11} представляет собой H

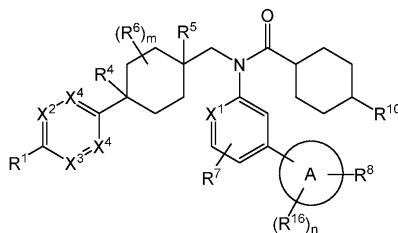
или R^9 и R^{11} взяты вместе с образованием мостика, который представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

9. Соединение по п.8 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение характеризуется структурой формулы (II)



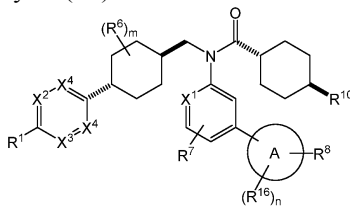
Формула (II).

10. Соединение по п.9 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение характеризуется структурой формулы (III)



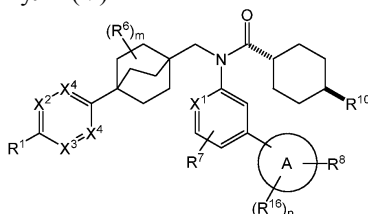
Формула (III).

11. Соединение по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение характеризуется структурой формулы (IV)



Формула (IV).

12. Соединение по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение характеризуется структурой формулы (V)



Формула (V).

13. Соединение по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$ или $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$,

или R^{10} представляет собой $-\text{L}^2-\text{L}^3-\text{L}^4-\text{R}^{13}$;

L^2 отсутствует или представляет собой $-\text{CH}_2-$;

L^3 отсутствует или представляет собой $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(=\text{O})-$ или $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-$;

L^4 представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

14. Соединение по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{13} представляет собой H, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHCH}_3$, циклобутил, который необязательно замещен метокси или диметиламино, фенил, который необязательно замещен метокси, или тетразолил.

15. Соединение по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где

X^2 представляет собой CR^2 ;

X^3 представляет собой CR^3 или N;

каждый X^4 представляет собой CH или каждый X^4 представляет собой N; или один X^4 представляет собой N, а другой X^4 представляет собой CH.

16. Соединение по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой H, D, F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$,

-OCH₂CH₃, -CD₃, -OCD₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃ или -OCH₂CF₃;
 R² представляет собой H, D, F, Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CD₃, -OCD₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃ или -OCH₂CF₃;

R³ представляет собой H, D, F, Cl, -CH₃, -OCH₃, -CD₃, -OCD₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂ или -OCF₃.

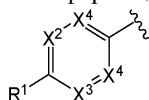
17. Соединение по любому из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R¹ представляет собой -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -OCH₃, -CD₃, -OCD₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃ или -OCH₂CF₃;

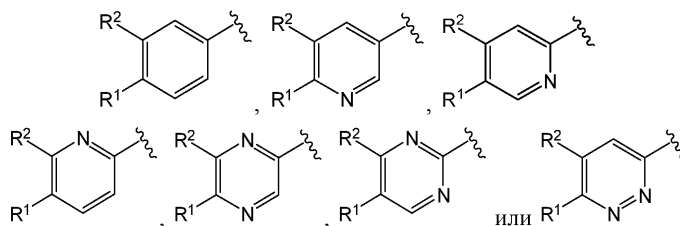
R² представляет собой H, D, F, Cl, -CH₃, -CD₃, -CH₂F, -CHF₂ или -CF₃;

R³ представляет собой H.

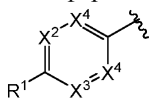
18. Соединение по любому из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где



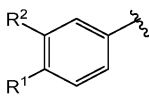
представляет собой



19. Соединение по любому из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где



представляет собой



20. Соединение по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где
 R⁸ представляет собой H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CD₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CHFCH₃, -CH₂CH₂F, незамещенный циклопропил или незамещенный циклобутил.

21. Соединение по любому из пп.1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, где
 каждый R¹⁶ независимо представляет собой -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃ или -OCH(CH₃)₂.

22. Соединение по любому из пп.1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, где n представляет собой 0.

23. Соединение, которое представляет собой

транс-4-((3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат;

транс-4-((3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат;

4-((3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-транс-метилкарбамат;

транс-4-((3-(2-циклопропилтиазол-5-ил)фенил)((транс-4-(3-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат;

транс-4-((3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат;

4-((3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-транс-метилкарбамат;

транс-4-((3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилкарбамат;

транс-4-((3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбонат;

4-((3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-транс-карбамат;

транс-4-((3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)((транс-4-(3-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексилметилкарбамат;

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

- 312 -

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

транс-4-((4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-((S)-1-гидроксипропан-2-ил)карбамат;
 транс-4-((4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-((R)-1-гидроксипропан-2-ил)карбамат;
 транс-4-((4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-((R)-2-гидроксипропил)карбамат;
 транс-4-((4-(2-циклопропилоксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-((S)-2-гидроксипропил)карбамат или
 его фармацевтически приемлемую соль.

24. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-23 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

25. Применение соединения по любому из пп.1-23 или его фармацевтически приемлемой соли в терапевтически эффективном количестве для лечения заболевания или состояния печени или желудочно-кишечного заболевания или состояния у млекопитающего.

26. Применение по п.25, при котором заболевание или состояние печени или желудочно-кишечное заболевание или состояние представляет собой первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, холестаз, неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), ожирение печени (стеатоз), цирроз, алкогольный гепатит, внутрипеченочный холестаз, внепеченочный холестаз, вирус гепатита С (HCV), болезнь Вильсона, вирус гепатита В (HBV), ассоциированный с HIV стеатогепатит и цирроз печени, хронический вирусный гепатит, алкогольный стеатогепатит (ASH), билиарный цирроз печени, воспалительное заболевание кишечника, некротический энтероколит, гастрит, язвенный колит, болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника, гастроэнтерит, радиационно-индуцированный энтерит, псевдомембранозный колит, индуцированный химиотерапией энтерит, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (GERD), пептическую язву, неязвенную диспепсию (NUD), целиакию, кишечную глютенную болезнь, постоперационное воспаление, желудочный канцерогенез, болезнь трансплантат против хозяина или любую их комбинацию.

