

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292465** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.12.14

(22) Дата подачи заявки
2021.02.26

(51) Int. Cl. *C07F 9/38* (2006.01)
C07F 9/32 (2006.01)
A61K 31/662 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61K 31/10 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 1/06 (2006.01)

(54) **АГОНИСТЫ GPR40**

(31) 62/983,438; 63/076,113; 63/117,074;
63/147,980

(32) 2020.02.28; 2020.09.09; 2020.11.23;
2021.02.10

(33) US

(86) PCT/US2021/019975

(87) WO 2021/174048 2021.09.02

(71) Заявитель:
КАЛЛИОПЕ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Себхат Ияссу, Хэ Шувэнь (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится, по меньшей мере частично, к агонистам GPR40, применимым для лечения патологических состояний или нарушений, включающих ось кишечник-мозг. В некоторых вариантах осуществления агонистами GPR40 являются ограниченные кишечником соединения. В некоторых вариантах осуществления агонистами GPR40 являются полные агонисты или частичные агонисты. В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние или нарушение представляет собой метаболическое нарушение, такое как диабет, ожирение, неалкогольный стеатогепатит (NASH), или нарушение питания, такое как синдром короткой кишки.

202292465
A1

202292465
A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575468EA/019

АГОНИСТЫ GPR40

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

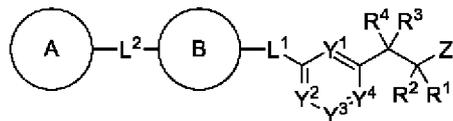
[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке U.S. № 62/983438, поданной 28 февраля 2020 г., по предварительной заявке U.S. № 63/076113, поданной 9 сентября 2020 г., по предварительной заявке U.S. № 63/117074, поданной 23 ноября 2020 г., и по предварительной заявке U.S. №. 63/147980, поданной 10 февраля 2021 г., каждая из которых во всей своей полноте включена в настоящее изобретение в качестве ссылки.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] В настоящем изобретении в некоторых вариантах осуществления раскрыты агонисты рецептора 1 свободной жирной кислоты (GPR40), применимое для лечения патологических состояний или нарушений, включающих ось кишечник-мозг. В некоторых вариантах осуществления агонисты GPR40 ограничены кишечником или селективно модулируют GPR40, расположенные в кишечнике. В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из следующих: нарушения центральной нервной системы (CNS), в том числе расстройства настроения, состояние тревоги, депрессия, аффективные расстройства, шизофрения, дискомфорт, нарушения познавательной способности, привыкание, аутизм, эпилепсия, нейродегенеративные нарушения, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, слабоумие с тельцами Леви, эпизодическая сильная приступообразная головная боль с периодическими рецидивами, мигрень, боль; метаболические патологические состояния, в том числе диабет и его осложнения, такие как хроническое заболевание почек/диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия, диабетическая невропатия и сердечно-сосудистое заболевание, метаболический синдром, ожирение, дислипидемия и неалкогольный стеатогепатит (NASH); расстройства пищевого поведения и нарушения питания, в том числе гиперфагия, кахексия, нервная анорексия, синдром короткой кишки, кишечное расстройство, кишечная недостаточность и другие пищевые расстройства; воспалительные нарушения и аутоиммунные заболевания, такие как воспалительная болезнь кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, псориаз и целиакия; некротизирующий энтероколит; желудочно-кишечное поражение, обусловленное токсическими insultами, вызванными облучением или химиотерапией; заболевания/нарушения функции желудочно-кишечного барьера, в том числе дисфункция кишечника, связанная с воздействием экологических факторов, спонтанный бактериальный перитонит; функциональные желудочно-кишечные нарушения, такие как синдром раздраженной толстой кишки, функциональная диспепсия, функциональный абдоминальный метеоризм/вздутие, функциональная диарея, функциональная констипация и вызванная опиоидом констипация; гастропарез; тошнота и рвота; нарушения, связанный с микробиомом дисбиоз и другие патологические состояния,

включающие ось кишечник-мозг.

[0003] В настоящем изобретении, в некоторых вариантах осуществления раскрыто соединение формулы (I):



Формула (I)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

Z означает $-P(=O)(H)OR^6$, $-P(=O)(R^5)OR^6$, $-P(=O)(OR^6)_2$, $-S(=O)(OR^6)$, $-SO_2OR^6$, $-C(=O)NHSO_2R^5$, $-C(=O)NHSO_2N(R^6)_2$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)_2$, $-N(R^6)C(=O)NHSO_2(R^5)$, $-N(R^6)C(=O)NHSO_2N(R^6)_2$, $-N(R^6)C(=NH)NH_2$, $-C(=O)NHNHC(=O)N(R^6)_2$ или $-B(OR^6)_2$;

R^5 означает C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, фенил или $-(C_1$ - C_6 алкил)-фенил; где каждый алкил, циклоалкил и фенил независимо является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, $-CN$, $-OH$, $-O$ -(C_1 - C_6 алкил), C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 фторалкил, C_1 - C_6 гидроксialкил, $-O$ -(C_1 - C_6 фторалкил), C_3 - C_6 циклоалкил и 3- - 6-членный гетероциклоалкил;

каждый R^6 независимо означает водород, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, фенил или $-(C_1$ - C_6 алкил)-фенил; где каждый алкил, циклоалкил и фенил независимо является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, $-CN$, $-OH$, $-O$ -(C_1 - C_6 алкил), C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 фторалкил, C_1 - C_6 гидроксialкил, $-O$ -(C_1 - C_6 фторалкил), C_3 - C_6 циклоалкил и 3- - 6-членный гетероциклоалкил;

R^1 , R^2 и R^3 каждый независимо означает водород, галоген, $-OH$, $-O$ -(C_1 - C_6 алкил), C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или 3- - 6-членный гетероциклоалкил; где каждый алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил независимо является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, $-CN$, $-OH$, $-O$ -(C_1 - C_6 алкил) и C_1 - C_6 алкил;

R^4 означает C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или 3- - 6-членный гетероциклоалкил; где каждый алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил независимо является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, $-CN$, $-OH$, $-O$ -(C_1 - C_6 алкил) и C_1 - C_6 алкил;

Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 каждый независимо означает N, CH или $C-R^Y$;

каждый R^Y независимо означает галоген, $-CN$, $-OH$, $-O$ -(C_1 - C_6 алкил), $-NH_2$, $-NH$ -(C_1 - C_6 алкил), $-N$ (C_1 - C_6 алкил) $_2$, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или 3- - 6-членный гетероциклоалкил; где каждый алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил независимо является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, $-CN$, $-OH$, $-O$ -(C_1 - C_6 алкил) и C_1 - C_6 алкил;

L^1 означает $-O-$, $-NR^7-$, $^*-O-CH_2-$, $^*-CH_2-O-$, $^*-NR^7-CH_2-$, $^*-CH_2-NR^7-$, $^*-NR^7-C(O)-$,

*-C(O)-NR⁷- или *-C(O)-CH₂-; где * означает связь с кольцом В;

R⁷ означает водород, C₁-C₆ алкил или C₃-C₆ циклоалкил;

кольцо В представляет собой циклоалкилен или гетероциклоалкилен; где циклоалкилен или гетероциклоалкилен является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3 или 4 заместителей R^B;

кольцо А представляет собой карбоцикл или гетероцикл; где карбоцикл или гетероцикл является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей R^A;

L² означает связь, C₁-C₆ алкилен или -(C₁-C₆ алкилен)-O-; где алкилен является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, -ОН, C₁-C₆ алкил и -O-(C₁-C₆ алкил);

каждый R^A независимо означает галоген, C₁-C₁₀ алкил, C₂-C₁₀ алкенил, C₂-C₁₀ алкинил, C₁-C₁₀ фторалкил, -L^A-CN, -L^A-ОН, -L^A-OR¹⁰, -L^A-NR¹¹R¹¹, -L^A-C(=O)R¹⁰, -L^A-C(=O)OR¹¹, -L^A-OC(=O)R¹¹, -L^A-C(=O)NR¹¹R¹¹, -L^A-NR¹¹C(=O)R¹¹, -L^A-NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹¹, -L^A-OC(=O)NR¹¹R¹¹, -L^A-NR¹¹C(=O)OR¹⁰, -L^A-OC(=O)OR¹⁰, -L^A-арил, -L^A-гетероарил, -L^A-(C₃-C₁₀ циклоалкил) или -L^A-(3- - 10-членный гетероциклоалкил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, фторалкил, арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил независимо является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, -ОН, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ фторалкил, C₁-C₆ гидроксиалкил, -O-(C₁-C₆ алкил) и -O-(C₁-C₆ фторалкил);

каждый R^B независимо означает галоген, C₁-C₁₀ алкил, C₂-C₁₀ алкенил, C₂-C₁₀ алкинил, C₁-C₁₀ фторалкил, -L^B-CN, -L^B-ОН, -L^B-OR¹⁰, -L^B-NR¹¹R¹¹, -L^B-C(=O)R¹⁰, -L^B-C(=O)OR¹¹, -L^B-OC(=O)R¹¹, -L^B-C(=O)NR¹¹R¹¹, -L^B-NR¹¹C(=O)R¹¹, -L^B-NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹¹, -L^B-OC(=O)NR¹¹R¹¹, -L^B-NR¹¹C(=O)OR¹⁰, -L^B-OC(=O)OR¹⁰, -L^B-арил, -L^B-гетероарил, -L^B-(C₃-C₁₀ циклоалкил) или -L^B-(3- - 10-членный гетероциклоалкил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, фторалкил, арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил независимо является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, -ОН, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ фторалкил, C₁-C₆ гидроксиалкил, -O-(C₁-C₆ алкил) и -O-(C₁-C₆ фторалкил);

каждый L^A и L^B независимо означает связь или C₁-C₆ алкилен; где алкилен является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, -ОН, -O-(C₁-C₆ алкил) и C₁-C₆ алкил;

каждый R¹⁰ независимо означает C₁-C₁₀ алкил, C₂-C₁₀ алкенил, C₂-C₁₀ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, 3- - 10-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил; где каждый алкил, алкенил, алкинил, фенил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил независимо является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, -ОН, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ фторалкил, C₁-C₆ гидроксиалкил, -O-(C₁-C₆ алкил) и -O-(C₁-C₆ фторалкил); и

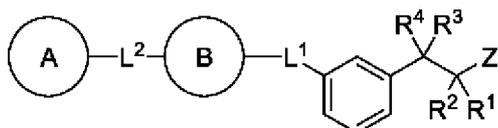
каждый R¹¹ независимо означает водород, C₁-C₁₀ алкил, C₂-C₁₀ алкенил, C₂-C₁₀

алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, 3- - 10-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил; где каждый алкил, алкенил, алкинил, фенил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил независимо является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, -ОН, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ фторалкил, C₁-C₆ гидроксиалкил, -O-(C₁-C₆ алкил) и -O-(C₁-C₆ фторалкил);

или два R¹¹ у одного атома азота вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 3- - 10-членный N-гетероциклоалкил; где гетероциклоалкил является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, -ОН, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ фторалкил, C₁-C₆ гидроксиалкил, -O-(C₁-C₆ алкил) и -O-(C₁-C₆ фторалкил).

[0004] Любая комбинация групп, описанная выше или ниже для разных переменных, входит в объем настоящего изобретения. В настоящем описании группы и их заместители выбрал специалист в данной области техники, чтобы получить стабильные фрагменты и соединения.

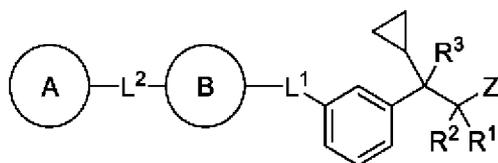
[0005] В некоторых вариантах осуществления соединением является соединение формулы (II):



Формула (II)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

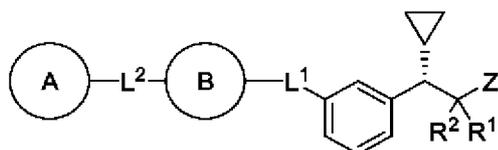
[0006] В некоторых вариантах осуществления соединением является соединение формулы (III):



Формула (III)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где R¹, R² и R³ каждый независимо означает водород, -F, -Cl или C₁-C₄ алкил.

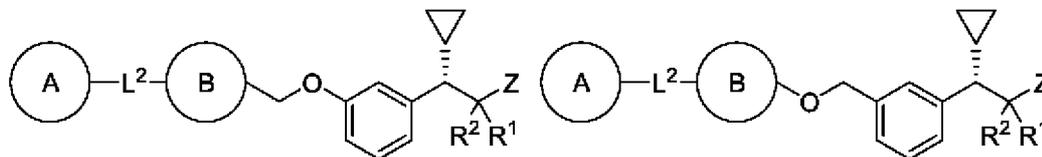
[0007] В некоторых вариантах осуществления соединением является соединение формулы (IV):



Формула (IV)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где R^1 и R^2 каждый независимо означает водород, -F или метил.

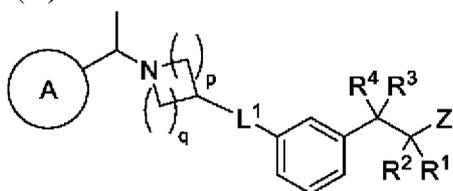
[0008] В некоторых вариантах осуществления соединением является соединение формулы (IVa) или формулы (IVb):



Формула (IVa) Формула (IVb)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

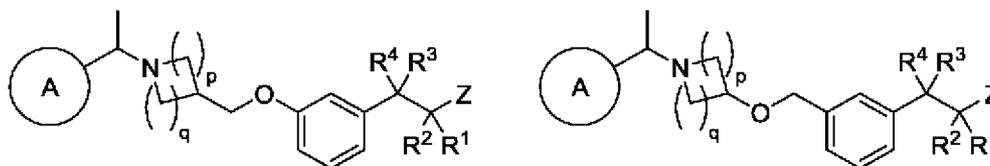
[0009] В некоторых вариантах осуществления соединением является соединение формулы (V):



Формула (V)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство; где p и q каждое независимо равно 1 или 2.

[0010] В некоторых вариантах осуществления соединением является соединение формулы (Va) или формулы (Vb):

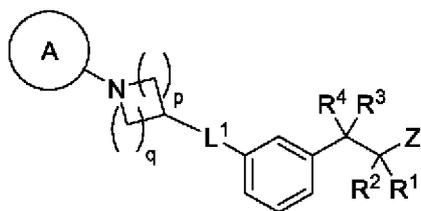


Формула (Va)

Формула (Vb)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

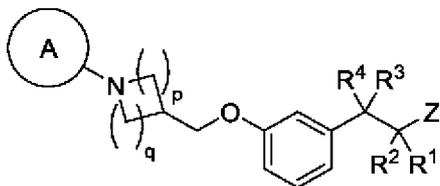
[0011] В некоторых вариантах осуществления соединением является соединение формулы (VI):



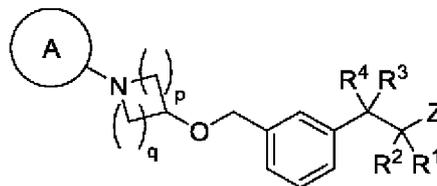
Формула (VI)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство; где p и q каждое независимо равно 1 или 2.

[0012] В некоторых вариантах осуществления соединением является соединение формулы (VIa) или формулы (VIb):



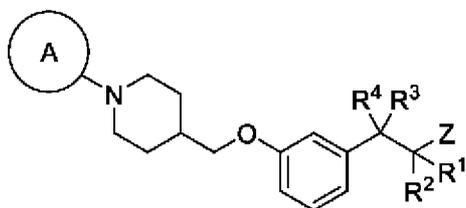
Формула (VIa)



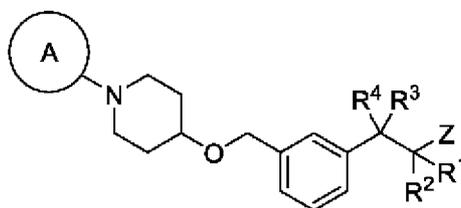
Формула (VIb)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

[0013] В некоторых вариантах осуществления соединением является соединение формулы (VIa-i) или формулы (VIb-i):



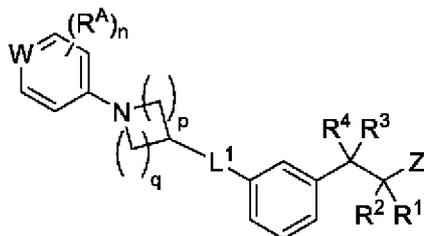
Формула (VIa-i)



Формула (VIb-i)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

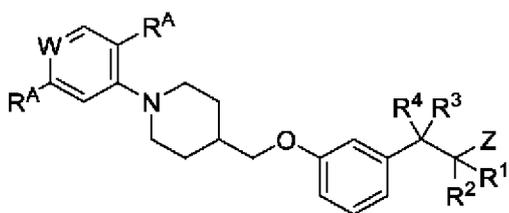
[0014] В некоторых вариантах осуществления соединением является соединение формулы (XV):



Формула (XV)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство; где: W означает N , CH или CR^A ; каждый R^A независимо означает $-F$, $-Cl$, C_1 - C_7 алкил, C_1 - C_4 фторалкил, $-OH$ или $-OR^{10}$; и n равно 0, 1 или 2.

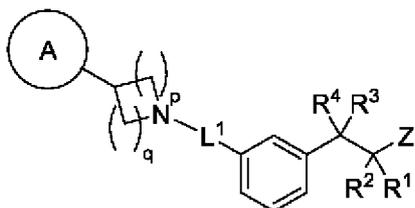
[0015] В некоторых вариантах осуществления соединением является соединение формулы (XVa-i):



Формула (XVa-i)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

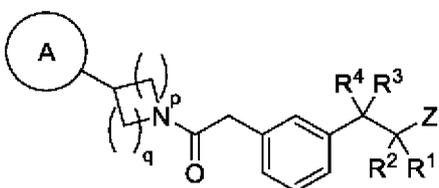
[0016] В некоторых вариантах осуществления соединением является соединение формулы (VII):



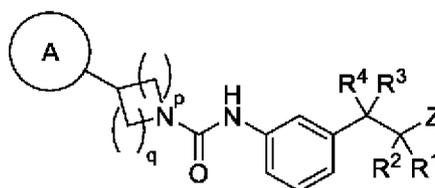
Формула (VII)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство; где p и q каждое независимо равно 1 или 2.

[0017] В некоторых вариантах осуществления соединением является соединение формулы (VIIa) или формулы (VIIb):



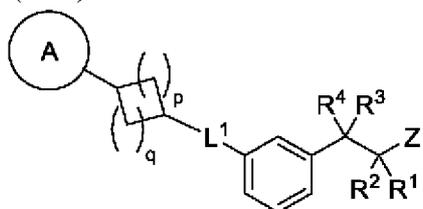
Формула (VIIa)



Формула (VIIb)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

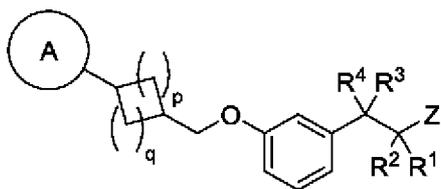
[0018] В некоторых вариантах осуществления соединением является соединение формулы (VIII):



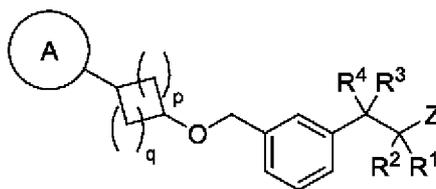
Формула (VIII)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство; где p и q каждое независимо равно 1 или 2.

[0019] В некоторых вариантах осуществления соединением является соединение формулы (VIIIa) или формулы (VIIIb):



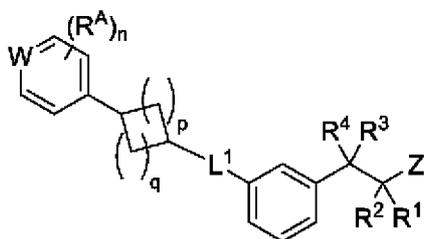
Формула (VIIIa)



Формула (VIIIb)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

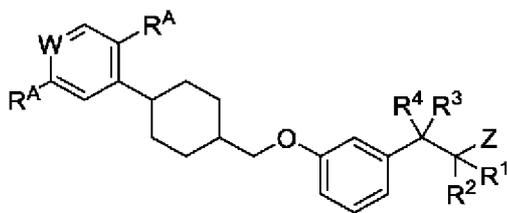
[0020] В некоторых вариантах осуществления соединением является соединение формулы (XIV):



Формула (XIV)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство; где: W означает N, CH или CR^A; каждый R^A независимо означает -F, -Cl, C₁-C₇ алкил, C₁-C₄ фторалкил, -OH или -OR¹⁰; и n равно 0, 1 или 2.

[0021] В некоторых вариантах осуществления соединением является соединение формулы (XIVa-i):



Формула (XIVa-i)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

[0022] В настоящем изобретении в некоторых вариантах осуществления раскрыты фармацевтические композиции, содержащие соединение, раскрытое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер или пролекарство и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

[0023] В настоящем изобретении в некоторых вариантах осуществления раскрыты способы лечения патологического состояния или нарушения, включающего ось

кишечник-мозг, у нуждающегося в нем субъекта, способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства. В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние или нарушение связано с активностью GPR40. В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние или нарушение представляет собой метаболическое нарушение. В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние или нарушение представляет собой диабет типа 2, гипергликемия, метаболический синдром, ожирение, гиперхолестеринемия, неалкогольный стеатогепатит или гипертензия. В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние или нарушение представляет собой нарушение питания. В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние или нарушение представляет собой синдром короткой кишки, интестинальное расстройство или интестинальная недостаточность. В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытого в настоящем изобретении, ограничено кишечником. В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытого в настоящем изобретении, обладает низким системным воздействием.

[0024] В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в настоящем изобретении, дополнительно включает введение субъекту одного или большего количества дополнительных терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления одно или большее количество дополнительных терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из следующих: агонист TGR5, агонист GPR119, антагонист SSTR5, обратный агонист SSTR5, агонист CCK1, ингибитор PDE4, ингибитор DPP-4, агонист рецептора GLP-1, ингибитор GOAT, метформин, или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления агонист TGR5, агонист GPR119, антагонист SSTR5, обратный агонист SSTR5 или агонист CCK1 ограничен кишечником.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0025] Настоящее изобретение относится, по меньшей мере частично, к агонистам GPR40, применимым для лечения патологических состояний или нарушений включающих ось кишечник-мозг. В некоторых вариантах осуществления агонистами GPR40 являются ограниченные кишечником соединения. В некоторых вариантах осуществления агонистами GPR40 являются полные агонисты или частичные агонисты.

Определения

[0026] При использовании в настоящем изобретении и прилагаемой формуле изобретения термины в единственном числе включают термины во множественном числе, если из контекста явно не следует иное. Так, например, указание на "средство" включает указание на множество таких средств и указание на "клетку" включает указание на одну или большее количество клеток (или на множество клеток) и их эквиваленты, известные специалистам в данной области техники и т. п. Если в настоящем изобретении для физических характеристик, таких как молекулярная масса, или химических характеристик, таких как химические формулы, используются диапазоны, то включены

все комбинации и субкомбинации диапазонов и конкретных вариантов осуществления.

[0027] Термин "примерно" при указании на число или числовой диапазон означает, что указанное число или числовой диапазон приведен приближенно с экспериментальной изменчивостью (или в пределах статистической экспериментальной погрешности) и таким образом число или числовой диапазон в некоторых случаях меняется на значение, составляющее от 1% до 15% от указанного числа или числового диапазона.

[0028] Термин "включающий" (и родственные термины, такие как "включает" или "включая" или "содержит" или "содержащий") не исключает, что некоторые другие варианты осуществления, например, вариант осуществления любой композиции, способа или процесса и т. п., описанного в настоящем изобретении, "состоит из" или "в основном состоит из" описанных признаков.

[0029] При использовании в описании и прилагаемой формуле изобретения, если не указано иное, следующие термины обладают указанными ниже значениями:

[0030] При использовании в настоящем изобретении C_1-C_x включает C_1-C_2 , C_1-C_3 , C_1-C_x . Только в качестве примера, группа, обозначенная, как " C_1-C_4 ", показывает, что в этом фрагменте имеется от 1 до 4 атомов углерода, т. е. группы содержат 1 атом углерода, 2 атома углерода, 3 атома углерода или 4 атома углерода. Таким образом, только в качестве примера, " C_1-C_4 алкил" показывает, что в алкильной группе имеется от 1 до 4 атомов углерода, т. е. алкильная группа выбрана из группы, состоящей из следующих: метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил.

[0031] "Алкил" означает необязательно замещенный обладающий линейной цепью или необязательно замещенный обладающий разветвленной цепью насыщенный углеводородный монадикал, содержащий от 1 до примерно 10 атомов углерода, или более предпочтительно, от 1 до 6 атомов углерода, в котором sp^3 -гибридизованный атом углерода алкильного остатка присоединен к остальной части молекулы с помощью ординарной связи. Примеры включают, но не ограничиваются только ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, 2-метил-1-пропил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-3-бутил, 2,2-диметил-1-пропил, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-этил-1-бутил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет-амил и гексил и более длинные алкильные группы, такие как гептил, октил и т. п. Всегда, когда он появляется в настоящем изобретении, числовой диапазон, такой как " C_1-C_6 алкил" означает, что алкильная группа состоит из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя данное определение также включает наличие термина "алкил", когда числовой диапазон не указан. В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой C_1-C_{10} алкил, C_1-C_9 алкил, C_1-C_8 алкил, C_1-C_7 алкил, C_1-C_6 алкил, C_1-C_5 алкил, C_1-C_4 алкил, C_1-C_3 алкил, C_1-C_2 алкил или C_1 алкил. Если в описании специально не указано иное, алкильная группа необязательно замещена, как описано ниже, одним или большим количеством следующих заместителей: галоген,

цианогруппа, нитрогруппа, оксогруппа, тиооксогруппа, иминогруппа, оксимная группа, триметилсиланил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)-OR^f$, $-N(R^a)_2$, $-N^+(R^a)_3$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (где t равно 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t равно 1 или 2), $-S(O)_tR^f$ (где t равно 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равно 1 или 2), где каждый R^a независимо означает водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, арилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил и каждый R^f независимо означает алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, арилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

[0032] "Алкенил" означает необязательно замещенный обладающий линейной цепью или необязательно замещенный обладающий разветвленной цепью углеводородный монадикал, содержащий одну или большее количество углерод-углеродных двойных связей и содержащий от 2 до примерно 10 атомов углерода, более предпочтительно от 2 до примерно 6 атомов углерода, в котором sp^2 -гибридизованный атом углерода или sp^3 -гибридизованный атом углерода алкенильного остатка присоединен к остальной части молекулы с помощью ординарной связи. Группа может находиться в цис- или транс-конформации относительно двойной связи (связей) и следует понимать, что включены оба изомера. Примеры включают, но не ограничиваются только ими этенил ($-CH=CH_2$), 1-пропенил ($-CH_2CH=CH_2$), изопропенил ($-C(CH_3)=CH_2$), бутенил, 1,3-бутадиенил и т. п. Всегда, когда он появляется в настоящем изобретении, числовой диапазон, такой как " C_2 - C_6 алкенил" означает, что алкенильная группа может состоять из 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя данное определение также включает наличие термина "алкенил", когда числовой диапазон не указан. В некоторых вариантах осуществления алкенил представляет собой C_2 - C_{10} алкенил, C_2 - C_9 алкенил, C_2 - C_8 алкенил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_5 алкенил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_3 алкенил, или C_2 алкенил. Если в описании специально не указано иное, алкенильная группа необязательно замещена, как описано ниже, например, оксогруппой, галогеном, аминогруппой, нитрильной группой, нитрогруппой, гидроксигруппой, галогеналкилом, алкоксигруппой, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т. п. Если в описании специально не указано иное, алкенильная группа необязательно замещена, как описано ниже, одним или большим количеством следующих заместителей: галоген, цианогруппа, нитрогруппа, оксогруппа, тиооксогруппа, иминогруппа, оксимная группа, триметилсиланил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^f$, $-OC(O)-OR^f$, $-N(R^a)_2$, $-N^+(R^a)_3$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (где t равно 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t равно 1 или 2), $-S(O)_tR^f$ (где t равно 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равно 1 или 2), где каждый R^a независимо означает водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, арилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил и каждый R^f независимо означает алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, арилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

[0033] "Алкинил" означает необязательно замещенный обладающий линейной

цепью или необязательно замещенный обладающий разветвленной цепью углеводородный монорадикал, содержащий одну или большее количество углерод-углеродных тройных связей и содержащий от 2 до примерно 10 атомов углерода, более предпочтительно от 2 до примерно 6 атомов углерода, в котором *sp*-гибридизованный атом углерода или *sp*³-гибридизованный атом углерода алкинильного остатка присоединен к остальной части молекулы с помощью ординарной связи. Примеры включают, но не ограничиваются только ими этинил, 2-пропинил, 2-бутинил, 1,3-бутадиинил и т. п. Всегда, когда он появляется в настоящем изобретении, числовой диапазон, такой как "C₂-C₆ алкинил" означает, что алкинильная группа может состоять из 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя данное определение также включает наличие термина "алкинил", когда числовой диапазон не указан. В некоторых вариантах осуществления алкинил представляет собой C₂-C₁₀ алкинил, C₂-C₉ алкинил, C₂-C₈ алкинил, C₂-C₇ алкинил, C₂-C₆ алкинил, C₂-C₅ алкинил, C₂-C₄ алкинил, C₂-C₃ алкинил, или C₂ алкинил. Если в описании специально не указано иное, алкинильная группа необязательно замещена, как описано ниже, одним или большим количеством следующих заместителей: галоген, цианогруппа, нитрогруппа, оксогруппа, тиооксогруппа, иминогруппа, оксимная группа, триметилсиланил, -OR^a, -SR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)-OR^f, -N(R^a)₂, -N⁺(R^a)₃, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^f, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^f, -N(R^a)S(O)_tR^f (где *t* равно 1 или 2), -S(O)_tOR^a (где *t* равно 1 или 2), -S(O)_tR^f (где *t* равно 1 или 2) и -S(O)_tN(R^a)₂ (где *t* равно 1 или 2), где каждый R^a независимо означает водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, арилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил и каждый R^f независимо означает алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, арилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

[0034] "Алкилен" или "алкиленовая цепь" означает линейную или разветвленную двухвалентную углеводородную цепь, связывающую остальную часть молекулы с радикальной группой, состоящей только из углерода и водорода, не содержащую кратную связь и содержащую от 1 до 12 атомов углерода, например, метилен, этилен, пропилен, н-бутилен и т. п. Алкиленовая цепь присоединена к остальной части молекулы с помощью ординарной связи и к радикальной группе с помощью ординарной связи. Положения присоединения алкиленовой цепи к остальной части молекулы и к радикальной группе происходят по одному углероду алкиленовой цепи или по любым двум углеродам цепи. Если в описании специально не указано иное, алкиленовая группа необязательно замещена, как описано ниже, одним или большим количеством следующих заместителей: галоген, цианогруппа, нитрогруппа, оксогруппа, тиооксогруппа, иминогруппа, оксимная группа, триметилсиланил, -OR^a, -SR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)-OR^f, -N(R^a)₂, -N⁺(R^a)₃, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^f, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^f, -N(R^a)S(O)_tR^f (где *t* равно 1 или 2), -S(O)_tOR^a (где *t* равно 1 или 2), -S(O)_tR^f (где *t* равно 1 или 2) и -S(O)_tN(R^a)₂ (где *t* равно 1 или 2), где каждый R^a независимо означает водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, арилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил и каждый R^f

независимо означает алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, арилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

[0035] "Алкенилен" или "алкениленовая цепь" означает линейную или разветвленную двухвалентную углеводородную цепь, связывающую остальную часть молекулы с радикальной группой, состоящей только из углерода и водорода, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и содержащий от 2 до 12 атомов углерода. Алкениленовая цепь присоединена к остальной части молекулы с помощью ординарной связи и к радикальной группе с помощью ординарной связи. Если в описании специально не указано иное, алкениленовая группа необязательно замещена, как описано ниже, одним или большим количеством следующих заместителей: галоген, цианогруппа, нитрогруппа, оксогруппа, тиооксогруппа, иминогруппа, оксимная группа, триметилсиланил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^f$, $-OC(O)-OR^f$, $-N(R^a)_2$, $-N^+(R^a)_3$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (где t равно 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t равно 1 или 2), $-S(O)_tR^f$ (где t равно 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равно 1 или 2), где каждый R^a независимо означает водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, арилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил и каждый R^f независимо означает алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, арилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

[0036] "Алкинилен" или "алкиниленовая цепь" означает линейную или разветвленную двухвалентную углеводородную цепь, связывающую остальную часть молекулы с радикальной группой, состоящей только из углерода и водорода, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь и содержащую от 2 до 12 атомов углерода. Алкиниленовая цепь присоединена к остальной части молекулы с помощью ординарной связи и к радикальной группе с помощью ординарной связи. Если в описании специально не указано иное, алкиниленовая группа необязательно замещена, как описано ниже, одним или большим количеством следующих заместителей: галоген, цианогруппа, нитрогруппа, оксогруппа, тиооксогруппа, иминогруппа, оксимная группа, триметилсиланил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)-OR^f$, $-N(R^a)_2$, $-N^+(R^a)_3$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (где t равно 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t равно 1 или 2), $-S(O)_tR^f$ (где t равно 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равно 1 или 2), где каждый R^a независимо означает водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, арилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил и каждый R^f независимо означает алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, арилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

[0037] "Алкоксигруппа" или "алкоксил" означает радикал, связанный через атом кислорода, формулы $-O$ -алкил, где алкил представляет собой алкильную цепь, определенную выше.

[0038] "Арил" означает радикал, образованный из ароматической моноциклической или полициклической углеводородной кольцевой системы путем удаления атома водорода от кольцевого атома углерода. Ароматическая моноциклическая или полициклическая

углеводородная кольцевая система содержит только атомы водорода углерода, если не указано иное (т. е. от 6 до 18 атомов углерода), где по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, (т. е. содержит циклическую делокализованную $(4n+2)$ π -электронную систему в соответствии с правилом Хюккеля). Кольцевая система, из которой образованы арильные группы, включает, но не ограничивается только ими, такие группы, как бензол, флуорен, индан, инден, тетралин и нафталин. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой C_6 - C_{10} арил. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой фенил. Если в описании специально не указано иное, термин "арил" или приставка "ар-" (такая как в "арилалкиле") включает арильные радикалы, необязательно замещенные, как описано ниже, одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: алкил, алкенил, алкинил, галоген, галогеналкил, цианогруппу, нитрогруппу, арил, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил, гетероарилалкил, $-R^b-OR^a$, $-R^b-SR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^f$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-N^+(R^a)_3$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^f$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^f$ (где t равно 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равно 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^f$ (где t равно 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равно 1 или 2), где каждый R^a независимо означает водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил (необязательно замещенный одной или большим количеством галогенидных групп), арилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, R^f независимо означает алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил (необязательно замещенный одной или большим количеством галогенидных групп), арилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый R^b независимо означает непосредственную связь или линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепи и R^c представляет собой линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

[0039] "Арилен" означает двухвалентный радикал, образованный из "арильной" группы, описанной выше, связывающий остальную часть молекулы с радикальной группой. Арилен присоединен к остальной части молекулы с помощью ординарной связи и к радикальной группе с помощью ординарной связи. В некоторых вариантах осуществления арилен представляет собой фенилен. Если в описании специально не указано иное, ариленовая группа необязательно замещена, как описано выше для арильной группы.

[0040] "Циклоалкил" означает стабильное, частично или полностью насыщенное, моноциклическое или полициклическое карбоциклическое кольцо, которое может включать конденсированные (при конденсации с арильным или гетероарильным кольцом, циклоалкил связан через неароматический кольцевой атом) или мостиковые кольцевые системы. Типичные циклоалкилы включают, но не ограничиваются только ими, циклоалкилы, содержащие от 3 до 15 атомов углерода (C_3 - C_{15} циклоалкил), от 3 до 10 атомов углерода (C_3 - C_{10} циклоалкил), от 3 до 8 атомов углерода (C_3 - C_8 циклоалкил), от 3

до 6 атомов углерода (C_3 - C_6 циклоалкил), от 3 до 5 атомов углерода (C_3 - C_5 циклоалкил) или от 3 до 4 атомов углерода (C_3 - C_4 циклоалкил). В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой 3- - 6-членный циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой 5- - 6-членный циклоалкил. Моноциклические циклоалкилы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические циклоалкилы или карбоциклы включают, например, адамантил, норборнил, декалинил, бицикло[1.1.1]пентил, бицикло[3.3.0]октан, бицикло[4.3.0]нонан, цис-декалин, транс-декалин, бицикло[2.1.1]гексан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан, бицикло[3.2.2]нонан и бицикло[3.3.2]декан, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан и т. п. Если в описании специально не указано иное, термин "циклоалкил" включает циклоалкильные радикалы, необязательно замещенные, как описано ниже, одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из следующих: алкил, алкенил, алкинил, галоген, галогеналкил, цианогруппу, нитрогруппу, арил, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил, гетероарилалкил, $-R^b-OR^a$, $-R^b-SR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^f$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-N^+(R^a)_3$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^f$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^f$ (где t равно 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равно 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^f$ (где t равно 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равно 1 или 2), где каждый R^a независимо означает водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил (необязательно замещенный одной большим количеством галогенидных групп), арилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, R^f независимо означает алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил (необязательно замещенный одной большим количеством галогенидных групп), арилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый R^b независимо означает непосредственную связь или линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь и R^c представляет собой линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

[0041] "Циклоалкилен" означает двухвалентный радикал, образованный из "циклоалкильной" группы, описанной выше, связывающий остальную часть молекулы с радикальной группой. Циклоалкилен присоединен к остальной части молекулы с помощью ординарной связи и к радикальной группе с помощью ординарной связи. Если в описании специально не указано иное, а циклоалкиленовая группа необязательно замещена, как описано выше для циклоалкильной группы.

[0042] "Галоген" означает бром, хлор, фтор или йод. В некоторых вариантах осуществления галоген означает фтор или хлор. В некоторых вариантах осуществления галоген означает фтор.

[0043] "Галогеналкил" означает алкил радикал, определенный выше, который замещен одним или большим количеством гидроксильных радикалов, например, трифторметил, дифторметил, фторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,2-

дифторэтил, 3-бром-2-фторпропил, 1,2-дибромэтил и т. п.

[0044] "Фторалкил" означает алкил радикал, определенный выше, который замещен одним или большим количеством фторидных радикалов, определенных выше, например, трифторметил, дифторметил, фторметил, 2,2,2-трифторэтил, 1-фторметил-2-фторэтил и т. п.

[0045] "Галогеналкоксигруппа" или "галогеналкоксил" означает алкоксильный радикал, определенный выше, который замещен одним или большим количеством галогенидных радикалов, определенных выше.

[0046] "Фторалкоксигруппа" или "фторалкоксил" означает алкоксильный радикал, определенный выше, который замещен одним или большим количеством фторидных радикалов, определенных выше, например, трифторметоксигруппу, дифторметоксигруппу, фторметоксигруппу и т. п.

[0047] "Гидроксиалкил" означает алкил радикал, определенный выше, который замещен одним или большим количеством галогенидных радикалов, определенных выше, например, гидроксиметил, 1-гидроксиэтил, 2-гидроксиэтил, 2-гидроксипропил, 3-гидроксипропил, 1,2-дигидроксиэтил, 2,3-дигидроксипропил, 2,3,4,5,6-пентагидроксигексил и т. п.

[0048] "Гетероциклоалкил" означает стабильный 3- - 24-членный частично или полностью насыщенный кольцевой радикал, содержащий от 2 до 23 атомов углерода и от 1 до 8 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из следующих: азот, кислород и сера. Если в описании специально не указано иное, гетероциклоалкил радикал может означать моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, which может включать конденсированные (при конденсации с арильным или гетероарильным кольцом, гетероциклоалкил связан через неароматический кольцевой атом) или мостиковые кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероциклоалкил радикал могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизован. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 3- - 8-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 3- - 6-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 5- - 6-членный гетероциклоалкил. Примеры таких гетероциклоалкильных радикалов включают, но не ограничиваются только ими, азиридилил, азетидинил, диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолил, тиаморфолил, 1-оксотiomорфолил, 1,1-диоксотiomорфолил, 1,3-дигидроизобензофуран-1-ил, 3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил, метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил и 2-оксо-1,3-диоксол-4-ил. Термин гетероциклоалкил также включает все

кольцевые формы углеводов, включая, но не ограничиваясь только ими, моносахариды, дисахариды и олигосахариды. Более предпочтительно, если гетероциклоалкилы содержат от 2 до 10 атомов углерода в кольце. Следует понимать, что при указании количества атомов углерода в гетероциклоалкиле, количество атомов углерода в гетероциклоалкиле не такое же, как полное количество атомов (включая гетероатомы), которые образуют гетероциклоалкил (т. е. скелетных атомов гетероциклоалкильного кольца). Если в описании специально не указано иное, термин "гетероциклоалкил" включает гетероциклоалкильные радикалы, определенные выше, которые необязательно замещены одним или большим количеством заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: алкил, алкенил, алкинил, галоген, фторалкил, оксогруппа, тиооксогруппа, цианогруппа, нитрогруппа, арил, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил, гетероарилалкил, $-R^b-OR^a$, $-R^b-SR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^f$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-N^+(R^a)_3$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^f$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^f$ (где t равно 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равно 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^f$ (где t равно 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равно 1 или 2), где каждый R^a независимо означает водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил (необязательно замещенный одной большим количеством галогенидных групп), арилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, R^f независимо означает алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил (необязательно замещенный одной большим количеством галогенидных групп), арилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый R^b независимо означает непосредственную связь или линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь и R^c представляет собой линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

[0049] "N-гетероциклоалкил" означает гетероциклоалкильный радикал, определенный выше, содержащий по меньшей мере один атом азота и где положение присоединения гетероциклоалкильного радикала к остальной части молекулы расположено у атома азота гетероциклоалкильного радикала. N-Гетероциклоалкильный радикал необязательно замещен, как описано выше для гетероциклоалкильных радикалов.

[0050] "C-гетероциклоалкил" означает гетероциклоалкильный радикал, определенный выше и где положение присоединения гетероциклоалкильного радикала к остальной части молекулы расположено у атома углерода гетероциклоалкильного радикала. C-гетероциклоалкильный радикал необязательно замещен, как описано выше для гетероциклоалкил радикалов.

[0051] "Гетероциклоалкилен" означает двухвалентный радикал, образованный из "гетероциклоалкильной" группы, описанной выше, связывающий остальную часть молекулы с радикальной группой. Гетероциклоалкилен присоединен к остальной части молекулы с помощью ординарной связи и к радикальной группе с помощью ординарной связи. Если в описании специально не указано иное, гетероциклоалкиленовая группа необязательно замещена, как описано выше для гетероциклоалкильной группы.

[0052] "Гетероарил" означает радикал, образованный из 5- - 18-членного ароматического кольцевого радикала, который содержит от 1 до 17 атомов углерода и от 1 до 6 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из следующих: азот, кислород и сера. При использовании в настоящем изобретении гетероарильный радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, где по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, т. е. содержит циклическую делокализованную $(4n+2)$ π -электронную систему в соответствии с правилом Хюккеля. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 5- - 10-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой моноциклический гетероарил или моноциклический 5- или 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 6,5-конденсированный бициклический гетероарил. Гетероатом(ы) в гетероарильном радикале необязательно окислены. Один или большее количество атомов азота, если они содержатся необязательно кватернизованы. Гетероарил присоединен к остальной части молекулы через любой атом кольца (колец). Если в описании специально не указано иное, термин "гетероарил" включает гетероарильные радикалы, определенные выше, которые необязательно замещены одним или большим количеством заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: алкил, алкенил, алкинил, галоген, галогеналкил, оксогруппа, тиооксогруппа, цианогруппа, нитрогруппа, арил, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил, гетероарилалкил, $-R^b-OR^a$, $-R^b-SR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^f$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-N^+(R^a)_3$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^f$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^f$ (где t равно 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равно 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^f$ (где t равно 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равно 1 или 2), где каждый R^a независимо означает водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил (необязательно замещенный одной большим количеством галогенидных групп), арилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, R^f независимо означает алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил (необязательно замещенный одной большим количеством галогенидных групп), арилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый R^b независимо означает непосредственную связь или линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь и R^c представляет собой линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

[0053] "Гетероарилен" означает двухвалентный радикал, образованный из "гетероарильной" группы, описанной выше, связывающий остальную часть молекулы с радикальной группой. Гетероарилен присоединен к остальной части молекулы с помощью ординарной связи и к радикальной группе с помощью ординарной связи. Если в описании специально не указано иное, гетероариленовая группа необязательно замещена, как описано выше для гетероарильной группы.

[0054] Термин "необязательный" или "необязательно" означает, что указанное

после этого событие или обстоятельство может осуществиться или не осуществиться и описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство осуществляется и случаи, когда оно не осуществляется. Например, "необязательно замещенный алкил" означает "алкил" или "замещенный алкил", определенный выше. Кроме того, необязательно замещенная группа может быть незамещенной (например, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), полностью замещенной (например, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$), монозамещенной (например, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$) или замещенной на уровне, промежуточном между полностью замещенной и монозамещенной (например, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CFHCHF}_2$ и т. п.). Специалистам в данной области техники применительно к любой группе, содержащей один или большее количество заместителей, известно, что такие группы не включают любое замещение или схемы замещения (например, замещенный алкил включает необязательно замещенные циклоалкильные группы, которые, в свою очередь, определены, как включающие необязательно замещенные алкильные группы, потенциально до бесконечности), которые стерически неосуществимы и/или синтетически невозможны.

[0055] Термин "модулировать" или "модулированный" или "модулирование" означает увеличение или уменьшение количества, качества или эффекта конкретной активности, функции или молекулы. Для иллюстрации и не ограничения следует отметить, что агонисты, частичные агонисты, обратные агонисты, антагонисты и аллостерические модуляторы связанного с белком G рецептора являются модуляторами этого рецептора.

[0056] Термин "агонизм" при использовании в настоящем изобретении означает активацию рецептора или фермента модулятором, или агонистом с получением биологического ответа.

[0057] Термин "агонист" при использовании в настоящем изобретении означает модулятор, который связывается с рецептором или целевым ферментом и активирует рецептор или фермент с получением биологического ответа. В качестве примера, "агонист GPR40" можно использовать для указания соединения, которое обладает значением EC_{50} для активности по отношению к GPR40, равной не более примерно 100 мкМ по данным измерения с помощью анализа накопления инозитфосфата. В некоторых вариантах осуществления термин "агонист" включает полные агонисты или частичные агонисты.

[0058] Термин "полный агонист" означает модулятор, который с рецептором или целевым ферментом и активирует рецептор или целевой фермент с максимальным ответом, который агонист может установить для рецептора или фермента.

[0059] Термин "частичный агонист" означает модулятор, который с рецептором или целевым ферментом и активирует рецептор или целевой фермент, но обладает частичной эффективностью, т. е. меньшим максимального ответа для рецептора или фермента по сравнению с полным агонистом.

[0060] Термин "позитивный аллостерический модулятор" означает модулятор, который связывается с сайтом, не являющимся ортостерическим сайтом связывания, и усиливает или амплифицирует эффект агониста.

[0061] Термин "антагонизм" при использовании в настоящем изобретении означает инактивацию рецептора или целевого фермента модулятором или антагонистом. Антагонизм рецептора, например, проявляется, когда молекула связывается с рецептором или целевым ферментом и не обеспечивает возникновение активности.

[0062] Термин "антагонист" или "нейтральный антагонист" при использовании в настоящем изобретении означает модулятор, который связывается с рецептором или целевым ферментом и блокирует биологический ответ. В качестве примера, "антагонист SSTR5" можно использовать для указания соединения, которое обладает значением IC_{50} для активности по отношению к SSTR5, равной не более примерно 100 мкМ, по данным измерения с помощью анализа накопления инозитфосфата. Антагонист не обладает активностью при отсутствии агониста или обратного агониста но может блокировать активность любого из них, не вызывая изменения биологического ответа.

[0063] Термин "обратный агонист" означает модулятор, который связывается с тем же рецептором или целевым ферментом в качестве агониста, но индуцирует фармакологический ответ, противоположный этому агонисту, т. е. уменьшает биологический ответ.

[0064] Термин "негативный аллостерический модулятор" означает модулятор, который связывается с сайтом, не являющимся ортостерическим сайтом связывания, и уменьшает или ослабляет эффект агониста.

[0065] При использовании в настоящем изобретении " EC_{50} " означает концентрацию вещества (например, соединения или лекарственного средства), которая необходима для 50% активации или усиления биологического процесса. В некоторых случаях EC_{50} означает концентрацию агониста, которая вызывает ответ, находящийся посередине между исходным значением и максимальным ответом по данным исследования *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления при использовании в настоящем изобретении EC_{50} означает концентрацию агониста (например, агониста GPR40), которая необходима для 50% активации рецептора или целевого фермента (например, GPR40).

[0066] При использовании в настоящем изобретении " IC_{50} " означает концентрацию вещества (например, соединения или лекарственного средства), которая необходима для 50% ингибирования биологического процесса. Например, IC_{50} означает половину максимальной (50%) ингибирующей концентрации (IC) вещества, определенную с помощью подходящего анализа. В некоторых случаях IC_{50} определяют с помощью системы исследования *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления при использовании в настоящем изобретении IC_{50} означает концентрацию модулятора (например, антагониста SSTR5), которая необходима для 50% ингибирования рецептора или целевого фермента (например, SSTR5).

[0067] Термины "субъект", "индивидуум" и "пациент" используются взаимозаменяемым образом. Эти термины включают млекопитающих. Примеры млекопитающих включают, но не ограничиваются только ими, любого представителя

класса млекопитающих: людей, не являющихся людьми приматов, таких как шимпанзе и другие виды обезьян и мартышек; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки и т. п.

[0068] Термин "ограниченный кишечником" при использовании в настоящем изобретении означает соединение, например, агонист GPR40, которое преимущественно активно в желудочно-кишечном тракте. В некоторых вариантах осуществления биологическая активность ограниченного кишечником соединения, например, ограниченного кишечником агониста GPR40, ограничена желудочно-кишечным трактом. В некоторых вариантах осуществления кишечная концентрация ограниченного кишечником модулятора, например, ограниченного кишечником агониста GPR40, больше, чем значение IC_{50} или значение EC_{50} ограниченного кишечником модулятора по отношению к его рецептору или целевому ферменту, например, GPR40, тогда как уровни в плазме указанного ограниченного кишечником модулятора, например, ограниченного кишечником агониста GPR40, меньше, чем значение IC_{50} или значение EC_{50} ограниченного кишечником модулятора по отношению к его рецептору или целевому ферменту, например, GPR40. В некоторых вариантах осуществления ограниченное кишечником соединение, например, ограниченный кишечником агонист GPR40, является несистемным. В некоторых вариантах осуществления ограниченное кишечником соединение, например, ограниченный кишечником агонист GPR40, представляет собой невсасываемое соединение. В других вариантах осуществления ограниченное кишечником соединение, например, ограниченный кишечником агонист GPR40, всасывается, но быстро подвергается метаболизму с образованием метаболитов, которые значительно менее активны, чем сам модулятор, по отношению к целевому рецептору или ферменту, т. е. представляет собой "мягкое лекарственное средство". В других вариантах осуществления ограниченное кишечником соединение, например, ограниченный кишечником агонист GPR40, минимально всасывается и быстро подвергается метаболизму с образованием метаболитов, которые значительно менее активны, чем сам модулятор, по отношению к целевому рецептору или ферменту.

[0069] В некоторых вариантах осуществления ограниченный кишечником модулятор, например, ограниченный кишечником агонист GPR40, является несистемным, но вместо этого локализован в желудочно-кишечном тракте. Например, модулятор, например, ограниченный кишечником агонист GPR40 может содержаться в больших концентрациях в кишечнике, но в низких концентрациях в сыворотке. В некоторых вариантах осуществления системное воздействие ограниченного кишечником модулятора, например, ограниченного кишечником агониста GPR40, равно, например, менее 100, менее 50, менее 20, менее 10 или менее 5 нМ, связанного или несвязанного, в сыворотке крови. В некоторых вариантах осуществления кишечное воздействие ограниченного кишечником модулятора, например, ограниченного кишечником агониста GPR40,

например, равно более 1000, 5000, 10000, 50000, 100000 или 500000 нМ. В некоторых вариантах осуществления модулятор, например, агонист GPR40, ограничен кишечником вследствие плохого всасывания самого модулятора или вследствие всасывания модулятора, который быстро подвергается метаболизму в сыворотке, что приводит к низкой концентрации в кровотоке, или вследствие и плохого всасывания, и быстрого метаболизма в сыворотке. В некоторых вариантах осуществления модулятор, например, агонист GPR40, ковалентно связан с кинетофором, необязательно с помощью линкера, который изменяет фармакокинетический профиль модулятора.

[0070] В предпочтительных вариантах осуществления ограниченный кишечником агонист GPR40 представляет собой мягкое лекарственное средство. Термин "мягкое лекарственное средство" при использовании в настоящем изобретении означает соединение, которое биологически активно, но быстро подвергается метаболизму с образованием метаболитов, которые значительно менее активны, чем само соединение, по отношению к целевому рецептору. В некоторых вариантах осуществления ограниченный кишечником агонист GPR40 представляет собой мягкое лекарственное средство, которое быстро подвергается метаболизму в крови с образованием значительно менее активных метаболитов. В некоторых вариантах осуществления ограниченный кишечником агонист GPR40 представляет собой мягкое лекарственное средство, которое быстро подвергается метаболизму в печени с образованием значительно менее активных метаболитов. В некоторых вариантах осуществления ограниченный кишечником агонист GPR40 представляет собой мягкое лекарственное средство, которое быстро подвергается метаболизму в крови и печени с образованием значительно менее активных метаболитов. В некоторых вариантах осуществления ограниченный кишечником агонист GPR40 представляет собой мягкое лекарственное средство, которое характеризуется низким системным воздействием. В некоторых вариантах осуществления биологическая активность метаболита (метаболитов) в 10 раз, 20 раз, 50 раз, 100 раз, 500 раз или 1000 раз ниже, чем биологическая активность мягкого лекарственного средства, ограниченного кишечником агониста GPR40.

[0071] Термин "кинетофор" при использовании в настоящем изобретении означает структурное звено, связанное с модулятором-малой молекулой, например, агонистом GPR40, необязательно с помощью линкера, которое делает молекулу в целом крупнее и увеличивает площадь полярной поверхности при сохранении биологической активности модулятора-малой молекулы. Кинетофор влияет на фармакокинетические характеристики, например, растворимость, всасывание, распределение, скорость выведения и т. п. модулятора-малой молекулы, например, агониста GPR40 и приводит к минимальным изменениям связывания или ассоциации с рецептором или целевым ферментом. Определяющей особенностью кинетофора является не его взаимодействие с мишенью, например, с рецептором, а его влияние на специфические физико-химические характеристики модулятора к которому он присоединен, например, агониста GPR40. В некоторых случаях кинетофоры используют для ограничения модулятора, например,

агониста GPR40, желудком.

[0072] Термин "связанный" при использовании в настоящем изобретении означает ковалентную связь между модулятором, например, агонистом GPR40, и кинетофором. Связывание может происходить с помощью ковалентной связи или с помощью "линкера". При использовании в настоящем изобретении "линкер" означает одну или большее количество бифункциональных молекул, которые можно использовать для ковалентного связывания с модулятором, например, агонистом GPR40, и кинетофором. В некоторых вариантах осуществления линкер присоединяется к любой части модулятора, например, агониста GPR40, если положение присоединения не мешает связыванию модулятора с его рецептором или целевым ферментом. В некоторых вариантах осуществления линкер является неотщепляющимся. В некоторых вариантах осуществления линкер является отщепляющимся. В некоторых вариантах осуществления линкер отщепляется в кишечнике. В некоторых вариантах осуществления отщепляющийся линкер высвобождает биологически активный модулятор, например, агонист GPR40, в кишечнике.

[0073] Термин "желудочно-кишечная система" (GI система) или "желудочно-кишечный тракт" (GI тракт) при использовании в настоящем изобретении означает органы и системы, участвующие в процессе переваривания. Желудочно-кишечный тракт включает пищевод, желудок, тонкую кишку, которая включает двенадцатиперстную кишку, тощую кишку и подвздошную кишку, и толстую кишку, которая включает слепую кишку, подвздошную кишку и прямую кишку. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения GI система означает "кишечник", означая желудок, тонкие кишки и толстые кишки или тонкие и толстые кишки, включая, например, двенадцатиперстную кишку, тощую кишку и/или прямую кишку.

Ось кишечник-мозг

[0074] Ось кишечник-мозг представляет собой двунаправленную биохимическую систему передачи сигналов, которая соединяет желудочно-кишечный тракт (GI тракт) с центральной нервной системой (CNS) через периферическую нервную систему (PNS) и эндокринные, иммунные и метаболические пути.

[0075] В некоторых случаях ось кишечник-мозг включает GI тракт; PNS включает задний корешок ганглий (DRG) и симпатическую и парасимпатическую ветви автономной нервной системы, включая энтеральную нервную систему и блуждающий нерв; CNS; и нейроэндокринную и нейроиммунные системы, включая гипоталамо-гипофизарнонадпочечниковую ось (ось HPA). Ось кишечник-мозг важна для поддержания гомеостаза организма и регулирует и модулирует физиологию с помощью центральной и периферической нервных систем и эндокринного, иммунного и метаболического путей.

[0076] Ось кишечник-мозг модулирует некоторые важные аспекты физиологии и поведения. Модулирование осью кишечник-мозг происходит через гормональную и нервную сети. Ключевые компоненты этих гормональной и нервной сетей оси кишечник-мозг включают высокоспециализированные секреторные кишечные клетки, которые

высвобождают гормоны (нейроэндокринные клетки или EECs), автономную нервную систему (включая блуждающий нерв и энтеральную нервную систему) и центральную нервную систему. Эти системы действуют совместно и сильно координированным образом для модулирования физиологии и поведения.

[0077] Дефекты оси кишечник-мозг связаны с рядом заболеваний, включая те, для которых нет удовлетворительных подходов. Заболевания и патологические состояния, на которые влияет ось кишечник-мозг, включают нарушения центральной нервной системы (CNS), в том числе расстройства настроения, состояние тревоги, депрессия, аффективные расстройства, шизофрения, дискомфорт, нарушения познавательной способности, привыкание, аутизм, эпилепсия, нейродегенеративные нарушения, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, слабоумие с тельцами Леви, эпизодическая сильная приступообразная головная боль с периодическими рецидивами, мигрень, боль; метаболические патологические состояния, в том числе диабет и его осложнения, такие как хроническое заболевание почек/диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия, диабетическая невропатия и сердечно-сосудистое заболевание, метаболический синдром, ожирение, дислипидемия и неалкогольный стеатогепатит (NASH); расстройства пищевого поведения и нарушения питания, в том числе гиперфагия, кахексия, нервная анорексия, синдром короткой кишки, интестинальное расстройство, интестинальная недостаточность и другие пищевые расстройства; воспалительные нарушения и аутоиммунные заболевания, такие как воспалительная болезнь кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, псориаз, целиакия и энтерит, включая вызванный химиотерапией энтерит или вызванный облучением энтерит; некротизирующий энтероколит; желудочно-кишечное поражение, обусловленное токсическими инсультами, вызванными облучением или химиотерапией; заболевания/нарушения функции желудочно-кишечного барьера, в том числе дисфункция кишечника, связанная с воздействием экологических факторов, спонтанный бактериальный перитонит; функциональные желудочно-кишечные нарушения, такие как синдром раздраженной толстой кишки, функциональная диспепсия, функциональный абдоминальный метеоризм/вздутие, функциональная диарея, функциональная констипация и вызванная опиоидом констипация; гастропарез; тошнота и рвота; нарушения, связанный с микробиомом дисбиоз и другие патологические состояния, включающие ось кишечник-мозг.

GPR40 в оси кишечник-мозг

[0078] Рецептор 1 свободной жирной кислоты (FFA1, FFAR1), также известный, как GPR40, представляет собой связанный с белком G рецептор класса A. Этот мембранный белок связывает свободные жирные кислоты, действуя в качестве сенсора питания для регулирования гомеостаза энергии. В некоторых случаях GPR40 экспрессируется в нейроэндокринных клетках и β -клетках панкреатических островков. В некоторых случаях GPR40 экспрессируется в энтероэндокринных клетках. Некоторые природные длинноцепочечные жирные кислоты действуют, как лиганды для GPR40.

Агонисты или частичные агонисты GPR40 можно использовать для лечения метаболических заболеваний, таких как ожирение, диабет и NASH, и другие заболевания, включающие ось кишечник-мозг.

[0079] В некоторых случаях модуляторы GPR40, например, агонисты или частичные агонисты GPR40, индуцируют секрецию инсулина. В некоторых случаях модуляторы GPR40, например, агонисты или частичные агонисты GPR40, индуцируют увеличение содержания цитозольного Ca^{2+} . В некоторых случаях модуляторы GPR40, например, агонисты или частичные агонисты GPR40, индуцируют более высокие уровни внутриклеточного cAMP. В некоторых случаях модулирование GPR40 происходит в энтероэндокринных клетках. В некоторых случаях модуляторы GPR40, например, агонисты или частичные агонисты GPR40, индуцируют секрецию GLP-1, GLP-2, GIP, PYY, CCK или других гормонов. В некоторых случаях модуляторы GPR40, например, агонисты GPR40, индуцируют секрецию GLP-1, GIP, CCK или PYY. В некоторых случаях модуляторы GPR40, например, агонисты GPR40, индуцируют секрецию GLP-1.

[0080] В настоящем изобретении описан способ лечения патологического состояния или нарушения, включающего ось кишечник-мозг, у нуждающегося в нем индивидуума, способ включает введение индивидууму модулятора рецептора GPR40. В некоторых вариантах осуществления модулятор рецептора GPR40 представляет собой агонист или частичный агонист GPR40. В некоторых вариантах осуществления модулятор рецептора GPR40 представляет собой агонист GPR40. В некоторых вариантах осуществления модулятор рецептора GPR40 представляет собой частичный агонист GPR40. В некоторых вариантах осуществления модулятор рецептора GPR40 представляет собой позитивный аллостерический модулятор GPR40. В некоторых вариантах осуществления модулятор GPR40 представляет собой ограниченный кишечником модулятор GPR40. В некоторых вариантах осуществления модулятор GPR40 представляет собой мягкое лекарственное средство.

[0081] В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние или нарушение, включающее ось кишечник-мозг, выбрано из группы, состоящей из следующих: нарушения центральной нервной системы (CNS), в том числе расстройства настроения, состояние тревоги, депрессия, аффективные расстройства, шизофрения, дискомфорт, нарушения познавательной способности, привыкание, аутизм, эпилепсия, нейродегенеративные нарушения, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, слабоумие с тельцами Леви, эпизодическая сильная приступообразная головная боль с периодическими рецидивами, мигрень, боль; метаболические патологические состояния, в том числе диабет и его осложнения, такие как хроническое заболевание почек/диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия, диабетическая невропатия и сердечно-сосудистое заболевание, метаболический синдром, ожирение, дислипидемия и неалкогольный стеатогепатит (NASH); расстройства пищевого поведения и нарушения питания, в том числе гиперфагия, кахексия, нервная анорексия, синдром короткой кишки, интестинальное расстройство, интестинальная недостаточность и другие пищевые

расстройства; воспалительные нарушения и аутоиммунные заболевания, такие как воспалительная болезнь кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, псориаз, целиакия и энтерит, в том числе вызванный химиотерапией энтерит или вызванный облучением энтерит; некротизирующий энтероколит; желудочно-кишечное поражение, обусловленное токсическими инсультами, вызванными облучением или химиотерапией; заболевания/нарушения функции желудочно-кишечного барьера, в том числе дисфункция кишечника, связанная с воздействием экологических факторов, спонтанный бактериальный перитонит; функциональные желудочно-кишечные нарушения, такие как синдром раздраженной толстой кишки, функциональная диспепсия, функциональный абдоминальный метеоризм/вздутие, функциональная диарея, функциональная констипация и вызванная опиоидом констипация; гастропарез; тошнота и рвота; нарушения, связанный с микробиомом дисбиоз, другие патологические состояния, включающие ось кишечник-мозг. В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние представляет собой метаболическое нарушение. В некоторых вариантах осуществления метаболическое нарушение представляет собой диабет типа 2, гипергликемия, метаболический синдром, ожирение, гиперхолестеринемия, неалкогольный стеатогепатит или гипертензия. В некоторых вариантах осуществления метаболическое нарушение представляет собой диабет. В других вариантах осуществления метаболическое нарушение представляет собой ожирение. В других вариантах осуществления метаболическое нарушение представляет собой неалкогольный стеатогепатит. В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние, включающее ось кишечник-мозг, представляет собой нарушение питания. В некоторых вариантах осуществления нарушение питания представляет собой синдром короткой кишки, интестинальное расстройство или интестинальная недостаточность. В некоторых вариантах осуществления нарушение питания представляет собой синдром короткой кишки. В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние, включающее ось кишечник-мозг, представляет собой энтерит. В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние, включающее ось кишечник-мозг, представляет собой вызванный химиотерапией энтерит или вызванный облучением энтерит. В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние, включающее ось кишечник-мозг, представляет собой потерю массы или предупреждение увеличения массы или повторного увеличения массы. В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние, включающее ось кишечник-мозг, представляет собой потерю массы или предупреждение увеличения массы или повторного увеличения массы после операции при ожирении. В некоторых вариантах осуществления патологическое состояние, включающее ось кишечник-мозг, представляет собой потерю массы или предупреждение увеличения массы или повторного увеличения массы, где у субъекта была операция при ожирении.

Ограниченные кишечником модуляторы

[0082] В некоторых случаях дифференциация системных эффектов агониста GPR40 от благоприятных, вызванных кишечником эффектов критически важна для применения

агониста GPR40 для лечения заболевания.

[0083] В некоторых случаях активация GPR40 агонистом GPR40 восстанавливает липотоксичность свободных жирных кислот для панкреатических бета-секция бета-клеток. В некоторых случаях активация GPR40 агонистом GPR40 приводит к дегенерации бета-клеток, снижению выделения инсулина островками, непереносимости глюкозы и гипергликемии. В некоторых случаях вредное влияние на бета-клетки агониста GPR40 может быть опосредовано ER стрессом и NF-kB путями передачи сигналов. В некоторых случаях дифференциация вредных системных эффектов агониста GPR40 на функцию бета-клеток и жизнеспособность от благоприятных вызванных кишечником эффектов критически важна для применения агониста GPR40 для лечения заболевания.

[0084] В некоторых вариантах осуществления агонист GPR40 ограничен кишечником. В некоторых вариантах осуществления агонист GPR40 сделан в основном непроницаемым или в основном биологически недоступным в кровотоке. В некоторых вариантах осуществления агонист GPR40 предназначен для активации GPR40 активности в кишечнике и является в основном несистемным. В некоторых вариантах осуществления агонист GPR40 обладает низким системным воздействием.

[0085] В некоторых вариантах осуществления ограниченный кишечником агонист GPR40 обладает низкой пероральной биодоступностью. В некоторых вариантах осуществления ограниченный кишечником агонист GPR40 обладает < 40% пероральной биодоступностью, < 30% пероральной биодоступностью, < 20% пероральной биодоступностью, < 10% пероральной биодоступностью, < 8% пероральной биодоступностью, < 5% пероральной биодоступностью, < 3% пероральной биодоступностью или < 2% пероральной биодоступностью.

[0086] В некоторых вариантах осуществления уровни в плазме ограниченного кишечником несвязанного агониста GPR40 меньше значения EC_{50} агониста GPR40 по отношению к GPR40. В некоторых вариантах осуществления уровни в плазме несвязанного ограниченного кишечником агониста GPR40 значительно меньше значения EC_{50} ограниченного кишечником агониста GPR40 по отношению к GPR40. В некоторых вариантах осуществления уровни в плазме несвязанного агониста GPR40 в 2 раза, 10 раз, 20 раз, 30 раз, 40 раз, 50 раз или 100 раз меньше значения EC_{50} ограниченного кишечником агониста GPR40 по отношению к GPR40. В некоторых вариантах осуществления уровни в плазме несвязанного агониста GPR40 более, чем в 2 раза, более, чем в 10 раз, более, чем в 20 раз, более, чем в 30 раз, более, чем в 40 раз, более, чем в 50 раз или более, чем в 100 раз меньше значения EC_{50} ограниченного кишечником агониста GPR40 по отношению к GPR40.

[0087] В некоторых вариантах осуществления ограниченный кишечником агонист GPR40 обладает низким системным воздействием. В некоторых вариантах осуществления системное воздействие ограниченного кишечником агониста GPR40 составляет, например, менее 500, менее 200, менее 100, менее 50, менее 20, менее 10 или менее 5 нМ, связанного или несвязанного в плазме крови. В некоторых вариантах осуществления

системное воздействие ограниченного кишечником агониста GPR40 составляет, например, менее 500, менее 200, менее 100, менее 50, менее 20, менее 10 или менее 5 нг/мл, связанного или несвязанного в плазме крови.

[0088] В некоторых вариантах осуществления ограниченный кишечником агонист GPR40 обладает низким воздействием на поджелудочную железу. В некоторых вариантах осуществления воздействие на поджелудочную железу ограниченного кишечником агониста GPR40 составляет, например, менее 500, менее 200, менее 100, менее 50, менее 20, менее 10 или менее 5 нМ. В некоторых вариантах осуществления воздействие на поджелудочную железу ограниченного кишечником агониста GPR40 составляет, например, менее 500, менее 200, менее 100, менее 50, менее 20, менее 10 или менее 5 нг/мл.

[0089] В некоторых вариантах осуществления ограниченный кишечником агонист GPR40 обладает низкой проницаемостью. В некоторых вариантах осуществления ограниченный кишечником агонист GPR40 обладает низкой проницаемостью в кишечнике. В некоторых вариантах осуществления проницаемость ограниченного кишечником агониста GPR40 составляет, например, менее $5,0 \times 10^{-6}$ см/с, менее $2,0 \times 10^{-6}$ см/с, менее $1,5 \times 10^{-6}$ см/с, менее $1,0 \times 10^{-6}$ см/с, менее $0,75 \times 10^{-6}$ см/с, менее $0,50 \times 10^{-6}$ см/с, менее $0,25 \times 10^{-6}$ см/с, менее $0,10 \times 10^{-6}$ см/с или менее $0,05 \times 10^{-6}$ см/с.

[0090] В некоторых вариантах осуществления ограниченный кишечником агонист GPR40 обладает низким всасыванием. В некоторых вариантах осуществления всасывание ограниченного кишечником агониста GPR40 составляет менее 40%, менее 30%, менее 20% или менее 10%, менее 5% или менее 1%.

[0091] В некоторых вариантах осуществления ограниченный кишечником агонист GPR40 обладает большим плазменным клиренсом. В некоторых вариантах осуществления ограниченный кишечником агонист GPR40 не обнаруживается в плазме через менее 8 ч, менее 6 ч, менее 4 ч, менее 3 ч, менее 120 мин, менее 90 мин, менее 60 мин, менее 45 мин, менее 30 мин или менее 15 мин.

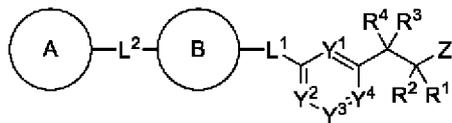
[0092] В некоторых вариантах осуществления ограниченный кишечником агонист GPR40 быстро подвергается метаболизму после введения. В некоторых вариантах осуществления внутренний сложный эфир соединений, описанных в настоящем изобретении быстро расщепляется после введения. В некоторых вариантах осуществления ограниченный кишечником агонист GPR40 обладает коротким периодом полувыведения. В некоторых вариантах осуществления период полувыведения ограниченного кишечником агониста GPR40 равен менее 8 ч, менее 6 ч, менее 4 ч, менее 3 ч, менее 120 мин, менее 90 мин, менее 60 мин, менее 45 мин, менее 30 мин или менее 15 мин. В некоторых вариантах осуществления метаболиты ограниченного кишечником агониста GPR40 обладают быстрым клиренсом. В некоторых вариантах осуществления метаболиты ограниченного кишечником агониста GPR40 не обнаруживаются через менее 8 ч, менее 6 ч, менее 4 ч, менее 3 ч, менее 120 мин, менее 90 мин, менее 60 мин, менее 45 мин, менее 30 мин или менее 15 мин. В некоторых вариантах осуществления метаболиты

ограниченного кишечником агониста GPR40 обладают низкой биологической активностью. В некоторых вариантах осуществления значение EC_{50} метаболитов ограниченного кишечником агониста GPR40 в 10 раз, 20 раз, 30 раз, 40 раз, 50 раз, 100 раз, 500 раз, или 1000 раз больше значения EC_{50} ограниченного кишечником агониста GPR40 по отношению к GPR40. В некоторых вариантах осуществления метаболиты ограниченного кишечником агониста GPR40 обладают быстрым клиренсом и низкой биологической активностью.

[0093] В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в настоящем изобретении, модулятор GPR40 ограничен кишечником. В некоторых вариантах осуществления модулятор GPR40 представляет собой ограниченный кишечником агонист GPR40. В некоторых вариантах осуществления агонист GPR40 представляет собой ограниченный кишечником полный агонист GPR40. В некоторых вариантах осуществления агонист GPR40 представляет собой ограниченный кишечником частичный агонист GPR40. В некоторых вариантах осуществления агонист GPR40 ковалентно связан с кинетофором. В некоторых вариантах осуществления агонист GPR40 ковалентно связан с кинетофором с помощью линкера.

Соединения

[0094] В настоящем изобретении, в некоторых вариантах осуществления раскрыто соединение формулы (I):



Формула (I)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

Z означает $-P(=O)(H)OR^6$, $-P(=O)(R^5)OR^6$, $-P(=O)(OR^6)_2$, $-S(=O)(OR^6)$, $-SO_2OR^6$, $-C(=O)NHSO_2R^5$, $-C(=O)NHSO_2N(R^6)_2$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)_2$, $-N(R^6)C(=O)NHSO_2(R^5)$, $-N(R^6)C(=O)NHSO_2N(R^6)_2$, $-N(R^6)C(=NH)NH_2$, $-C(=O)NHNHC(=O)N(R^6)_2$, или $-B(OR^6)_2$;

R^5 означает C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, фенил или $-(C_1$ - C_6 алкил)-фенил; где каждый алкил, циклоалкил и фенил независимо является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, $-CN$, $-OH$, $-O$ -(C_1 - C_6 алкил), C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 фторалкил, C_1 - C_6 гидроксialкил, $-O$ -(C_1 - C_6 фторалкил), C_3 - C_6 циклоалкил и 3- - 6-членный гетероциклоалкил;

каждый R^6 независимо означает водород, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, фенил или $-(C_1$ - C_6 алкил)-фенил; где каждый алкил, циклоалкил и фенил независимо является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, $-CN$, $-OH$, $-O$ -(C_1 - C_6 алкил), C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 фторалкил, C_1 - C_6 гидроксialкил, $-O$ -(C_1 - C_6 фторалкил), C_3 - C_6 циклоалкил и 3- - 6-членный гетероциклоалкил;

R^1 , R^2 и R^3 каждый независимо означает водород, галоген, -ОН, -О-(C_1 - C_6 алкил), C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или 3- - 6-членный гетероциклоалкил; где каждый алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил независимо является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, -ОН, -О-(C_1 - C_6 алкил) и C_1 - C_6 алкил;

R^4 означает C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или 3- - 6-членный гетероциклоалкил; где каждый алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил независимо является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, -ОН, -О-(C_1 - C_6 алкил) и C_1 - C_6 алкил;

Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 каждый независимо означает N, CH или $C-R^Y$;

каждый R^Y независимо означает галоген, -CN, -ОН, -О-(C_1 - C_6 алкил), -NH₂, -NH-(C_1 - C_6 алкил), -N(C_1 - C_6 алкил)₂, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или 3- - 6-членный гетероциклоалкил; где каждый алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил независимо является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, -ОН, -О-(C_1 - C_6 алкил) и C_1 - C_6 алкил;

L^1 означает -O-, -NR⁷-, *-O-CH₂-, *-CH₂-O-, *-NR⁷-CH₂-, *-CH₂-NR⁷-, *-NR⁷-C(O)-, *-C(O)-NR⁷- или *-C(O)-CH₂-; где * означает связь с кольцом В;

R^7 означает водород, C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 циклоалкил;

кольцо В представляет собой циклоалкилен или гетероциклоалкилен; где циклоалкилен или гетероциклоалкилен является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3 или 4 заместителей R^B ;

кольцо А представляет собой карбоцикл или гетероцикл; где карбоцикл или гетероцикл является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей R^A ;

L^2 означает связь, C_1 - C_6 алкилен или -(C_1 - C_6 алкилен)-О-; где алкилен является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, -ОН, C_1 - C_6 алкил и -О-(C_1 - C_6 алкил);

каждый R^A независимо означает галоген, C_1 - C_{10} алкил, C_2 - C_{10} алкенил, C_2 - C_{10} алкинил, C_1 - C_{10} фторалкил, -L^A-CN, -L^A-ОН, -L^A-OR¹⁰, -L^A-NR¹¹R¹¹, -L^A-C(=O)R¹⁰, -L^A-C(=O)OR¹¹, -L^A-OC(=O)R¹¹, -L^A-C(=O)NR¹¹R¹¹, -L^A-NR¹¹C(=O)R¹¹, -L^A-NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹¹, -L^A-OC(=O)NR¹¹R¹¹, -L^A-NR¹¹C(=O)OR¹⁰, -L^A-OC(=O)OR¹⁰, -L^A-арил, -L^A-гетероарил, -L^A-(C_3 - C_{10} циклоалкил) или -L^A-(3- - 10-членный гетероциклоалкил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, фторалкил, арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил независимо является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, -ОН, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 фторалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, -О-(C_1 - C_6 алкил) и -О-(C_1 - C_6 фторалкил);

каждый R^B независимо означает галоген, C_1 - C_{10} алкил, C_2 - C_{10} алкенил, C_2 - C_{10} алкинил, C_1 - C_{10} фторалкил, -L^B-CN, -L^B-ОН, -L^B-OR¹⁰, -L^B-NR¹¹R¹¹, -L^B-C(=O)R¹⁰, -L^B-C(=O)OR¹¹, -L^B-OC(=O)R¹¹, -L^B-C(=O)NR¹¹R¹¹, -L^B-NR¹¹C(=O)R¹¹, -L^B-NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹¹, -L^B-OC(=O)NR¹¹R¹¹, -L^B-NR¹¹C(=O)OR¹⁰, -L^B-OC(=O)OR¹⁰, -L^B-арил, -L^B-гетероарил, -L^B-

(C₃-C₁₀ циклоалкил) или -L^B-(3- - 10-членный гетероциклоалкил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, фторалкил, арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил независимо является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, -ОН, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ фторалкил, C₁-C₆ гидроксиалкил, -O-(C₁-C₆ алкил) и -O-(C₁-C₆ фторалкил);

каждый L^A и L^B независимо означает связь или C₁-C₆ алкилен; где алкилен является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, -ОН, -O-(C₁-C₆ алкил) и C₁-C₆ алкил;

каждый R¹⁰ независимо означает C₁-C₁₀ алкил, C₂-C₁₀ алкенил, C₂-C₁₀ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, 3- - 10-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил; где каждый алкил, алкенил, алкинил, фенил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил независимо является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, -ОН, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ фторалкил, C₁-C₆ гидроксиалкил, -O-(C₁-C₆ алкил) и -O-(C₁-C₆ фторалкил); и

каждый R¹¹ независимо означает водород, C₁-C₁₀ алкил, C₂-C₁₀ алкенил, C₂-C₁₀ алкинил, C₃-C₁₀ циклоалкил, 3- - 10-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил; где каждый алкил, алкенил, алкинил, фенил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил независимо является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, -ОН, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ фторалкил, C₁-C₆ гидроксиалкил, -O-(C₁-C₆ алкил) и -O-(C₁-C₆ фторалкил);

или два R¹¹ у одного атома азота вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 3- - 10-членный N-гетероциклоалкил; где гетероциклоалкил является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, -ОН, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ фторалкил, C₁-C₆ гидроксиалкил, -O-(C₁-C₆ алкил) и -O-(C₁-C₆ фторалкил).

[0095] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства Y¹, Y², Y³ и Y⁴ каждый независимо означает N, СН или C-R^Y; где один или два из Y¹, Y², Y³ и Y⁴ означают N. В некоторых вариантах осуществления один из Y¹, Y², Y³ и Y⁴ означает N. В некоторых вариантах осуществления Y¹ означает N и Y², Y³ и Y⁴ каждый независимо означает СН или C-R^Y. В некоторых вариантах осуществления Y² означает N и Y¹, Y³ и Y⁴ каждый независимо означает СН или C-R^Y. В некоторых вариантах осуществления Y³ означает N и Y¹, Y² и Y⁴ каждый независимо означает СН или C-R^Y. В некоторых вариантах осуществления Y⁴ означает N и Y¹, Y² и Y³ каждый независимо означает СН или C-R^Y.

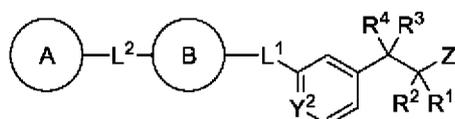
[0096] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства Y¹, Y², Y³ и Y⁴ каждый независимо означает СН или C-R^Y.

[0097] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства каждый R^Y независимо означает F, Cl, Br, -CN, -OH, -O-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^Y независимо означает F, Cl, Br, -CN, -OH, -OCH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₃ или -C(CH₃)₃. В некоторых вариантах осуществления каждый R^Y означает F.

[0098] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 каждый независимо означает N, CH или C- R^Y ; и каждый R^Y независимо означает F, Cl, Br, -CN, -OH, -O-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 каждый независимо означает N или CH.

[0099] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 каждый независимо означает N, CH или CF. В некоторых вариантах осуществления Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 каждый независимо означает N или CH. В некоторых вариантах осуществления Y^1 означает N и Y^2 , Y^3 и Y^4 каждый независимо означает CH. В некоторых вариантах осуществления Y^2 означает N и Y^1 , Y^3 и Y^4 каждый независимо означает CH. В некоторых вариантах осуществления Y^3 означает N и Y^1 , Y^2 и Y^4 каждый независимо означает CH. В некоторых вариантах осуществления Y^4 означает N и Y^1 , Y^2 и Y^3 каждый независимо означает CH.

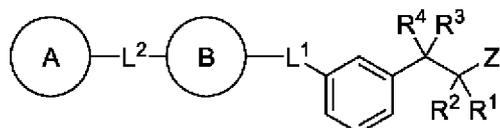
[00100] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы 2:



Формула (2)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления Y^2 означает CH или N. В некоторых вариантах осуществления Y^2 означает N. В некоторых вариантах осуществления Y^2 означает CH.

[00101] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (II):



Формула (II)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или

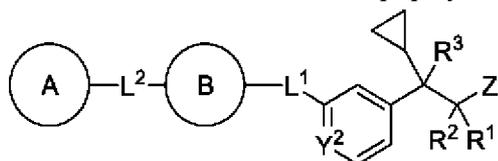
пролекарство.

[00102] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства R^1 , R^2 и R^3 каждый независимо означает водород, галоген или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 и R^3 каждый независимо означает водород, F, Cl, Br, - CH_3 , - CH_2CH_3 , - $CH_2CH_2CH_3$, - $CH(CH_3)_2$, - $CH_2CH_2CH_2CH_3$, - $CH_2CH(CH_3)_2$, - $CH(CH_3)CH_2CH_3$ или - $C(CH_3)_3$. В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 и R^3 каждый независимо означает водород, -F, -Cl или C_1 - C_4 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 и R^3 каждый независимо означает водород, F или - CH_3 .

[00103] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства R^4 означает C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^4 означает - CH_3 , - CH_2CH_3 , - $CH_2CH_2CH_3$, - $CH(CH_3)_2$, - $CH_2CH_2CH_2CH_3$, - $CH_2CH(CH_3)_2$, - $CH(CH_3)CH_2CH_3$, - $C(CH_3)_3$, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В некоторых вариантах осуществления R^4 означает - CH_3 , - CH_2CH_3 , циклопропил, или циклобутил. В некоторых вариантах осуществления R^4 означает - CH_2CH_3 . В некоторых вариантах осуществления R^4 означает циклопропил.

[00104] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства R^1 , R^2 и R^3 каждый независимо означает водород, галоген или C_1 - C_6 алкил; и R^4 означает C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 , R^2 и R^3 каждый независимо означает водород, галоген или C_1 - C_4 алкил; и R^4 означает незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил.

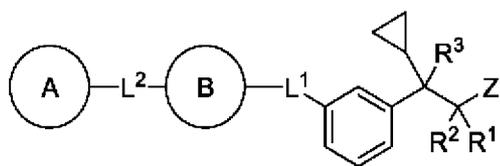
[00105] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I) или (2) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (3):



Формула (3)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где Y^2 означает CH или N; и R^1 , R^2 и R^3 каждый независимо означает водород, -F, -Cl или C_1 - C_4 алкил. В некоторых вариантах осуществления Y^2 означает N. В некоторых вариантах осуществления Y^2 означает CH.

[00106] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (III):

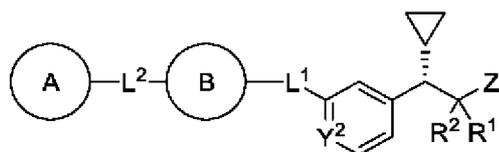


Формула (III)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где R^1 , R^2 и R^3 каждый независимо означает водород, -F, -Cl или C_1 - C_4 алкил.

[00107] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства R^1 , R^2 и R^3 каждый независимо означает водород, -F или метил. В некоторых вариантах осуществления R^3 означает водород; и R^1 и R^2 каждый независимо означает водород, -F или метил.

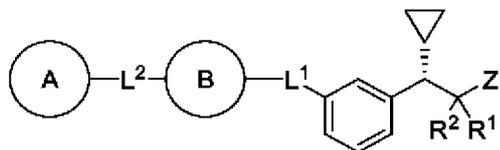
[00108] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I), (2) или (3) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (4):



Формула (4)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где Y^2 означает CH или N; и R^1 и R^2 каждый независимо означает водород, -F или метил. В некоторых вариантах осуществления Y^2 означает N. В некоторых вариантах осуществления Y^2 означает CH.

[00109] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (IV):



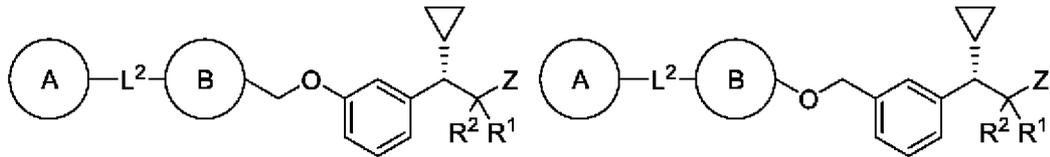
Формула (IV)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где R^1 и R^2 каждый независимо означает водород, -F или метил.

[00110] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (II), (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства L^1 означает *-O-CH₂-, *-CH₂-O-, *-NR⁷-CH₂-, *-NR⁷-C(O)-, *-C(O)-NR⁷- или *-C(O)-CH₂-; где * означает связь с кольцом B. В некоторых вариантах осуществления L^1

означает $^*-\text{NR}^7-\text{CH}_2-$; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает $^*-\text{NR}^7-\text{C}(\text{O})-$ или $^*-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^7-$; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает $^*-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает $^*-\text{O}-\text{CH}_2-$ или $^*-\text{CH}_2-\text{O}-$; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает $^*-\text{O}-\text{CH}_2-$; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает $^*-\text{CH}_2-\text{O}-$; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления R^7 означает водород или C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^7 означает водород, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$. В некоторых вариантах осуществления R^7 означает водород или метил. В некоторых вариантах осуществления R^7 означает водород.

[00111] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I), (II), (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (IVa) или формулы (IVb):



Формула (IVa)

Формула (IVb)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

[00112] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I), (II), (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (IVa) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления соединением является соединение формулы (IVb) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

[00113] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (II), (III), (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства кольцо В представляет собой C_3-C_{10} циклоалкилен или 3- - 10-членный гетероциклоалкилен. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой C_3-C_{10} циклоалкилен или 3- - 10-членный гетероциклоалкилен; где циклоалкилен или гетероциклоалкилен является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3 или 4 заместителей R^B .

[00114] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (II), (III), (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства кольцо В представляет собой бициклический карбоцикл или бициклический гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (II), (III), (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата,

стереоизомера или пролекарства кольцо В представляет собой бициклический карбоцикл или бициклический гетероцикл; где карбоцикл или гетероцикл является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3 или 4 заместителей R^B . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (II), (III), (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства кольцо В представляет собой бициклический гетероцикл; где бициклический гетероцикл является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3 или 4 заместителей R^B . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (II), (III), (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства кольцо В представляет собой бициклический карбоцикл; где бициклический карбоцикл является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3 или 4 заместителей R^B .

[00115] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (II), (III), (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства кольцо А представляет собой арил, гетероарил, C_3 - C_{10} циклоалкил или 3- - 10-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой арил, гетероарил, C_3 - C_{10} циклоалкил или 3- - 10-членный гетероциклоалкил; где арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей R^A .

[00116] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (II), (III), (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства кольцо В представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкилен или 3- - 10-членный гетероциклоалкилен; где циклоалкилен или гетероциклоалкилен является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3 или 4 заместителей R^B ; и кольцо А представляет собой арил, гетероарил, C_3 - C_{10} циклоалкил или 3- - 10-членный гетероциклоалкил; где арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей R^A .

[00117] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (II), (III), (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства кольцо В представляет собой 3- - 6-членный гетероциклоалкилен; где гетероциклоалкилен является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3 или 4 заместителей R^B . В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой 3- - 6-членный гетероциклоалкилен; где гетероциклоалкилен является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3 или 4 заместителей R^B ; каждый R^B независимо означает галоген, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой азетидинилен, пирролидинилен или пиперидинилен; где гетероциклоалкилен является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3 или 4 заместителей R^B ; каждый R^B независимо означает галоген, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой незамещенный 3- - 6-членный гетероциклоалкилен. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой незамещенный пиперидинилен. В некоторых

вариантах осуществления кольцо В представляет собой незамещенный пирролидинилен. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой незамещенный азетидинилен.

[00118] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (II), (III), (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства кольцо В представляет собой C_3 - C_6 циклоалкилен; где циклоалкилен является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3 или 4 заместителей R^B . В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой C_3 - C_6 циклоалкилен; где циклоалкилен является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3 или 4 заместителей R^B ; каждый R^B независимо означает галоген, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой незамещенный C_3 - C_6 циклоалкилен. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой циклогексилен; где циклогексилен является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3 или 4 заместителей R^B ; каждый R^B независимо означает галоген, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой незамещенный циклогексилен.

[00119] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (II), (III), (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства каждый R^B независимо означает галоген, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 фторалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^B независимо означает F, Cl, Br, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ или $-C(CH_3)_3$.

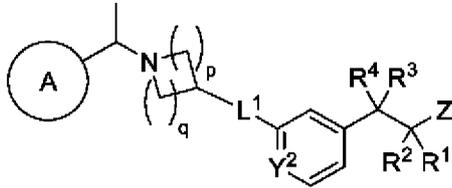
[00120] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (II), (III), (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства кольцо А представляет собой арил или гетероарил; где арил или гетероарил гетероцикл является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 заместителей R^A .

[00121] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (II), (III), (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства L^2 означает связь или C_1 - C_6 алкилен. В некоторых вариантах осуществления L^2 означает связь или C_1 - C_6 алкилен; где алкилен является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: $-OH$, C_1 - C_6 алкил и $-O$ -(C_1 - C_6 алкил).

[00122] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (II), (III), (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства кольцо В представляет собой 3- - 6-членный гетероциклоалкилен; где гетероциклоалкилен является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3 или 4 заместителей R^B ; каждый R^B независимо означает галоген, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 фторалкил; L^2 означает связь или C_1 - C_6 алкилен; где алкилен является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из

следующих: -ОН, C₁-C₆ алкил и -O-(C₁-C₆ алкил); и кольцо А представляет собой арил или гетероарил; где арил или гетероарил является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 заместителей R^A.

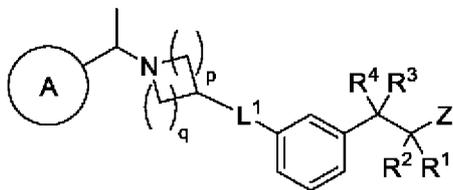
[00123] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I), (2), (3) или (4) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (5):



Формула (5)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство; где Y² означает СН или N; и p и q каждое независимо равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления Y² означает N. В некоторых вариантах осуществления Y² означает СН. В некоторых вариантах осуществления p равно 1 и q равно 1. В некоторых вариантах осуществления p равно 1 и q равно 2. В некоторых вариантах осуществления p равно 2 и q равно 2.

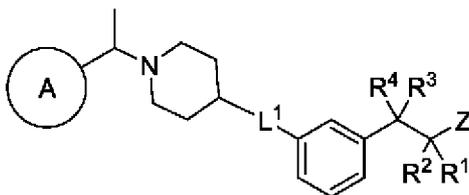
[00124] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I), (II), (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (V):



Формула (V)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство; где p и q каждое независимо равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления p равно 1 и q равно 1. В некоторых вариантах осуществления p равно 1 и q равно 2. В некоторых вариантах осуществления p равно 2 и q равно 2.

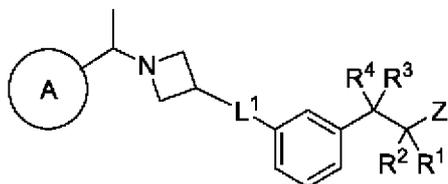
[00125] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (V) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (V-i):



Формула (V-i)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

[00126] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (V) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (V-ii):

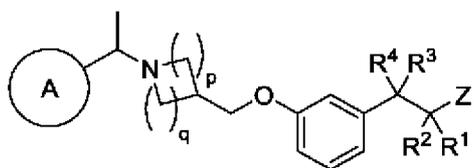


Формула (V-ii)

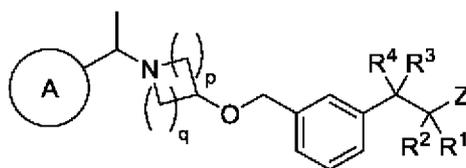
или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

[00127] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства L^1 означает $^*O-CH_2-$, $^*CH_2-O-$, $^*NR^7-CH_2-$, $^*NR^7-C(O)-$, $^*C(O)-NR^7-$ или $^*C(O)-CH_2-$; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает $^*NR^7-CH_2-$; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает $^*NR^7-C(O)-$ или $^*C(O)-NR^7-$; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает $^*C(O)-CH_2-$; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает $^*O-CH_2-$ или $^*CH_2-O-$; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает $^*O-CH_2-$; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает $^*CH_2-O-$; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления R^7 означает водород или C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^7 означает водород, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ или $-C(CH_3)_3$. В некоторых вариантах осуществления R^7 означает водород или метил. В некоторых вариантах осуществления R^7 означает водород.

[00128] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I), (II), (III), (IV) или (V) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (Va) или формулы (Vb):



Формула (Va)



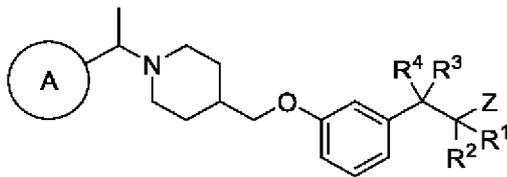
Формула (Vb)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления р и q каждое независимо равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления р равно 1 и q равно 1. В некоторых вариантах осуществления р равно 1 и q равно 2. В некоторых вариантах осуществления р

равно 2 и q равно 2.

[00129] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I), (II), (III), (IV) или (V) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (Va) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления соединением является соединение формулы (Vb) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

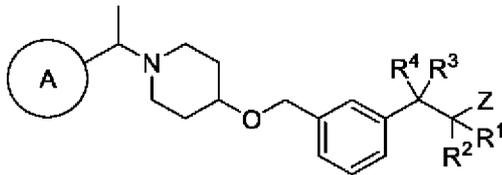
[00130] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (Va) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (Va-i):



Формула (Va-i)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

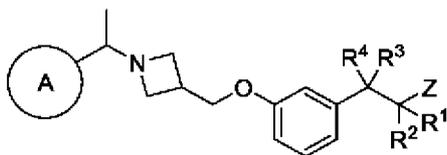
[00131] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (Vb) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (Vb-i):



Формула (Vb-i)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

[00132] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (Va) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (Va-ii):

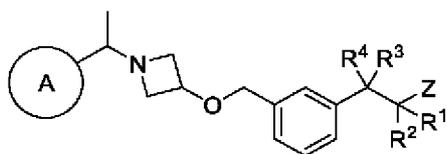


Формула (Va-ii)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

[00133] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (Vb) или его

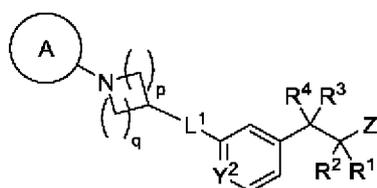
фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (Vb-ii):



Формула (Vb-ii)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

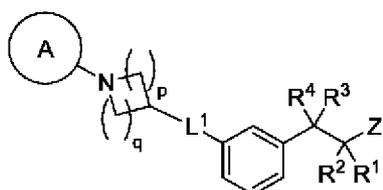
[00134] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I), (2), (3) или (4) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (6):



Формула (6)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство; где Y^2 означает CH или N; и p и q каждое независимо равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления Y^2 означает N. В некоторых вариантах осуществления Y^2 означает CH. В некоторых вариантах осуществления p равно 1 и q равно 1. В некоторых вариантах осуществления p равно 1 и q равно 2. В некоторых вариантах осуществления p равно 2 и q равно 2.

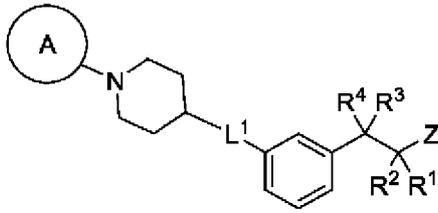
[00135] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I), (II), (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (VI):



Формула (VI)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство; где p и q каждое независимо равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления p равно 1 и q равно 1. В некоторых вариантах осуществления p равно 1 и q равно 2. В некоторых вариантах осуществления p равно 2 и q равно 2.

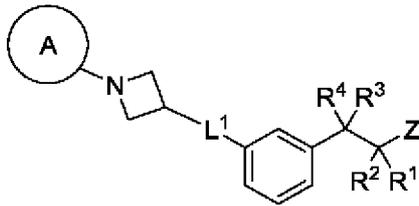
[00136] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (VI) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (VI-i):



Формула (VI-i)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

[00137] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (VI) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (VI-ii):

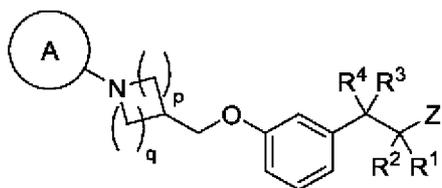


Формула (VI-ii)

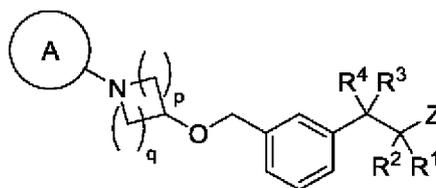
или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

[00138] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства L^1 означает *-O-CH₂-, *-CH₂-O-, *-NR⁷-CH₂-, *-NR⁷-C(O)-, *-C(O)-NR⁷- или *-C(O)-CH₂-; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает *-NR⁷-CH₂-; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает *-NR⁷-C(O)- или *-C(O)-NR⁷-; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает *-C(O)-CH₂-; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает *-O-CH₂- или *-CH₂-O-; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает *-O-CH₂-; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает *-CH₂-O-; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления R⁷ означает водород или C₁-C₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления R⁷ означает водород, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₃ или -C(CH₃)₃. В некоторых вариантах осуществления R⁷ означает водород или метил. В некоторых вариантах осуществления R⁷ означает водород.

[00139] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I), (II), (III), (IV) или (VI) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (VIa) или формулы (VIb):



Формула (VIa)

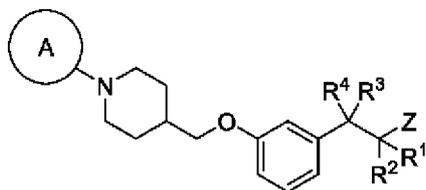


Формула (VIb)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления p и q каждое независимо равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления p равно 1 и q равно 1. В некоторых вариантах осуществления p равно 1 и q равно 2. В некоторых вариантах осуществления p равно 2 и q равно 2.

[00140] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I), (II), (III), (IV) или (VI) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (VIa) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления соединением является соединение формулы (VIb) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

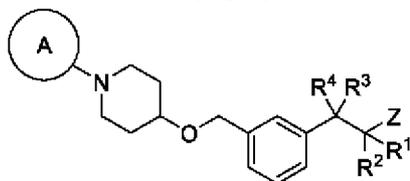
[00141] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (VIa) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (VIa-i):



Формула (VIa-i)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

[00142] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (VIb) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (VIb-i):

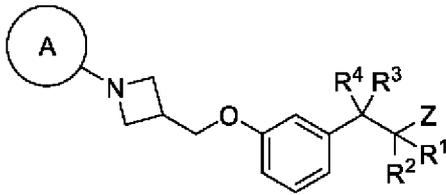


Формула (VIb-i)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

[00143] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (VIa) или

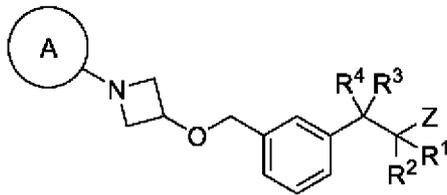
его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (VIa-ii):



Формула (VIa-ii)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

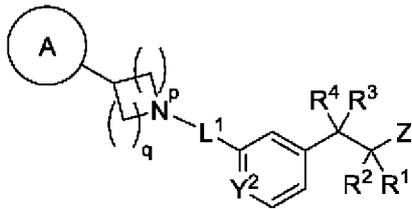
[00144] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (VIb) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (VIb-ii):



Формула (VIb-ii)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

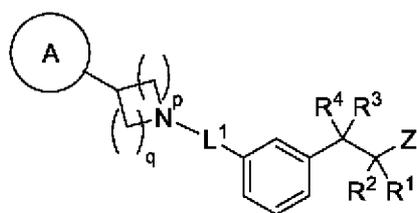
[00145] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I), (2), (3) или (4) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (7):



Формула (7)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство; где Y^2 означает СН или N; и р и q каждое независимо равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления Y^2 означает N. В некоторых вариантах осуществления Y^2 означает СН. В некоторых вариантах осуществления р равно 1 и q равно 1. В некоторых вариантах осуществления р равно 1 и q равно 2. В некоторых вариантах осуществления р равно 2 и q равно 2.

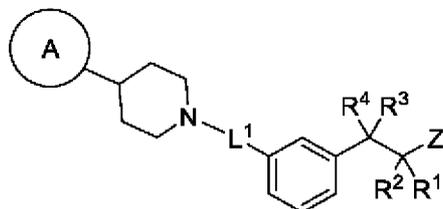
[00146] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I), (II), (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (VII):



Формула (VII)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство; где p и q каждое независимо равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления p равно 1 и q равно 1. В некоторых вариантах осуществления p равно 1 и q равно 2. В некоторых вариантах осуществления p равно 2 и q равно 2.

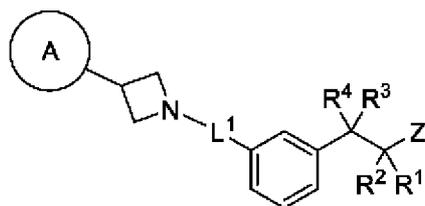
[00147] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (VII) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (VII-i):



Формула (VII-i)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

[00148] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (VII) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (VII-ii):



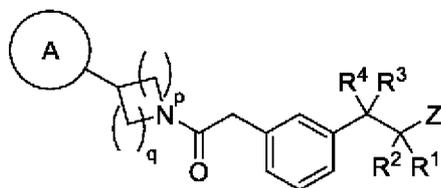
Формула (VII-ii)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

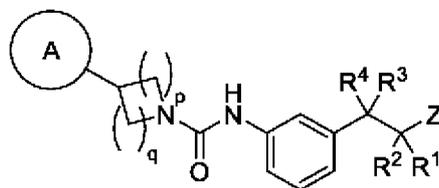
[00149] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VII) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства L^1 означает $^*C(O)-NR^7-$ или $^*C(O)-CH_2-$; где $*$ означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает $^*C(O)-NR^7-$; где $*$ означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает $^*C(O)-CH_2-$; где $*$ означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления R^7 означает водород или C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^7 означает водород, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$,

$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$. В некоторых вариантах осуществления R^7 означает водород или метил. В некоторых вариантах осуществления R^7 означает водород.

[00150] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I), (II), (III), (IV) или (VII) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (VIIa) или формулы (VIIb):



Формула (VIIa)

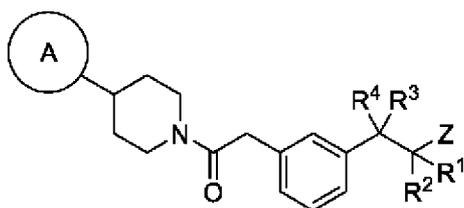


Формула (VIIb)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления p и q каждое независимо равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления p равно 1 и q равно 1. В некоторых вариантах осуществления p равно 1 и q равно 2. В некоторых вариантах осуществления p равно 2 и q равно 2.

[00151] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I), (II), (III), (IV) или (VII) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (VIIa) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления соединением является соединение формулы (VIIb) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

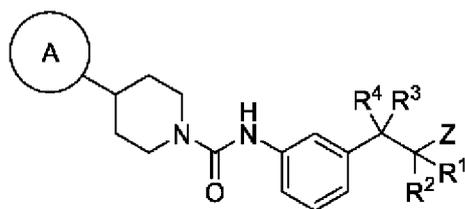
[00152] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (VIIa) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (VIIa-i):



Формула (VIIa-i)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

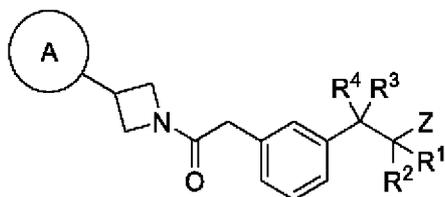
[00153] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (VIIb) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (VIIb-i):



Формула (VIIb-i)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

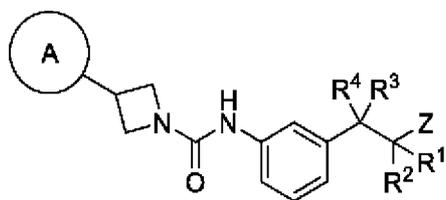
[00154] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (VIIa) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (VIIa-ii):



Формула (VIIa-ii)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

[00155] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (VIIb) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (VIIb-ii):



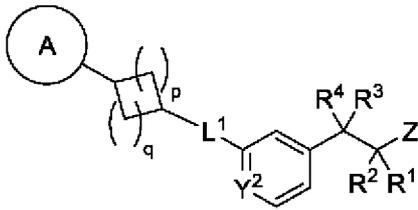
Формула (VIIb-ii)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

[00156] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (II), (III), (IV), (IVa) или (IVb) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства кольцо В представляет собой C_3 - C_6 циклоалкилен; где циклоалкилен является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3 или 4 заместителей R^B ; каждый R^B независимо означает галоген, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 фторалкил; L^2 означает связь или C_1 - C_6 алкилен; где алкилен является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: -OH, C_1 - C_6 алкил и -O-(C_1 - C_6 алкил); и кольцо А представляет собой арил или гетероарил; где арил или гетероарил является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 заместителей R^A .

[00157] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I), (2), (3)

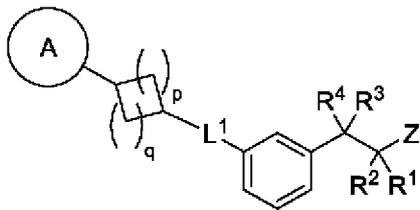
или (4) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (8):



Формула (8)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство; где Y² означает CH или N; и p и q каждое независимо равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления Y² означает N. В некоторых вариантах осуществления Y² означает CH. В некоторых вариантах осуществления p равно 1 и q равно 1. В некоторых вариантах осуществления p равно 1 и q равно 2. В некоторых вариантах осуществления p равно 2 и q равно 2.

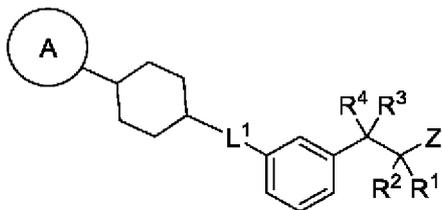
[00158] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I), (II), (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (VIII):



Формула (VIII)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство; где p и q каждое независимо равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления p равно 1 и q равно 1. В некоторых вариантах осуществления p равно 1 и q равно 2. В некоторых вариантах осуществления p равно 2 и q равно 2.

[00159] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (VIII) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (VIII-i):

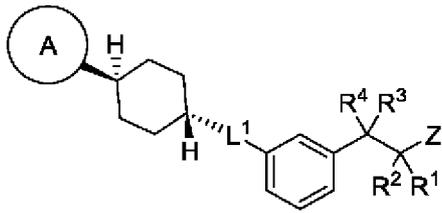


Формула (VIII-i)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

[00160] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (VIII) или

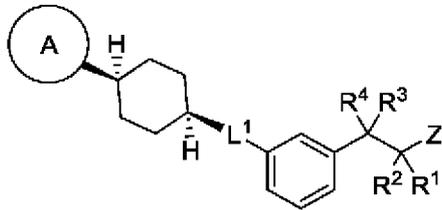
его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (VIII-ii):



Формула (VIII-ii)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

[00161] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (VIII) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (VIII-iii):

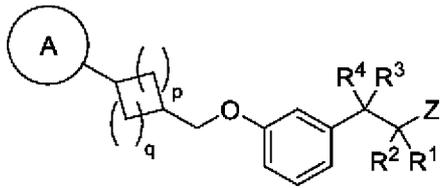


Формула (VIII-iii)

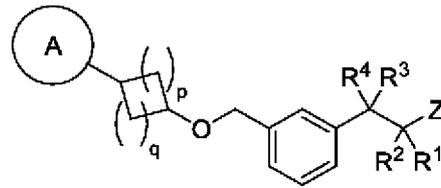
или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

[00162] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VIII) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства L^1 означает $^*-O-CH_2-$, $^*-CH_2-O-$, $^*-NR^7-CH_2-$, $^*-NR^7-C(O)-$, $^*-C(O)-NR^7-$ или $^*-C(O)-CH_2-$; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает $^*-NR^7-CH_2-$; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает $^*-NR^7-C(O)-$ или $^*-C(O)-NR^7-$; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает $^*-C(O)-CH_2-$; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает $^*-O-CH_2-$ или $^*-CH_2-O-$; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает $^*-O-CH_2-$; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает $^*-CH_2-O-$; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления R^7 означает водород или C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^7 означает водород, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ или $-C(CH_3)_3$. В некоторых вариантах осуществления R^7 означает водород или метил. В некоторых вариантах осуществления R^7 означает водород.

[00163] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I), (II), (III), (IV) или (VIII) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (VIIIa) или формулы (VIIIb):



Формула (VIIIa)

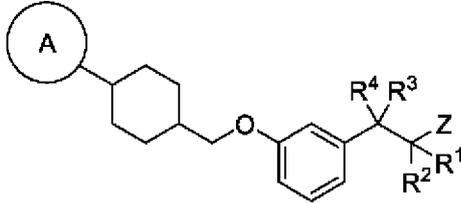


Формула (VIIIb)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления p и q каждое независимо равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления p равно 1 и q равно 1. В некоторых вариантах осуществления p равно 1 и q равно 2. В некоторых вариантах осуществления p равно 2 и q равно 2.

[00164] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I), (II), (III), (IV) или (VIII) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (VIIIa) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления соединением является соединение формулы (VIIIb) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

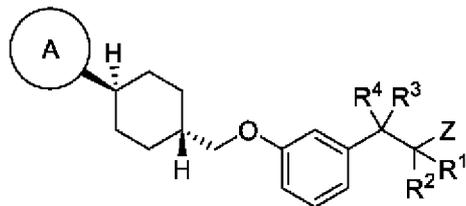
[00165] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (VIIIa) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (VIIIa-i):



Формула (VIIIa-i)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

[00166] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (VIIIa) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (VIIIa-ii):

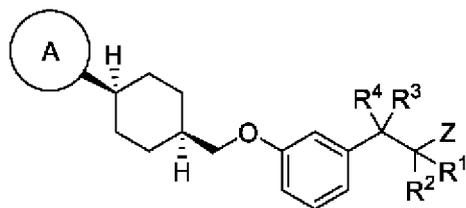


Формула (VIIIa-ii)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

[00167] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (VIIIa) или

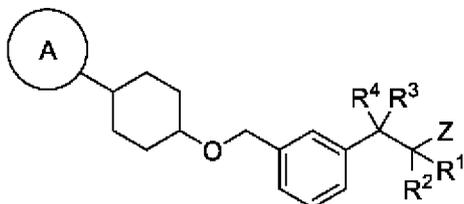
его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (VIIIa-iii):



Формула (VIIIa-iii)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

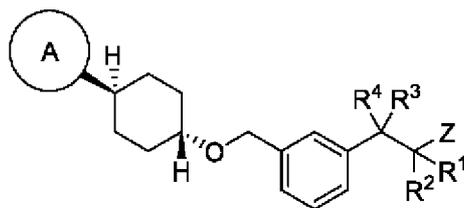
[00168] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (VIIIb) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (VIIIb-i):



Формула (VIIIb-i)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

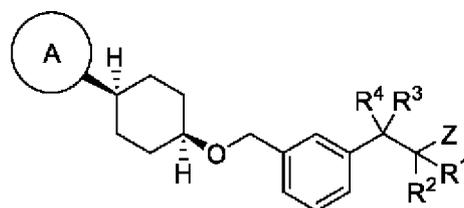
[00169] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (VIIIb) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (VIIIb-ii):



Формула (VIIIb-ii)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

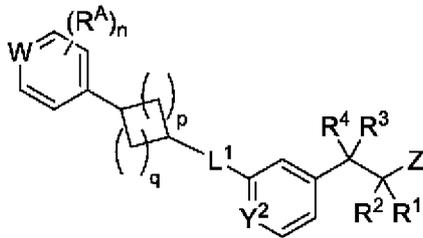
[00170] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (VIIIb) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (VIIIb-iii):



Формула (VIIIb-iii)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

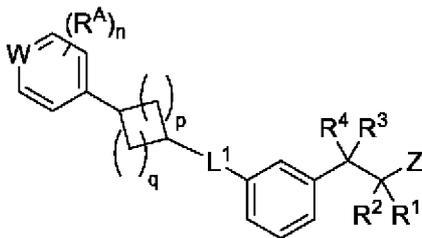
[00171] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I), (2), (3), (4) или (8) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (14):



Формула (14)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство; где Y^2 означает CH или N; p и q каждое независимо равно 1 или 2; W означает N, CH или CR^A ; и n равно 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления Y^2 означает N. В некоторых вариантах осуществления Y^2 означает CH. В некоторых вариантах осуществления p равно 1 и q равно 1. В некоторых вариантах осуществления p равно 1 и q равно 2. В некоторых вариантах осуществления p равно 2 и q равно 2. В некоторых вариантах осуществления n равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления n равно 1. В некоторых вариантах осуществления n равно 2. В некоторых вариантах осуществления W означает N. В некоторых вариантах осуществления W означает CH. В некоторых вариантах осуществления W означает CR^A . В некоторых вариантах осуществления W означает N; n равно 1 или 2; p равно 1 или 2; и q равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления W означает N; n равно 2; p равно 2; и q равно 2. В некоторых вариантах осуществления W означает CH; n равно 1 или 2; p равно 1 или 2; и q равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления W означает CH; n равно 2; p равно 2; и q равно 2. В некоторых вариантах осуществления W означает CH и Y^2 означает N. В некоторых вариантах осуществления W означает N и Y^2 означает N.

[00172] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I), (II), (III), (IV) или (VIII) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (XIV):

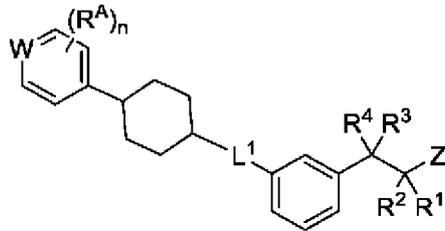


Формула (XIV)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или

пролекарство; где p и q каждое независимо равно 1 или 2; W означает N , CH или CR^A ; и n равно 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления p равно 1 и q равно 1. В некоторых вариантах осуществления p равно 1 и q равно 2. В некоторых вариантах осуществления p равно 2 и q равно 2. В некоторых вариантах осуществления n равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления n равно 1. В некоторых вариантах осуществления n равно 2. В некоторых вариантах осуществления W означает N . В некоторых вариантах осуществления W означает CH . В некоторых вариантах осуществления W означает CR^A . В некоторых вариантах осуществления W означает N ; n равно 1 или 2; p равно 1 или 2; и q равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления W означает N ; n равно 2; p равно 2; и q равно 2. В некоторых вариантах осуществления W означает CH ; n равно 1 или 2; p равно 1 или 2; и q равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления W означает CH ; n равно 2; p равно 2; и q равно 2.

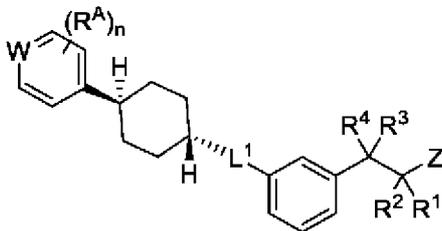
[00173] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (XIV) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (XIV-i):



Формула (XIV-i)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

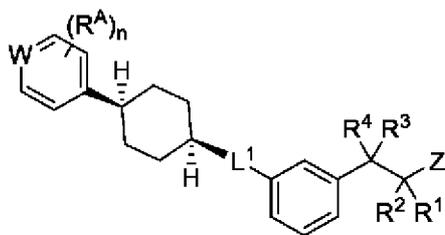
[00174] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (XIV) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (XIV-ii):



Формула (XIV-ii)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

[00175] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (XIV) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (XIV-iii):

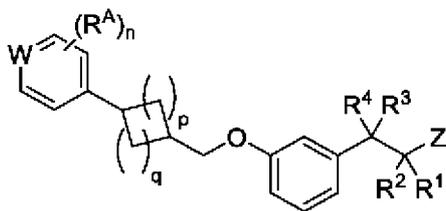


Формула (XIV-iii)

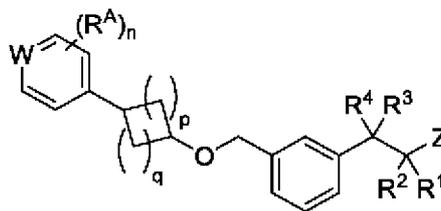
или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

[00176] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (XIV) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства L^1 означает $^*-O-CH_2-$, $^*-CH_2-O-$, $^*-NR^7-CH_2-$, $^*-NR^7-C(O)-$, $^*-C(O)-NR^7-$ или $^*-C(O)-CH_2-$; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает $^*-NR^7-CH_2-$; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает $^*-NR^7-C(O)-$ или $^*-C(O)-NR^7-$; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает $^*-C(O)-CH_2-$; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает $^*-O-CH_2-$ или $^*-CH_2-O-$; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает $^*-O-CH_2-$; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает $^*-CH_2-O-$; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления R^7 означает водород или C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^7 означает водород, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ или $-C(CH_3)_3$. В некоторых вариантах осуществления R^7 означает водород или метил. В некоторых вариантах осуществления R^7 означает водород.

[00177] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I), (II), (III), (IV), (VIII) или (XIV) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (XIVa) или формулы (XIVb):



Формула (XIVa)



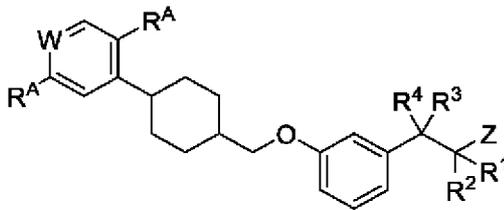
Формула (XIVb)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство; где p и q каждое независимо равно 1 или 2; W означает N, CH или CR^A ; и n равно 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления p равно 1 и q равно 1. В некоторых вариантах осуществления p равно 1 и q равно 2. В некоторых вариантах осуществления p равно 2 и q равно 2. В некоторых вариантах осуществления p равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления n равно 1. В некоторых вариантах

осуществления n равно 2. В некоторых вариантах осуществления W означает N. В некоторых вариантах осуществления W означает CH. В некоторых вариантах осуществления W означает CR^A . В некоторых вариантах осуществления W означает N; n равно 1 или 2; p равно 1 или 2; и q равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления W означает N; n равно 2; p равно 2; и q равно 2. В некоторых вариантах осуществления W означает CH; n равно 1 или 2; p равно 1 или 2; и q равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления W означает CH; n равно 2; p равно 2; и q равно 2.

[00178] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I), (II), (III), (IV), (VIII) или (XIV) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (XIVa) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления соединением является соединение формулы (XIVb) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

[00179] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (XIVa) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (XIVa-i):

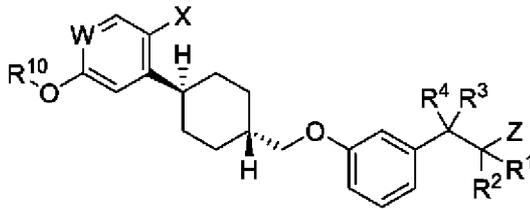


Формула (XIVa-i)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления W означает N, CH или CR^A . В некоторых вариантах осуществления каждый R^A независимо означает -F, -Cl, C_1 - C_7 алкил, C_1 - C_4 фторалкил, -OH или $-OR^{10}$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^A независимо означает -F, -Cl, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 фторалкил, -OH или $-OR^{10}$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^A независимо означает -F, -Cl, C_1 - C_7 алкил, C_1 - C_4 фторалкил или $-OR^{10}$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^A независимо означает -F, -Cl, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 фторалкил или $-OR^{10}$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^A независимо означает -F, -Cl, -Br, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂C(CH₃)₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, или -OCF₃. В некоторых вариантах осуществления каждый R^A независимо означает -F, -Cl, -Br, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -C(CH₃)₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, или -OCF₃. В некоторых вариантах осуществления каждый R^A независимо означает -F, -Cl, -Br, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂,

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, или $-\text{OCF}_3$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^A независимо означает $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, или $-\text{OCF}_3$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^A независимо означает галоген, C_1 - C_7 алкил, $-\text{OH}$ или $-\text{OR}^{10}$, где каждый R^{10} независимо означает C_1 - C_{10} алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^A независимо означает галоген, $-\text{OH}$ или $-\text{OR}^{10}$, где каждый R^{10} независимо означает C_1 - C_{10} алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^A независимо означает галоген, C_1 - C_7 алкил или $-\text{OR}^{10}$, где каждый R^{10} независимо означает C_1 - C_{10} алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^A независимо означает галоген или $-\text{OR}^{10}$, где каждый R^{10} независимо означает C_1 - C_{10} алкил.

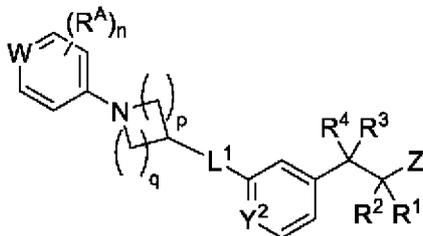
[00180] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (XIVa) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (XIVa-ii):



Формула (XIVa-ii)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство; где W означает N или CH; X означает галоген; и R^{10} означает C_1 - C_{10} алкил.

[00181] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I), (2), (3), (4) или (8) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (15):

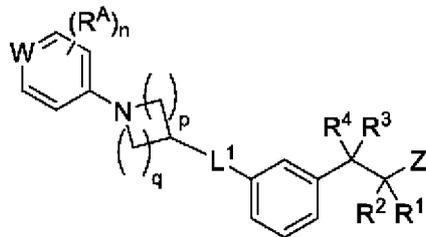


Формула (15)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство; где Y^2 означает CH или N; p и q каждое независимо равно 1 или 2; W означает N, CH или CR^A , и n равно 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления Y^2 означает N. В некоторых вариантах осуществления Y^2 означает CH. В некоторых вариантах осуществления p равно 1 и q равно 1. В некоторых вариантах осуществления p

равно 1 и q равно 2. В некоторых вариантах осуществления p равно 2 и q равно 2. В некоторых вариантах осуществления n равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления n равно 1. В некоторых вариантах осуществления n равно 2. В некоторых вариантах осуществления W означает N. В некоторых вариантах осуществления W означает CH. В некоторых вариантах осуществления W означает CR^A. В некоторых вариантах осуществления W означает N; n равно 1 или 2; p равно 1 или 2; и q равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления W означает N; n равно 2; p равно 2; и q равно 2. В некоторых вариантах осуществления W означает CH; n равно 1 или 2; p равно 1 или 2; и q равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления W означает CH; n равно 2; p равно 2; и q равно 2. В некоторых вариантах осуществления W означает CH и Y² означает N. В некоторых вариантах осуществления W означает N и Y² означает N.

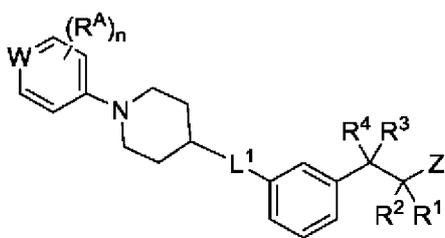
[00182] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I), (II), (III), (IV) или (VIII) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (XV):



Формула (XV)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство; где p и q каждое независимо равно 1 или 2; W означает N, CH или CR^A; и n равно 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления p равно 1 и q равно 1. В некоторых вариантах осуществления p равно 1 и q равно 2. В некоторых вариантах осуществления p равно 2 и q равно 2. В некоторых вариантах осуществления n равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления n равно 1. В некоторых вариантах осуществления n равно 2. В некоторых вариантах осуществления W означает N. В некоторых вариантах осуществления W означает CH. В некоторых вариантах осуществления W означает CR^A. В некоторых вариантах осуществления W означает N; n равно 1 или 2; p равно 1 или 2; и q равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления W означает N; n равно 2; p равно 2; и q равно 2. В некоторых вариантах осуществления W означает CH; n равно 1 или 2; p равно 1 или 2; и q равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления W означает CH; n равно 2; p равно 2; и q равно 2.

[00183] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (XV) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (XV-i):

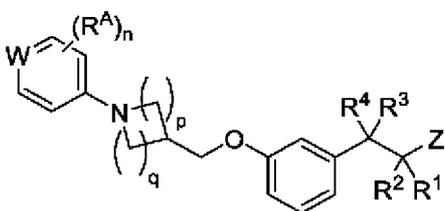


Формула (XV-i)

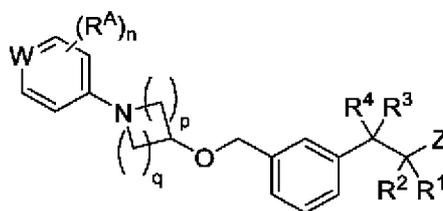
или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

[00184] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (XV) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства L^1 означает *-O-CH₂-, *-CH₂-O-, *-NR⁷-CH₂-, *-NR⁷-C(O)-, *-C(O)-NR⁷- или *-C(O)-CH₂-; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает *-NR⁷-CH₂-; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает *-NR⁷-C(O)- или *-C(O)-NR⁷-; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает *-C(O)-CH₂-; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает *-O-CH₂- или *-CH₂-O-; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает *-O-CH₂-; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления L^1 означает *-CH₂-O-; где * означает связь с кольцом В. В некоторых вариантах осуществления R^7 означает водород или C₁-C₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления R^7 означает водород, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₃ или -C(CH₃)₃. В некоторых вариантах осуществления R^7 означает водород или метил. В некоторых вариантах осуществления R^7 означает водород.

[00185] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I), (II), (III), (IV), (VIII) или (XV) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (XVa) или формулы (XVb):



Формула (XVa)



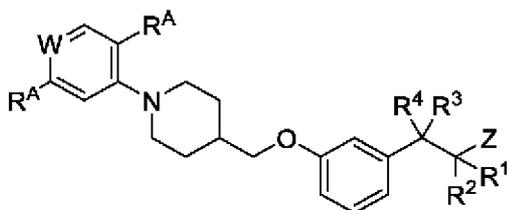
Формула (XVb)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство; где p и q каждое независимо равно 1 или 2; W означает N, CH или CR^A; и n равно 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления p равно 1 и q равно 1. В некоторых вариантах осуществления p равно 1 и q равно 2. В некоторых вариантах осуществления p равно 2 и q равно 2. В некоторых вариантах осуществления p равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления n равно 1. В некоторых вариантах

осуществления n равно 2. В некоторых вариантах осуществления W означает N. В некоторых вариантах осуществления W означает CH. В некоторых вариантах осуществления W означает CR^A . В некоторых вариантах осуществления W означает N; n равно 1 или 2; p равно 1 или 2; и q равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления W означает N; n равно 2; p равно 2; и q равно 2. В некоторых вариантах осуществления W означает CH; n равно 1 или 2; p равно 1 или 2; и q равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления W означает CH; n равно 2; p равно 2; и q равно 2.

[00186] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I), (II), (III), (IV), (VIII) или (XV) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (XVa) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления соединением является соединение формулы (XVb) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

[00187] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (XVa) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (XVa-i):

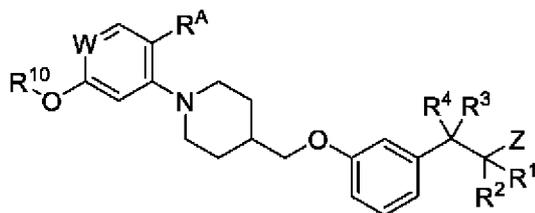


Формула (XVa-i)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления W означает N, CH или CR^A . В некоторых вариантах осуществления каждый R^A независимо означает -F, -Cl, C_1 - C_7 алкил, C_1 - C_4 фторалкил, -OH или $-OR^{10}$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^A независимо означает -F, -Cl, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 фторалкил, -OH или $-OR^{10}$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^A независимо означает -F, -Cl, C_1 - C_7 алкил, C_1 - C_4 фторалкил или $-OR^{10}$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^A независимо означает -F, -Cl, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 фторалкил или $-OR^{10}$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^A независимо означает -F, -Cl, -Br, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂C(CH₃)₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, или -OCF₃. В некоторых вариантах осуществления каждый R^A независимо означает -F, -Cl, -Br, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -C(CH₃)₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, или -OCF₃. В некоторых вариантах осуществления каждый

R^A независимо означает -F, -Cl, -Br, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂C(CH₃)₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, или -OCF₃. В некоторых вариантах осуществления каждый R^A независимо означает -F, -Cl, -Br, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -C(CH₃)₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, или -OCF₃. В некоторых вариантах осуществления каждый R^A независимо означает галоген, C₁-C₇ алкил, -ОН или -OR¹⁰, где каждый R¹⁰ независимо означает C₁-C₁₀ алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^A независимо означает C₁-C₇ алкил, -ОН или -OR¹⁰, где каждый R¹⁰ независимо означает C₁-C₁₀ алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^A независимо означает галоген, C₁-C₇ алкил или -OR¹⁰, где каждый R¹⁰ независимо означает C₁-C₁₀ алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^A независимо означает C₁-C₁₀ алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^A независимо означает C₁-C₇ алкил или -OR¹⁰, где каждый R¹⁰ независимо означает C₁-C₁₀ алкил.

[00188] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (XVa) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение формулы (XVa-ii):



Формула (XVa-ii)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство; где W означает N или CH; R^A означает C₁-C₇ алкил; и R¹⁰ означает C₁-C₁₀ алкил.

[00189] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (II), (III), (IV), (IVa), (IVb), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (XIV), (XIVa), (XIVb), (XV), (XVa) или (XVb) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства Z означает -P(=O)(H)OR⁶, -P(=O)(R⁵)OR⁶, -P(=O)(OR⁶)₂, -S(=O)(OR⁶), -SO₂OR⁶, -C(=O)NHSO₂R⁵. В некоторых вариантах осуществления Z означает -P(=O)(H)OR⁶, -P(=O)(R⁵)OR⁶, -P(=O)(OR⁶)₂, -S(=O)(OR⁶), или -SO₂OR⁶. В некоторых вариантах осуществления Z означает -P(=O)(H)OR⁶, -P(=O)(R⁵)OR⁶, -P(=O)(OR⁶)₂ или -SO₂OR⁶.

[00190] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (II), (III), (IV), (IVa), (IVb), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (XIV), (XIVa), (XIVb), (XV), (XVa) или (XVb) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства R⁵ означает C₁-C₆ алкил, C₃-

C_6 циклоалкил, фенил или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})$ -фенил; где каждый алкил, циклоалкил и фенил независимо является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 гидроксипалкил. В некоторых вариантах осуществления R^5 означает C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^5 означает $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$ или $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$.

[00191] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (II), (III), (IV), (IVa), (IVb), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (XIV), (XIVa), (XIVb), (XV), (XVa) или (XVb) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства каждый R^6 независимо означает водород, C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})$ -фенил; где каждый алкил, циклоалкил и фенил независимо является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 гидроксипалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 независимо означает водород или C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 независимо означает водород, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$ или $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$.

[00192] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (II), (III), (IV), (IVa), (IVb), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (XIV), (XIVa), (XIVb), (XV), (XVa) или (XVb) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства Z означает $-P(=O)(H)OR^6$, $-P(=O)(R^5)OR^6$, $-P(=O)(OR^6)_2$, $-S(=O)(OR^6)$, $-SO_2OR^6$, $-C(=O)NHSO_2R^5$; R^5 означает C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})$ -фенил; где каждый алкил, циклоалкил и фенил независимо является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 гидроксипалкил; и каждый R^6 независимо означает водород, C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})$ -фенил; где каждый алкил, циклоалкил и фенил независимо является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 гидроксипалкил.

[00193] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (II), (III), (IV), (IVa), (IVb), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (XIV), (XIVa), (XIVb), (XV), (XVa) или (XVb) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства Z означает $-P(=O)(H)OR^6$, $-P(=O)(R^5)OR^6$, $-P(=O)(OR^6)_2$, $-S(=O)(OR^6)$ или $-SO_2OR^6$; R^5 означает C_1-C_6 алкил; и каждый R^6 независимо означает водород или C_1-C_6 алкил.

[00194] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (II), (III), (IV), (IVa), (IVb), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (XIV), (XIVa), (XIVb), (XV), (XVa) или (XVb) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства Z означает $-P(=O)(H)OR^6$, $-$

$P(=O)(R^5)OR^6$, $-P(=O)(OR^6)_2$, или $-SO_2OR^6$; R^5 означает $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$ или $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$; и каждый R^6 независимо означает водород, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$ или $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$.

[00195] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (II), (III), (IV), (IVa), (IVb), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (XIV), (XIVa), (XIVb), (XV), (XVa) или (XVb) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства Z означает $-P(=O)(H)OH$, $-P(=O)(CH_3)OH$, $-P(=O)(CH_2CH_3)OH$, $-PO_3H_2$, $-P(=O)(OCH_3)(OH)$, $-S(=O)OH$, $-SO_2OH$, или $-C(=O)NHSO_2CH_3$. В некоторых вариантах осуществления Z означает $-P(=O)(CH_3)OH$ или $-SO_2OH$. В некоторых вариантах осуществления Z означает $-P(=O)(CH_3)OH$. В некоторых вариантах осуществления Z означает $-P(=O)(H)OH$. В некоторых вариантах осуществления Z означает $-P(=O)(CH_2CH_3)OH$. В некоторых вариантах осуществления Z означает $-PO_3H_2$. В некоторых вариантах осуществления Z означает $-P(=O)(OCH_3)(OH)$. В некоторых вариантах осуществления Z означает $-S(=O)OH$. В некоторых вариантах осуществления Z означает $-SO_2OH$. В некоторых вариантах осуществления Z означает $-C(=O)NHSO_2CH_3$.

[00196] В некоторых вариантах осуществления каждый R^{10} независимо означает C_1-C_6 алкил; где каждый алкил независимо является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, $-OH$, C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 гидроксиалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{10} независимо означает C_1-C_{10} алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{10} независимо означает C_1-C_6 алкил.

[00197] В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} независимо означает водород, C_1-C_6 алкил или моноциклический гетероарил; где каждый алкил и гетероарил независимо является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, $-OH$, C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 гидроксиалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} независимо означает водород или C_1-C_6 алкил; где каждый алкил независимо является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, $-OH$, C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 гидроксиалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} независимо означает водород или C_1-C_{10} алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} независимо означает водород или C_1-C_6 алкил.

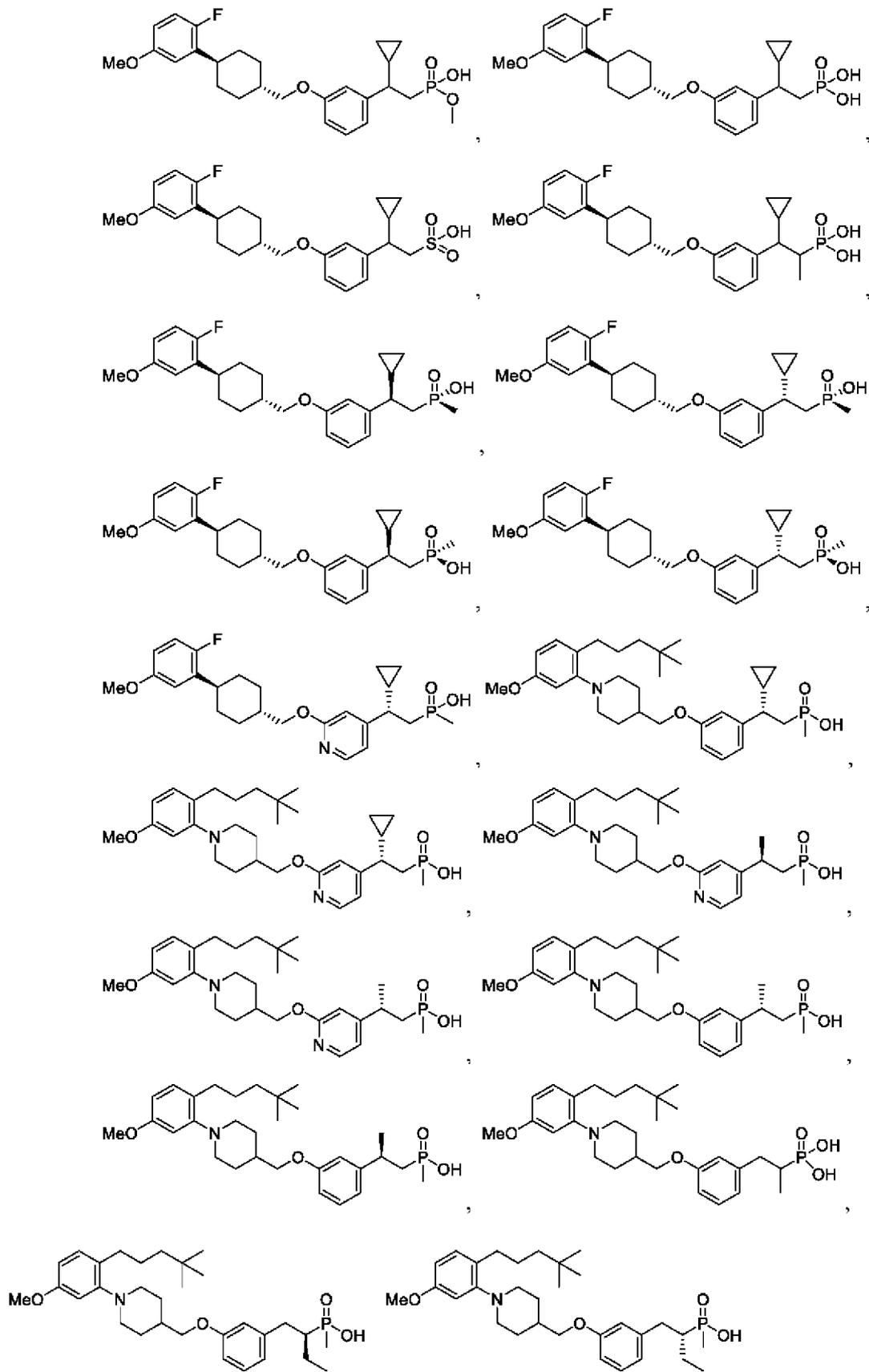
[00198] В некоторых вариантах осуществления два R^{11} у одного атома азота вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 3- - 6-членный N-гетероциклоалкил; где гетероциклоалкил является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, $-OH$, C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 гидроксиалкил. В некоторых вариантах осуществления два R^{11} у одного атома азота вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 3- - 6-членный N-гетероциклоалкил.

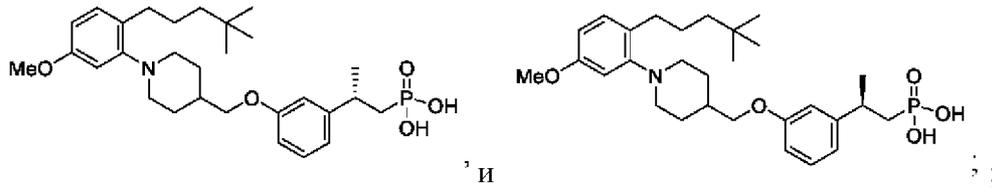
[00199] В некоторых вариантах осуществления каждый R^{10} независимо означает

C_1-C_6 алкил; где каждый алкил независимо является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -ОН, C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 гидроксиалкил; и каждый R^{11} независимо означает водород, C_1-C_6 алкил или моноциклический гетероарил; где каждый алкил и гетероарил независимо является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -ОН, C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 гидроксиалкил; или два R^{11} у одного атома азота вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 3- - 6-членный N-гетероциклоалкил; где гетероциклоалкил является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -ОН, C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 гидроксиалкил.

[00200] Любая комбинация групп, описанная выше или ниже для разных переменных, входит в объем настоящего изобретения. В настоящем описании группы и их заместители выбрал специалист в данной области техники, чтобы получить стабильные фрагменты и соединения.

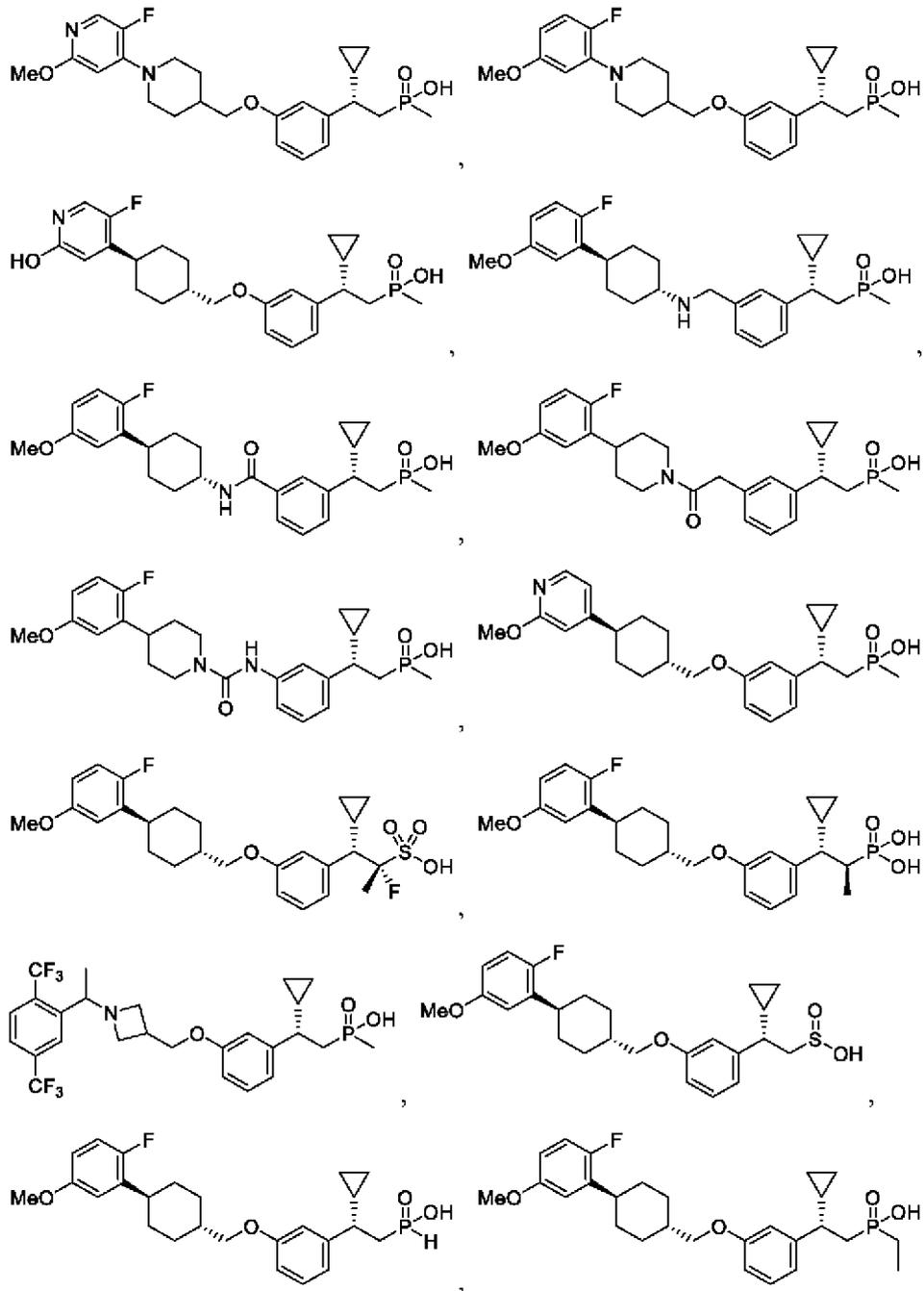
[00201] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих:

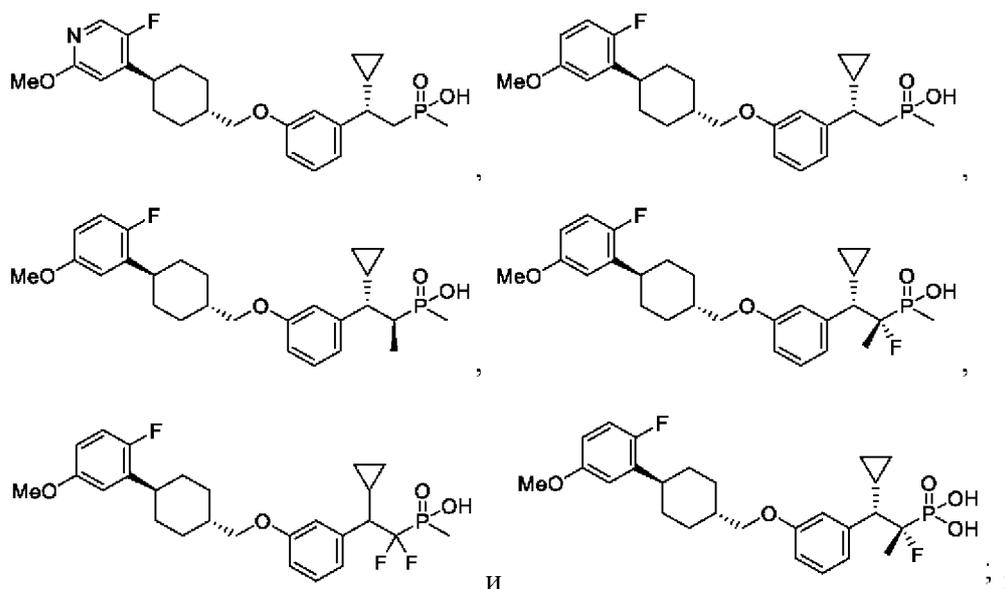




или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

[00202] В некоторых вариантах осуществления соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством является соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих:



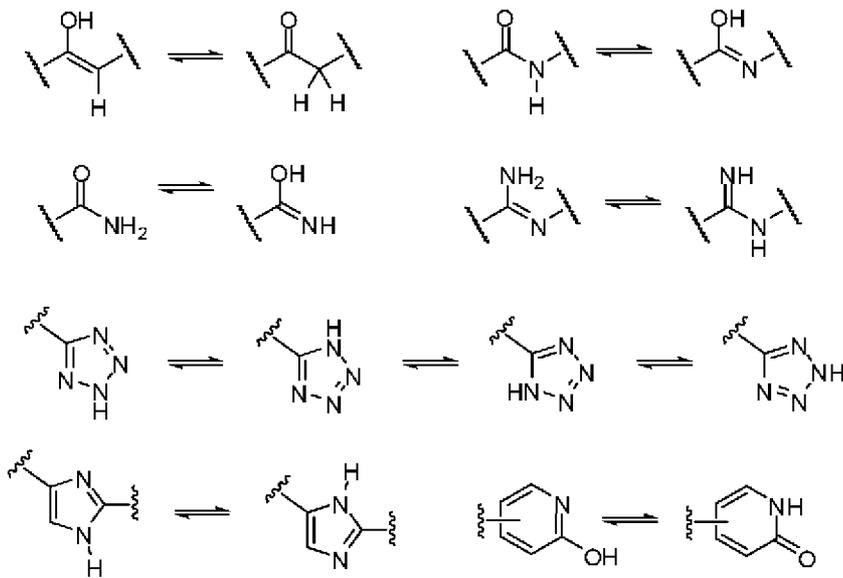


или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

Другие формы соединений

[00203] Кроме того, в некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении существуют в виде "геометрических изомеров". В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, содержат одну или большее количество двойных связей. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают все цис, транс, син, анти, противоположные (E) и односторонние (Z) изомеры, а также соответствующие их смеси. В некоторых ситуациях соединения существуют, как таутомеры.

[00204] "Таутомер" означает молекулу, в которой возможен сдвиг протона от одного атома молекулы к другому атому той же молекулы. В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, существуют, как таутомеры. В случаях, когда возможна таутомеризация, существует химическое равновесие таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от разных факторов, включая физическое состояние, температуру, растворитель и pH. Некоторые примеры таутомерного равновесия включают:



[00205] В некоторых случаях соединения, описанные в настоящем изобретении, содержат один или большее количество хиральных центров и каждый центр находится в (R)-конфигурации или (S)-конфигурации. Соединения, описанные в настоящем изобретении, включают все диастереоизомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также соответствующие их смеси. В дополнительных вариантах осуществления соединений и способов, предлагаемых в настоящем изобретении, смеси энантиомеров и/или диастереоизомеров, образующиеся на одной стадии получения, объединения или взаимопревращения, применимы для случаев применения, описанных в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, получают в виде оптически чистых энантиомеров путем хирального хроматографического разделения рацемической смеси. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, получают в виде отдельных стереоизомеров по реакции рацемической смеси соединения с оптически активным разделяющим реагентом с образованием пары диастереоизомерных соединений с разделением диастереоизомеров и извлечением оптически чистых энантиомеров. В некоторых вариантах осуществления предпочтительны способные диссоциировать комплексы (например, кристаллические диастереоизомерные соли). В некоторых вариантах осуществления диастереоизомеры обладают разными физическими свойствами (например, температурами плавления, температурами кипения, растворимостями, реакционными способностями и т. п.) и их разделяют с учетом этих различий. В некоторых вариантах осуществления диастереоизомеры разделяют с помощью хиральной хроматографии или, предпочтительно, по методикам разделения, основанным на различиях растворимостей. В некоторых вариантах осуществления оптически чистый энантиомер затем отделяют вместе с разделяющим реагентом с помощью любых практических средств, которые не приводят к рацемизации.

[00206] Термин "позиционный изомер" означает структурные изомеры относительно центрального кольца, такие как орто-, мета- и пара-изомеры относительно

бензольного кольца.

[00207] Способы и препараты, описанные в настоящем изобретении, включают применение N-оксидов (при необходимости), кристаллических форм (также известны, как полиморфы) или фармацевтически приемлемых солей соединений, описанных в настоящем изобретении, а также активных метаболитов этих соединений, обладающие таким же типом активности.

[00208] "Фармацевтически приемлемая соль" включает соли присоединения с кислотами и основаниями. Фармацевтически приемлемая соль любого из соединений, описанных в настоящем изобретении, включает любые и все фармацевтически подходящие солевые формы. Предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями соединений, описанных в настоящем изобретении, являются фармацевтически приемлемые соли присоединения с кислотами и фармацевтически приемлемые соли присоединения с основаниями.

[00209] "Фармацевтически приемлемая соль присоединения с кислотой" означает такие соли, которые сохраняют свою биологическую эффективность и характеристики свободных оснований, которые не являются биологически или в другом отношении нежелательными и которые образуются с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, йодистоводородная кислота, фтористоводородная кислота, фосфористая кислота и т. п. Также включены соли, которые образуются с органическими кислотами, такими как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксиалкановые кислоты, алкандикарбоновые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и т. п. и включают, например, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т. п. Типичные их соли включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, нитраты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, трифторацетаты, пропионаты, каприлаты, изобутираты, оксалаты, малонаты, сукцинат субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, манделаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, фталаты, бензолсульфонаты, толуолсульфонаты, фенилацетаты, цитраты, лактаты, малаты, тартраты, метансульфонаты и т. п. Также включены соли аминокислот, такие как аргинаты, глюконаты и галактонураты (см., например, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997)). Соли присоединения с кислотами основных соединений получают путем взаимодействия форм свободного основания с достаточным количеством желательной кислоты с получением соли.

[00210] "Фармацевтически приемлемая соль присоединения с основанием" означает такие соли, которые сохраняют свою биологическую эффективность и характеристики свободных кислот, которые не являются биологически или в другом отношении нежелательными. Эти соли получают путем добавления неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли присоединения с основаниями получают с металлами или аминами, такими как щелочные и щелочноземельные металлы или органические амины. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, но не ограничиваются только ими, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т. п. Соли, полученные из органических оснований, включают, но не ограничиваются только ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая природные замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, например, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, диэтанолламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дихлоргексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, N, N-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, этилендианилин, N-метилглюкамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминные смолы и т. п. См. выше Berge et al.

[00211] "Пролекарство" означает соединение, которое в некоторых вариантах осуществления при физиологических условиях или путем сольволиза превращается в активное соединение, описанное в настоящем изобретении. Таким образом, термин пролекарство означает предшественника активного соединения, который является фармацевтически приемлемым. Пролекарство обычно является неактивным при введении субъекту, но превращается *in vivo* в активное соединение, например, путем гидролиза. Пролекарственное соединение обладает преимуществами растворимости, совместимости с тканью или замедленного высвобождения в организме млекопитающего (см., например, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam).

[00212] Обсуждение пролекарств приведено в Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Vol. 14 и в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

[00213] Термин "пролекарство" также включает любые ковалентно связанные носители, которые высвобождают активное соединение *in vivo*, когда такое пролекарство вводят млекопитающему. Пролекарства активного соединения, описанное в настоящем изобретении, получают путем модификации функциональных групп, содержащихся в активном соединении, таким образом, что модифицированная группа отщепляется при стандартном воздействии или *in vivo* с образованием исходного активного соединения. Пролекарства включают соединения, в которых гидроксигруппа, аминогруппа, карбоксигруппа или меркаптогруппа связана с любой группой, которая, когда пролекарство активного соединения вводят млекопитающему, отщепляется с

образованием свободной гидроксигруппы, свободной аминогруппы, свободной карбоксигруппы или свободной меркаптогруппы соответственно. Примеры пролекарств включают, но не ограничиваются только ими, ацетаты, формиаты и бензоаты функциональных гидроксигрупп или аминогрупп в активных соединениях и т. п.

[00214] "Фармацевтически приемлемый сольват" означает композицию вещества в форме с присоединением растворителя. В некоторых вариантах осуществления сольваты содержат стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя и образуются во время получения 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 соединений, описанных в настоящем изобретении обычно получают или они образуются в способах, описанных в настоящем изобретении. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, необязательно существуют в несольватированных, а также сольватированных формах.

[00215] Соединения, раскрытые в настоящем изобретении, в некоторых вариантах осуществления применяют в разных изотопно обогащенных формах, например, обогащенных с помощью ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C и/или ^{14}C . В некоторых вариантах осуществления соединение дейтерировано по меньшей мере в одном положении. Такие дейтерированные формы можно получить по методике, описанной в патентах U.S. №№ 5846514 и 6334997. Как описано в патентах U.S. №№ 5846514 и 6334997, дейтерирование может улучшить метаболическую стабильность или эффективность и таким образом увеличить длительность действия лекарственных средств.

[00216] Если не указано иное, структуры, приведенные в настоящем изобретении включают соединения, которые различаются только присутствием одного или большего количества изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, обладающие приведенными структурами с тем отличием, что водород заменен на дейтерий или тритий, или углерод заменен на обогащенный с помощью ^{13}C или ^{14}C углерод, входят в объем настоящего изобретения.

[00217] Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, необязательно обладают не встречающимся в природе содержанием изотопов одного или большего количества атомов, которые образуют такие соединения. Например, соединения могут быть мечены изотопами, такими как например, дейтерий (^2H), тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или углерод-14 (^{14}C). Замещение изотопами ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}C , ^{12}N , ^{13}N , ^{15}N , ^{16}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{14}F , ^{15}F , ^{16}F , ^{17}F , ^{18}F , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{35}Cl , ^{37}Cl , ^{79}Br , ^{81}Br , ^{125}I входит в объем настоящего изобретения. Все изотопные варианты соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, радиоактивные или нет, входят в объем настоящего изобретения.

[00218] В некоторых вариантах осуществления в соединениях, раскрытых в настоящем изобретении часть или все атомы ^1H заменены атомами ^2H . Методики синтеза содержащих дейтерий соединений известны в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления дейтерийзамещенные соединения синтезируют по разным

методикам, таким как описанные в: Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110 pp; George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21; и Evans, E. Anthony. Synthesis radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32.

[00219] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении мечены другими средствами, включая, но не ограничиваясь только ими, использованием хромофоров или флуоресцентных фрагментов, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток.

[00220] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, описанное в настоящем изобретении, являются в основном чистыми, так что они содержат менее примерно 5% или менее примерно 1% или менее примерно 0,1% других небольших органических молекул, таких как загрязняющие промежуточные продукты или побочные продукты, которые образуются, например, на одной или большем количестве стадий методики синтеза.

Получение соединений

[00221] Соединения, описанные в настоящем изобретении, синтезируют по стандартным методикам синтеза или по методикам, известным в данной области техники, в сочетании с методиками, описанными в настоящем изобретении.

[00222] Если не указано иное, используют обычные методики масс-спектропии, NMR, HPLC, химии белка, биохимии, методики рекомбинантной DNA и фармакологии.

[00223] Соединения получают по стандартным методикам органической химии, таким как описанные, например, в March's Advanced Organic Chemistry, 6th Edition, John Wiley and Sons, Inc. Для синтетических превращений, описанных в настоящем изобретении, можно использовать альтернативные условия проведения реакций такие как изменение растворителя, температуры реакции, времени реакции, а также разные химические реагенты и другие условия проведения реакции.

[00224] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, получают, как описано в примерах.

Фармацевтические композиции

[00225] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая агонист GPR40, описанный в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер или пролекарство и фармацевтически приемлемый инертный наполнитель. В некоторых вариантах осуществления агонист GPR40 объединяют с фармацевтически подходящим (или приемлемым) носителем (также называемым в настоящем изобретении фармацевтически подходящим (или приемлемым) инертным наполнителем, физиологически подходящим (или приемлемым) инертным наполнителем или

физиологически подходящим (или приемлемым) носителем), выбранным на основании выбранного пути введения, например, перорального введения, и стандартной фармацевтической практики, как описано, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

[00226] Соответственно, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, описанное в настоящем изобретении, или его приемлемую соль или сольват вместе с фармацевтически приемлемым инертным наполнителем.

[00227] Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые используют в фармацевтических композициях, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т. п.) и подходящие их смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и органические сложные эфиры для инъекции, такие как этилолеат и циклодекстрины. Надлежащую сыпучесть поддерживают, например, путем использования материалов для покрытий, таких как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсии и путем использования поверхностно-активных веществ.

Комбинированные терапии

[00228] В некоторых вариантах осуществления целесообразно введение по меньшей мере одного соединения, описанного в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства, в комбинации с одним или большим количеством других терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, вводят в комбинации с агонистом TGR5, агонистом GPR119, антагонистом SSTR5, обратным агонистом SSTR5, агонистом CCK1, ингибитором PDE4, ингибитором DPP-4, агонистом рецептора GLP-1, ингибитором грелин-О-ацилтрансферазы (GOAT), метформином или их комбинацией. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или большее количество противодиабетических средств. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или большее количество средств против ожирения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или большее количество средств для лечения нарушений питания.

[00229] Примеры агониста TGR5, использующегося в комбинации с соединением, описанным в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством, включают: INT-777, XL-475, SRX-1374, RDX-8940, RDX-98940, SB-756050 и раскрытые в WO-2008091540, WO-2010059853, WO-2011071565, WO-2018005801, WO-2010014739, WO-2018005794, WO-2016054208, WO-2015160772, WO-2013096771, WO-2008067222, WO-2008067219, WO-2009026241, WO-2010016846, WO-2012082947, WO-2012149236, WO-2008097976, WO-2016205475, WO-

2015183794, WO-2013054338, WO-2010059859, WO-2010014836, WO-2016086115, WO-2017147159, WO-2017147174, WO-2017106818, WO-2016161003, WO-2014100025, WO-2014100021, WO-2016073767, WO-2016130809, WO-2018226724, WO-2018237350, WO-2010093845, WO-2017147137, WO-2015181275, WO-2017027396, WO-2018222701, WO-2018064441, WO-2017053826, WO-2014066819, WO-2017079062, WO-2014200349, WO-2017180577, WO-2014085474.

[00230] Примеры агониста GPR119, использующегося в комбинации с соединением, описанным в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством, включают: DS-8500a, HD-2355, LC34AD3, PSN-491, HM-47000, PSN-821, MBX-2982, GSK-1292263, APD597, DA-1241 и описанные в WO-2009141238, WO-2010008739, WO-2011008663, WO-2010013849, WO-2012046792, WO-2012117996, WO-2010128414, WO-2011025006, WO-2012046249, WO-2009106565, WO-2011147951, WO-2011127106, WO-2012025811, WO-2011138427, WO-2011140161, WO-2011061679, WO-2017175066, WO-2017175068, WO-2015080446, WO-2013173198, US-20120053180, WO-2011044001, WO-2010009183, WO-2012037393, WO-2009105715, WO-2013074388, WO-2013066869, WO-2009117421, WO-201008851, WO-2012077655, WO-2009106561, WO-2008109702, WO-2011140160, WO-2009126535, WO-2009105717, WO-2013122821, WO-2010006191, WO-2009012275, WO-2010048149, WO-2009105722, WO-2012103806, WO-2008025798, WO-2008097428, WO-2011146335, WO-2012080476, WO-2017106112, WO-2012145361, WO-2012098217, WO-2008137435, WO-2008137436, WO-2009143049, WO-2014074668, WO-2014052619, WO-2013055910, WO-2012170702, WO-2012145604, WO-2012145603, WO-2011030139, WO-2018153849, WO-2017222713, WO-2015150565, WO-2015150563, WO-2015150564, WO-2014056938, WO-2007120689, WO-2016068453, WO-2007120702, WO-2013167514, WO-2011113947, WO-2007003962, WO-2011153435, WO-2018026890, WO-2011163090, WO-2011041154, WO-2008083238, WO-2008070692, WO-2011150067 и WO-2009123992.

[00231] Примеры антагониста или обратного агониста SSTR5, использующегося в комбинации с соединением, описанным в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством, включают описанные в: WO-03104816, WO-2009050309, WO-2015052910, WO-2011146324, WO-2006128803, WO-2010056717, WO-2012024183 и WO-2016205032.

[00232] Примеры агониста CCK1, использующегося в комбинации с соединением, описанным в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством, включают: A-70874, A-71378, A-71623, A-74498, CE-326597, GI-248573, GSKI-181771X, NN-9056, PD-149164, PD-134308, PD-135158, PD-170292, PF-04756956, SR-146131, SSR-125180 и описанные в EP-00697403, US-20060177438, WO-2000068209, WO-2000177108, WO-2000234743, WO-2000244150, WO-2009119733, WO-2009314066, WO-2009316982, WO-2009424151, WO-2009528391, WO-2009528399, WO-2009528419, WO-2009611691, WO-2009611940, WO-2009851686, WO-2009915525, WO-2005035793, WO-2005116034, WO-2007120655, WO-2007120688,

WO-2008091631, WO-2010067233, WO-2012070554 и WO-2017005765.

[00233] Примеры ингибитора PDE4, использующегося в комбинации с соединением, описанным в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством, включают: апремиласт, циломиласт, крисаборол, диазепам, лутеолин, пикламиласт и рофлумиласт.

[00234] Примеры ингибитора DPP-4, использующегося в комбинации с соединением, описанным в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством, включают: ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, гемиглиптин, тенелиглиптин, алоглиптин, трелаглиптин, омариглиптин, эвоглиптин, гозоглиптин и дутоглиптин.

[00235] Примеры агониста рецептора GLP-1, использующегося в комбинации с соединением, описанным в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством, включают: албиглутид, дилаглутид, эксенатид, эксенатид пролонгированного высвобождения, лираглутид, ликсисенатид и семаглутид.

[00236] Примеры ингибиторов GOAT, использующихся в комбинации с соединением, описанным в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством, включают: T-3525770 (RM-852), GLWL-01, BOS-704 и описанные в US-08013015, US-09340578, WO-2019149959, US-20170056373, WO-2018035079, WO-2016044467, WO-2010039461, WO-2018024653, WO-2019149660, WO-2019149659, WO-2015073281, WO-2019149658, WO-2016168225, WO-2016168222, WO-2019149657, WO-2013125732 и WO-2019152889.

[00237] Примеры противодиабетических средств, использующихся в комбинации с соединением, описанным в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством, включают: агонисты рецептора GLP-1, такие как эксенатид, лираглутид, таспоглутид, ликсисенатид, албиглутид, дилаглутид, семаглутид, OWL833 и ORMD 0901; ингибиторы SGLT2, такие как дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин, ипраглифлозин, лузеоглифлозин, ремоглифлозин, серглифлозин, сотаглифлозин и тофоглифлозин; бигуаниды, такие как метформин; инсулин и аналоги инсулина.

[00238] Примеры средств против ожирения, использующихся в комбинации с соединением, описанным в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством, включают: агонисты рецептора GLP-1, такие как лираглутид, семаглутид; ингибиторы SGLT1/2, такие как LK066, прамлинтид и другие аналоги амилина, такие как AM-833, AC2307 и BI 473494; аналоги PYY, такие как NN-9747, NN-9748, AC-162352, AC-163954, GT-001, GT-002, GT-003 и RHS-08; агонисты рецептора GIP, такие как APD-668 и APD-597; соагонисты GLP-1/GIP, такие как тирзепатид (LY329176), BHM-089, LBT-6030, CT-868, SCO-094, NNC-0090-2746, RG-7685, NN-9709 и SAR-438335; соагонист GLP-1/глюкагона, такой как котадутид (MEDI0382), BI 456906, TT-401, G-49, H&D-001A, ZP-2929 и HM-12525A;

тройной агонист GLP-1/GIP/глюкагона, такой как SAR-441255, HM-15211 и NN-9423; соагонист GLP-1/секретина, такой как GUB06-046; аналоги лептина, такие как метрелептин; модуляторы GDF15, такие как описанные в WO2012138919, WO2015017710, WO2015198199, WO-2017147742 и WO-2018071493; модуляторы рецептора FGF21, такие как NN9499, NGM386, NGM313, BFKB8488A (RG7992), AKR-001, LLF-580, CVX-343, LY-2405319, BIO89-100 и BMS-986036; агонисты MC4, такие как сетмеланотид; ингибиторы MetaP2, такие как ZGN-1061; модуляторы грелинового, такие как HM04 и AZP-531; и аналоги окситоцина, такие как карбетоцин.

[00239] Примеры средств для лечения нарушений питания, использующихся в комбинации с соединением, описанным в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером или пролекарством, включают: агонисты рецептора GLP-2, такие как тегаглутид, глепаглутид (ZP1848), элсиглутид (ZP1846), апраглутид (FE 203799), HM-15912, NB-1002, GX-G8, PE-0503, SAN-134 и описанные в WO-2011050174, WO-2012028602, WO-2013164484, WO-2019040399, WO-2018142363, WO-2019090209, WO-2006117565, WO-2019086559, WO-2017002786, WO-2010042145, WO-2008056155, WO-2007067828, WO-2018229252, WO-2013040093, WO-2002066511, WO-2005067368, WO-2009739031, WO-2009632414 и WO2008028117; и соагонисты рецептора GLP-1/GLP-2, такие как ZP-GG-72 и описанные в WO-2018104561, WO-2018104558, WO-2018103868, WO-2018104560, WO-2018104559, WO-2018009778, WO-2016066818 и WO-2014096440.

[00240] В одном варианте осуществления терапевтическая эффективность одного из соединений, описанных в настоящем изобретении, увеличивается при введении вспомогательного вещества (т. е. само вспомогательное вещество обладает минимальным терапевтическим преимуществом, но в комбинации с другим терапевтическим средством общее терапевтическое преимущество для пациента увеличивается). Кроме того, в некоторых вариантах осуществления преимущество, ощущаемое пациентом, увеличивается при введении одного из соединений, описанных в настоящем изобретении, вместе с другим средством (что также включает терапевтический режим), которое также обладает терапевтическим преимуществом.

[00241] В одном конкретном варианте осуществления соединение, описанное в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер или пролекарство вводят вместе с одним большим количеством дополнительных терапевтических средств, где соединение, описанное в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство и дополнительное терапевтическое средство (средства) модулирует разные аспекты подвергающегося лечению заболевания, нарушения или патологического состояния и тем самым обеспечивает большее общее преимущество, чем введение любого терапевтического средства по отдельности. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство (средства) представляет собой агонист TGR5, агонист GPR119, антагонист SSTR5, обратный агонист SSTR5, агонист CCK1, ингибитор

PDE4, ингибитор DPP-4, ингибитор GOAT, агонист рецептора GLP-1, метформин или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой противодиабетическое средство. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой средство против ожирения. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой средство для лечения нарушений питания.

[00242] В комбинированных терапиях несколько терапевтических средств (одним из которых является одно из соединений, описанных в настоящем изобретении) вводят в любом порядке или даже одновременно. Если введение является одновременным, несколько терапевтических средств, только в качестве примера, предоставляют в одной, объединенной форме или в нескольких формах (например, в виде одной пилюли или в виде двух отдельных пилюль).

[00243] Соединения, описанные в настоящем изобретении, или фармацевтически приемлемые соли, сольваты, стереоизомеры или пролекарства, а также средства комбинированной терапии вводят до, во время или после возникновения заболевания или патологического состояния и временной режим введения композиции, содержащей соединение, меняется. Так, в одном варианте осуществления соединения, описанные в настоящем изобретении, используют в качестве профилактических и вводят субъектам постоянно при предрасположенности к развитию патологических состояний или заболеваний для предупреждения возникновения заболевания или патологического состояния. В другом варианте осуществления соединения и композиции вводят субъекту во время или как можно быстрее после появления симптомов. В предпочтительных вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем изобретении вводят как можно быстрее после обнаружения или возникновения подозрения на возникновение заболевания или патологического состояния и в течение времени, необходимого для лечения заболевания.

[00244] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с противовоспалительным средством, противораковым средством, иммуносупрессивным средством, стероидом, нестероидным противовоспалительным средством, антигистаминной, анальгетической, блокирующей гормон терапией, лучевой терапией, моноклональными антителами или их комбинацией.

ПРИМЕРЫ

Перечень аббревиатур

[00245] При использовании выше и во всем описании в настоящем изобретении следующие аббревиатуры, если не указано иное, обладают следующими значениями:

ACN или MeCN: ацетонитрил

AIBN: азобисизобутиронитрил

BINAP: 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил

BPO: бензоилпероксид

- Вос или ВОС: трет-бутилоксикарбонил
Вп: бензил
ВпВг: бензилбромид
DCC: N, N'-дициклогексилкарбодиимид
DCM: дихлорметан (CH_2Cl_2)
DEA: диэтиламин
DIAD: диизопропилазодикарбоксилат
DIBAL-H: диизобутилалюминийгидрид
DIPEA или DIEA: диизопропилэтиламин
DMAP: 4-диметиламинопиридин
DME: 1,2,-диметоксиэтан
DMF: диметилформамид
DMP: перйодинан Десса-Мартина
DMSO: диметилсульфоксид
EDCI: 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
экв.: эквиваент(ы)
Et: этил
EtOH: этанол
EA: этилацетат
EtOAc: этилацетат
FA: муравьиная кислота
ч: час(ы)
HATU: гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида
HPLC: высокоэффективная жидкостная хроматография
IPA: изопропанол
LDA: диизопропиламид лития
LCMS: жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
Me: метил
MeOH: метанол
MS: масс-спектрометрия
Ms: метансульфонил (мезил)
MsCl: метансульфонилхлорид (мезилхлорид)
NBS: N-бромсукцинимид
NMR: ядерный магнитный резонанс
PE: петролейный эфир
Py: пиридин
Rt или RT: комнатная температура
SFC: надкритическая жидкостная хроматография
TEA: триэтиламин

Tf: трифторметилсульфонил (трифлил)

TFA: трифторуксусная кислота

THF: тетрагидрофуран

TLC: тонкослойная хроматография

TMAD: тетраметилазодикарбоксамид

TMS: триметилсилил

Tol или tol: толуол

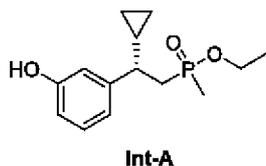
tR: время удерживания

Xantphos: 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

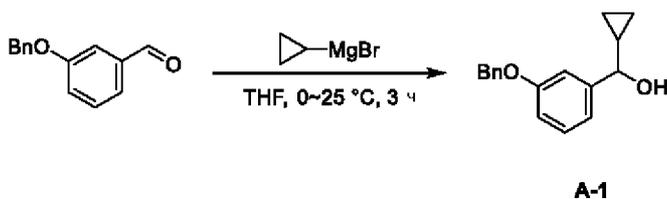
I. Химический синтез

[00246] Если не указано иное, реагенты и растворители используются в том виде, в котором они поступили от поставщиков. Безводные растворители и высушенную в сушильном шкафу стеклянную посуду используют для синтетических превращений, чувствительных к влаге и/или кислороду. Выходы не оптимизировали. Времена реакций являются приближенными и их не оптимизировали. Колоночную хроматографию и тонкослойную хроматографию (TLC) проводили на силикагеле, если не указано иное.

Пример 1: Получение этил-((S)-2-циклопропил-2-(3-гидроксифенил)этил)(метил)фосфината (Int-A)



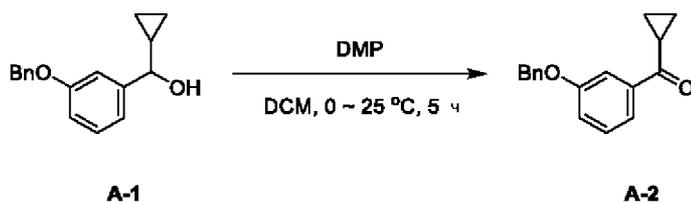
[00247] Стадия 1: (3-(бензилокси)фенил)(циклопропил)метанол (A-1):



[00248] К раствору 3-(бензилокси)бензальдегида (25 г, 0,12 моля, 1 экв.) в THF (450 мл) добавляли циклопропилмагнийбромид (0,50 М в THF, 0,71 л, 3 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакцию останавливали путем добавления воды (300 мл) при 0°C, затем разбавляли этилацетатом (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (300 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом (100 мл×3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир : этилацетат=от 10 : 1 до 0 : 1) и получали A-1 (23 г, 68% выход, 89% чистота) в виде желтого масла. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ=7,49-7,42 (m, 2H), 7,39 (t, J=7,2 Hz, 2H), 7,33 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,22 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,96 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,87 (dd, J₁= 2,4 Hz, J₂= 8 Hz, 1H), 5,14 (d, J=4,4 Hz, 1H), 5,09

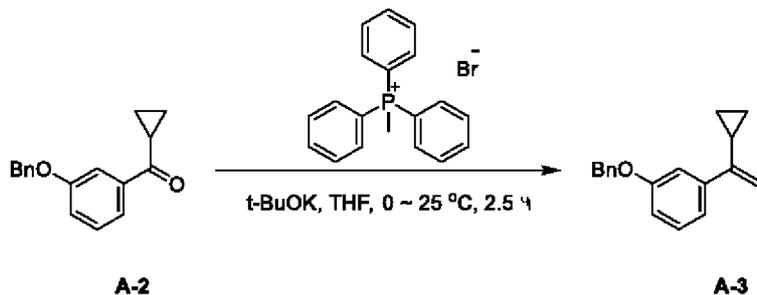
(s, 2H), 3,96-3,90 (m, 1H), 1,16-0,95(m, 1H), 0,48-0,28 (d, J=7,2 Hz, 4H).

[00249] Стадия 2: (3-(бензилокси)фенил)(циклопропил)метанон (A-2):



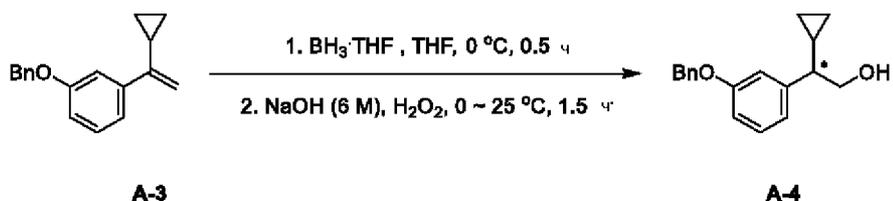
[00250] К раствору A-1 (23 г, 90 ммоль, 1 экв.) в DCM (0,23 л) добавляли DMP (58 г, 0,14 моля, 42 мл, 1,5 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O (100 мл) и экстрагировали с помощью DCM (100 мл×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором (100 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир : этилацетат=от 20 : 1 до 5 : 1) и получали A-2 (16 г, 68,02% выход, 97% чистота) в виде желтого масла. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=7,50-7,45 (m, 3H), 7,45-7,38 (m, 4H), 7,37 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,21 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,67 (tt, J₁=4,8 Hz, J₂=8,0 Hz, 1H), 1,32-1,23 (m, 3H), 1,06 (dd, J₁=3,6 Hz, J₂=8,0 Hz, 2H).

[00251] Стадия 3: 1-(бензилокси)-3-(1-циклопропилвинил)бензол (A-3):



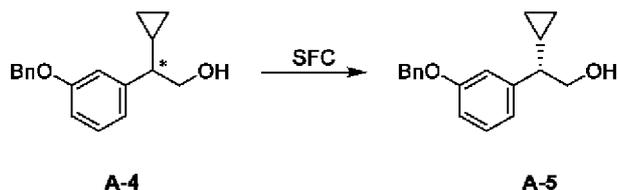
[00252] К раствору метилтрифенилфосфонийбромид (45 г, 0,13 моля, 2 экв.) в THF (0,16 л) добавляли t-BuOK (1 М в THF, 0,13 л, 2 экв.) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем A-2 (16 г, 63 ммоль, 1 экв.) добавляли при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакцию останавливали водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (300 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором (100 мл×2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир : этилацетат=от 100 : 1 до 10:1) и получали A-3 (14 г, 71% выход, 80% чистота) в виде желтого масла. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=7,38-7,32 (m, 2H), 7,27 (s, 2H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,18-7,09 (m, 3H), 6,83-6,78 (m, 1H), 5,17 (d, J=0,8 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,83 (t, J=1,2 Hz, 1H), 1,58-1,46 (m, 1H), 0,77-0,67 (m, 2H), 0,53-0,43 (m, 2H).

[00253] Стадия 4: 2-(3-(бензилокси)фенил)-2-циклопропилэтанол (A-4):



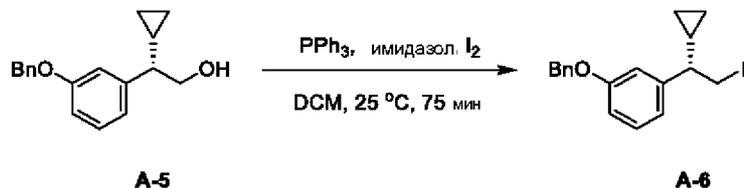
[00254] К раствору A-3 (14 г, 56 ммоль, 1 экв.) в THF (150 мл) добавляли $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1 М, 0,17 л, 3 экв.) при 0°C в течение 30 мин. Затем водный раствор NaOH (6 М, 56 мл, 6 экв.) и H_2O_2 (130 г, 1,1 моля, 107 мл, 30% чистота, 20 экв.) добавляли при 0°C и смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. Реакцию останавливали водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным рассолом (50 мл \times 2), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир : этилацетат=от 20 : 1 до 3 : 1) и получали A-4 (11 г, 70% выход, 94% чистота) в виде бесцветного масла. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta=7,35\text{-}7,30$ (m, 2H), 7,27 (s, 2H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,14 (t, $J=8$ Hz, 1H), 6,81-6,78 (m, 1H), 6,77-6,73 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,86-3,63 (m, 2H), 1,91-1,84 (m, 1H), 1,44 (s, 1H), 0,93-0,82 (m, 1H), 0,56-0,45 (m, 1H), 0,38-0,28 (m, 1H), 0,22-0,15 (m, 1H), 0,02-0,05 (m, 1H).

[00255] Стадия 5: (S)-2-(3-(бензилокси)фенил)-2-циклопропилэтанол (A-5):



[00256] Соединение A-4 (9,1 г) разделяли с помощью SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм \times 50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [A: CO_2 , B: 0,1% NH_4OH в MeOH]; B%: 45%-45%) и получали A-5 (4,2 г, 45% выход) в виде бесцветного масла. $t_R=1,767$ мин в SFC.

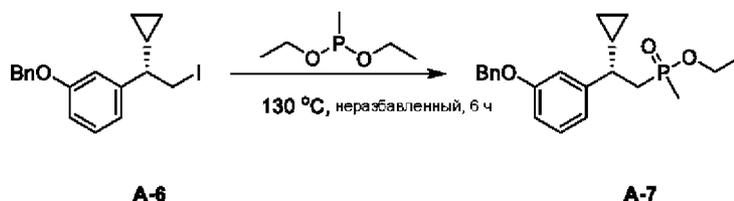
[00257] Стадия 6: (S)-1-(бензилокси)-3-(1-циклопропил-2-йодэтил)бензол (A-6):



[00258] PPh_3 (7,6 г, 29 ммоль, 1,5 экв.) и имидазол (2,0 г, 29 ммоль, 1,5 экв.) растворяли в DCM (50 мл) и раствор перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли I_2 (7,4 г, 29 ммоль, 5,9 мл, 1,5 экв.) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Раствор A-5 (5,2 г, 19 ммоль, 1 экв.) в DCM (170 мл) по каплям добавляли и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (100 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом (50 мл \times 2) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии

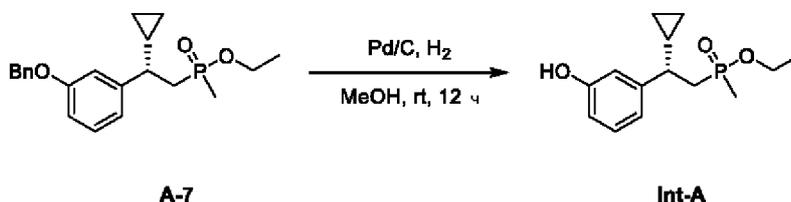
(SiO₂, петролейный эфир : этилацетат=от 1:0 до 100:1) и получали А-6 (6,5 г, 89% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=7,27 (s, 2H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 1H), 6,73-6,65 (m, 3H), 4,90 (s, 2H), 3,41-3,37 (m, 1H), 3,31-3,27 (m, 1H), 1,94-1,88 (m, 1H), 0,93-0,90 (m, 1H), 0,52-0,40 (m, 1H), 0,34-0,12 (m, 2H), 0,03- -0,05 (m, 1H).

[00259] Стадия 7: этил-((S)-2-(3-(бензилокси)фенил)-2-циклопропилэтил)(метил)фосфинат (А-7):



[00260] Смесь А-6 (1,0 г, 2,6 ммоль, 1 экв.) с диэтилметилфосфонитом (7,2 г, 52 ммоль, 20 экв.) перемешивали при 130°C в течение 6 ч. Смесь очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: Phenomenex luna C18 250×50 мм×10 мкм; подвижная фаза: А: вода (0,1% FA, об./об.), В:ACN; В%: 45%-75% градиент в течение 30 мин) и получали А-7 (0,53 г, 59% выход) в виде белого масла. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=359,2.

[00261] Стадия 8: этил-((S)-2-циклопропил-2-(3-гидроксифенил)этил)(метил)фосфинат (Int-A):

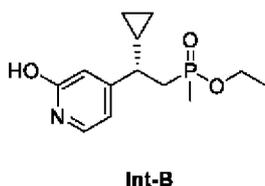


[00262] К раствору А-7 (0,53 г, 1,5 ммоль, 1 экв.) в MeOH (4,0 мл) добавляли 5% Pd/C (0,53 г) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H₂. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (50 фунт-сила/дюйм²) при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и получали Int-A (0,33 г, неочищенный) в виде белого масла. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=269,2.

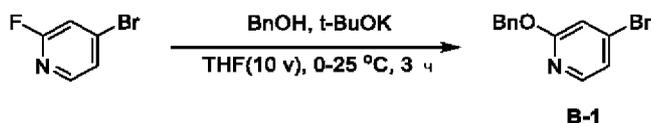
Пример 1а: Получение этил-(2-циклопропил-2-(3-гидроксифенил)этил)(метил)фосфината (R, S-Int-A)

[00263] Рацемический R, S-Int-A получали по методикам, описанным в примере 1 стадии, 6-8 с использованием А-4 в качестве исходного вещества.

Пример 2: Получение этил-((S)-2-циклопропил-2-(2-гидроксипиридин-4-ил)этил)(метил)фосфината (Int-B)

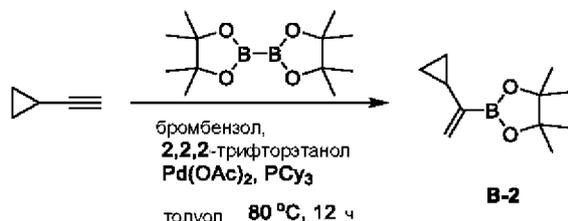


[00264] Стадия 1: 2-(бензилокси)-4-бромпиридин (В-1):



[00265] К раствору 4-бром-2-фторпиридина (0,10 кг, 0,57 моля) и BnOH (61 г, 0,57 моля) в THF (1000 мл) добавляли t-BuOK (64 г, 0,57 моля) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакцию останавливали путем добавления воды (500 мл), затем разбавляли этилацетатом (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором (200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью MPLC (SiO₂, петролейный эфир : этилацетат=от 1 : 0 до 10 : 1) и получали В-1 (0,12 кг, 80% выход) в виде желтого масла. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,91~7,81 (m, 1H), 7,35~7,29 (m, 2H), 7,28~7,23 (m, 2H), 7,22~7,17 (m, 1H), 6,96~6,84 (m, 2H), 5,26 (s, 2H).

[00266] Стадия 2: 2-(1-циклопропилвинил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (В-2):

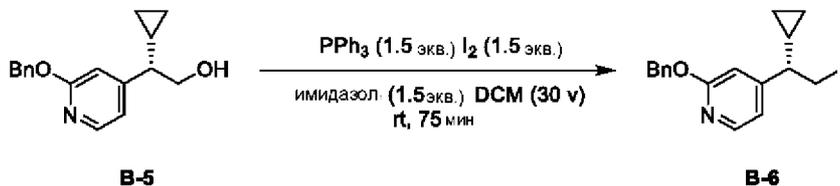


[00267] К раствору этинилциклопропана (50 г, 0,76 моля) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (0,21 кг, 0,83 ммоль) в толуоле (1500 мл) добавляли Pd(OAc)₂ (8,5 г, 38 ммоль), 2,2,2-трифторэтанол (0,15 кг, 1,5 моля), PCy₃ (21 г, 76 ммоль) и бромбензол (0,12 кг, 0,76 моля). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир : этилацетат=от 1 : 0 до 1 : 1) и получали В-2 (72 г, 0,37 моля, 49% выход) в виде желтого масла. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5,57 (d, J=3,2 Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 1,29~1,26 (m, 1H), 1,19 (s, 11H), 0,64~0,58 (m, 2H), 0,54~0,48 (m, 2H).

[00268] Стадия 3: 2-(бензилокси)-4-(1-циклопропилвинил)пиридин (В-3):

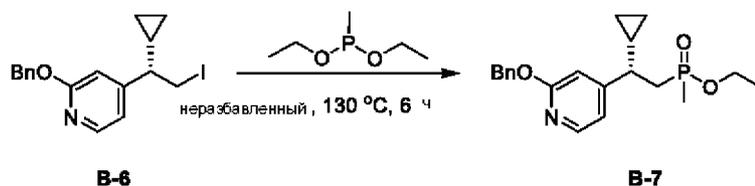
[00273] Соединение В-4 (38 г) очищали с помощью SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AY (250 мм×50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [A: CO₂, B: 0,1% NH₄OH in IPA]; B%: 20%) и получали В-5 (16 г, 42% выход) в виде желтого масла. tR=1,797 мин в SFC.

[00274] Стадия 6: (S)-2-(бензилокси)-4-(1-циклопропил-2-йодэтил)пиридин (В-6):



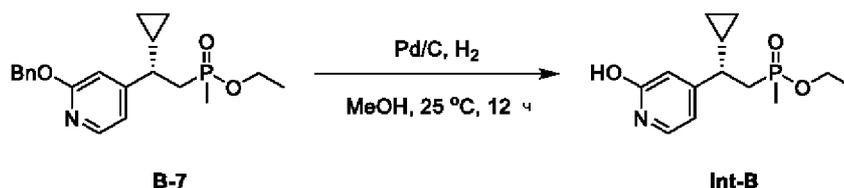
[00275] PPh₃ (24 г, 91 ммоль) и имидазол (6,2 г, 91 ммоль) растворяли в DCM (300 мл) и раствор перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли I₂ (23 г, 91 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 мин. По каплям добавляли раствор В-5 (16 г, 61 ммоль) в DCM (50 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакцию останавливали путем добавления воды (100 мл), затем разбавляли с помощью DCM (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл×1). Объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом (200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир : этилацетат=от 1 : 0 до 1 : 1) и получали В-6 (16 г, 70% выход) в виде желтого масла. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=380,0.

[00276] Стадия 7: этил-((S)-2-(2-(бензилокси)пиридин-4-ил)-2-циклопропилэтил)(метил)фосфинат (В-7)



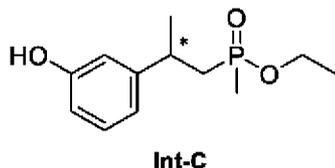
[00277] Раствор В-6 (4,0 г, 11 ммоль) в диэтилметилфосфоните (29 г, 0,21 моля) перемешивали при 130°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: Phenomenex luna C18 250×50 мм×10 мкм; подвижная фаза: А: вода (0,1% FA, об./об.), В: ACN; B%: 30%-60% градиент в течение 50 мин) и получали В-7 (1,5 г, 40% выход) в виде желтого масла. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=360,2.

[00278] Стадия 8: этил-((S)-2-циклопропил-2-(2-гидроксипиридин-4-ил)этил)(метил)фосфинат (Int-B)

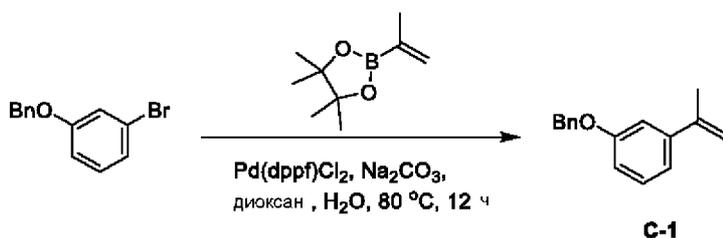


[00279] К раствору В-7 (11 г, 32 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли 5% Pd/C (3,0 г). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере H₂ при 15 фунт-сила/дюйм². Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, этилацетат : EtOH=от 1 : 0 до 5 : 1) и получали Int-B (2,2 г, 8,0 ммоль, 25% выход) в виде желтого масла. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=270,1.

Пример 3: Получение этил-(2-(3-гидроксифенил)пропил)(метил)фосфината (Int-C)

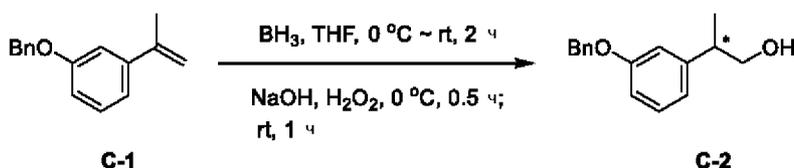


[00280] Стадия 1: 1-(бензилокси)-3-(проп-1-ен-2-ил)бензол (C-1):



[00281] К раствору 1-бензилокси-3-бромбензола (10 г, 38 ммоль, 1 экв.), 2-изопропинил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (13 г, 76 ммоль, 2 экв.) в диоксане (100 мл) и H₂O (20 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0,62 г, 0,76 ммоль, 0,02 экв.) и Na₂CO₃ (12 г, 0,11 моль, 3 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом (200 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир : этилацетат=от 100:0 до 100:1) и получали C-1 (6,8 г, 80% выход) в виде желтого масла. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65-7,51 (m, 5H), 7,50-7,39 (m, 2H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 1H), 5,53 (d, J=0,4 Hz, 1H), 5,26 (m, 3H), 2,31 (s, 3H).

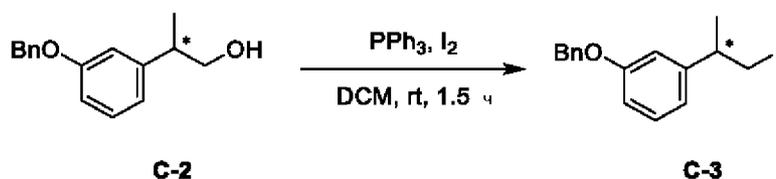
[00282] Стадия 2: 2-(3-(бензилокси)фенил)пропан-1-ол (C-2):



[00283] К раствору C-1 (0,5 г, 2,2 ммоль, 1 экв.) в THF (10 мл) добавляли NH₃-Me₂S (10 M, 0,67 мл, 3 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и при 25°C в течение 2 ч. Затем добавляли NaOH (6 M, 2,2 мл, 6 экв.) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин, добавляли H₂O₂ (1,7 г, 18 ммоль, 1,4 мл, 36% чистота, 7,9 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакцию останавливали путем добавления

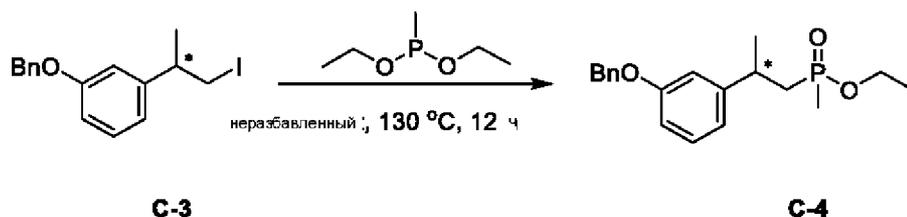
насыщенного раствора Na_2SO_3 (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом (20 мл×2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир : этилацетат=от 95:5 до 90:10) и получали С-2 в виде смеси энантиомеров (0,40 г, 73% выход) в виде желтого масла. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,49-7,29 (m, 5H), 7,27 (s, 1H), 6,92-6,80 (m, 3H), 5,07 (s, 2H), 3,70 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 3,08-2,83 (m, 1H), 1,27 (d, $J=7,2$ Hz, 3H). Энантиомерную смесь С-2 (2,5 г, 10 ммоль, 1 экв.) дополнительно очищали с помощью SFC (колонок: DAICEL CHIRALPAKAS (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ в MeOH]; В%: 40%-40%, 5,1 мин; 55 мин). Раствор концентрировали при пониженном давлении и получали С-2(1) (1,2 г, 49% выход, $t_R=1,45$ мин) и С-2(2) (1,2 г, 49% выход, $t_R=2,04$ мин) в виде желтого масла, соответствующие (R)-2-(3-(бензилокси)фенил)пропан-1-олу и (S)-2-(3-(бензилокси)фенил)пропан-1-олу (стереохимическую конфигурацию не определяли).

[00284] Стадия 3: 1-(бензилокси)-3-(1-йодпропан-2-ил)бензол (С-3):



[00285] Раствор PPh_3 (2,0 г, 7,4 ммоль, 1,5 экв.) и имидазола (0,51 г, 7,4 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 5 мин. Затем добавляли I_2 (1,9 г, 7,4 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 25 мин. По каплям добавляли раствор С-2 (точнее С-2(1), 1,2 г, 5,0 ммоль, 1 экв.) в DCM (10 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение еще 1 ч. Раствор реакционной смеси разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом (40 мл×2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир : этилацетат=от 100:0 до 98:2) и получали С-3(1) (1,5 г, 85% выход) в виде белого твердого вещества. Соответствующий энантиомер С-3(2) (1,0 г, 56% выход) получали из С-2(2) по этой же методике.

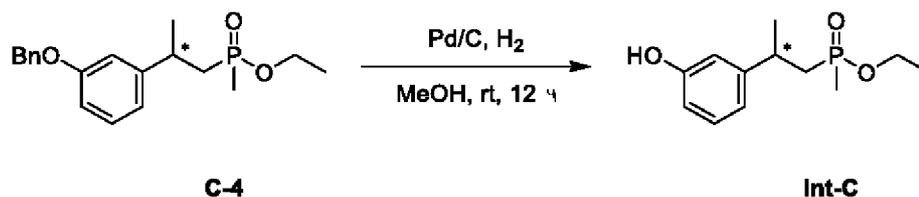
Стадия 4: этил-(2-(3-(бензилокси)фенил)пропил)(метил)фосфинат (С-4):



[00286] Смесь С-3(1) (1,5 г, 4,3 ммоль, 1 экв.) и диэтилметилфосфонита (12 г, 85 ммоль, 20 экв.) перемешивали при 130°C в течение 12 ч. Раствор реакционной смеси

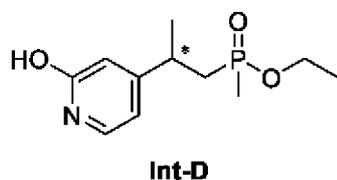
очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: Phenomenex Luna C18 250×50 мм×10 мкм, 100 Å; Скорость потока: 200 мл/мин; подвижная фаза: А: вода (0,1%FA, об./об.), В: ACN; В%: 40%-70% градиент в течение 30 мин) и получали С-4(1) (0,90 г, 64% выход) в виде бесцветного масла. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,47-7,40 (m, 2H), 7,39-7,26 (m, 3H), 7,22 (m, 1H), 6,97-6,80 (m, 3H), 5,10 (s, 2H), 3,99-3,83 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,23-2,06 (m, 2H), 1,39-1,33 (m, 3H), 1,22 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,20-1,08 (m, 3H). С-4(2) (0,9 г, 95% выход) получали из С-3(2) по этой же методике. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,47-7,27 (m, 5H), 7,22 (m, 1H), 6,95-6,81 (m, 3H), 5,10 (s, 2H), 4,02-3,80 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 2,27-2,04 (m, 2H), 1,36 (m, 3H), 1,25-1,20 (m, 3H), 1,20-1,09 (m, 3H).

[00287] Стадия 5: этил-(2-(3-гидроксифенил)пропил)(метил)фосфинат (Int-C):

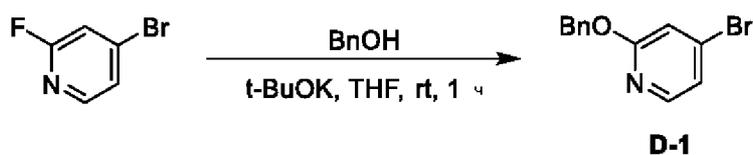


[00288] К раствору С-4(1) (0,90 г, 4,3 ммоль, 1 экв.) в MeOH (4 мл) добавляли Pd/C (0,45 г, 10% чистота) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H_2 . Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм²) при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали Int-C(1) (0,60 г, неочищенный) в виде бесцветного масла. LCMS: $t\text{R}=0,458$, (ES+) m/z (M+H)⁺=243,4. Int-C(2) (0,57 г, неочищенный) получали из С-4(2) по этой же методике. LCMS: $t\text{R}=0,462$, (ES+) m/z (M+H)⁺=243,4. Int-C(1) и Int-C(2) соответствуют этил-((R)-2-(3-гидроксифенил)пропил)(метил)фосфинату и этил-((S)-2-(3-гидроксифенил)пропил)(метил)фосфинату соответственно.

Пример 4: Получение этил-(2-(2-гидроксипиридин-4-ил)пропил)(метил)фосфината (Int-D)



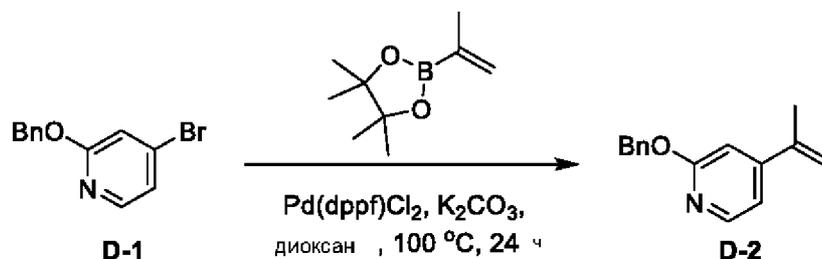
[00289] Стадия 1: 2-(бензилокси)-4-бромпиридин (D-1):



[00290] К раствору 4-бром-2-фторпиридина (10 г, 57 ммоль, 1 экв.) и фенолметанола (6,1 г, 57 ммоль, 5,9 мл, 1 экв.) в THF (100 мл) добавляли t-BuOK (7,0 г, 63

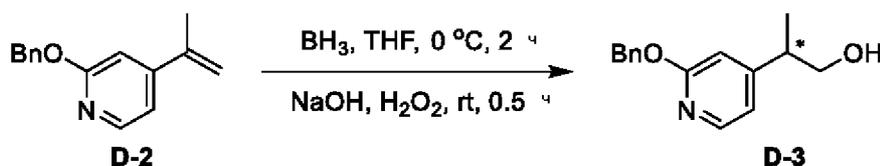
ммоля, 1,1 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Раствор разбавляли с помощью H₂O (100 мл) и экстрагировали с помощью EA (100 мл×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом (50 мл), концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир : этилацетат=от 99:1 до 95:5) и получали D-1 (9,1 г, 60% выход) в виде желтого масла. LCMS: tR=0,768 мин, (ES+) m/z (M+H)⁺ =264,1.

[00291] Стадия 2: 2-(бензилокси)-4-(проп-1-ен-2-ил)пиридин (D-2):



[00292] К раствору D-1 (9,1 г, 34 ммоль, 1 экв.) и 2-изопропинил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (7,0 г, 41 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (100 мл) и H₂O (20 мл) добавляли K₂CO₃ (9,5 г, 69 ммоль, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (1,3 г, 1,7 ммоль, 0,05 экв.). Раствор перемешивали при 100°C в течение 24 ч. Раствор фильтровали, фильтрат разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EA (50 мл×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом (50 мл), концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=от 97/3 до 95/5) и получали D-2 (6,6 г, 77% выход, 90% чистота) в виде желтого масла. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ част./млн 7,94-8,30 (m, 1 H); 7,15-7,58 (m, 5 H); 6,70-7,13 (m, 2 H); 5,42-5,72 (m, 1 H); 5,13-5,39 (m, 3 H); 1,88-2,25 (m, 3 H).

[00293] Стадия 3: 2-(2-(бензилокси)пиридин-4-ил)пропан-1-ол (D-3):

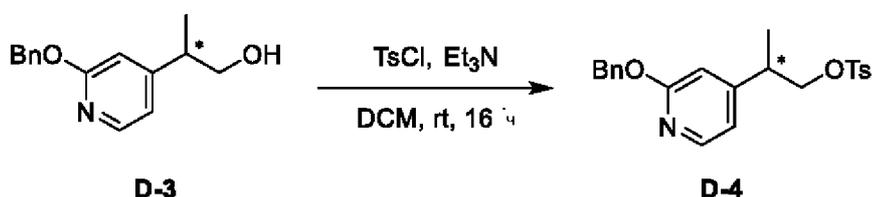


[00294] К раствору D-2 (6,6 г, 30 ммоль, 1 экв.) в THF (60 мл) добавляли BH₃-Me₂S (10 M, 8,8 мл, 3 экв.) при 0°C и перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем к смеси медленно по каплям добавляли NaOH (6 M, 25 мл, 5 экв.) при 0°C и к смеси по каплям добавляли H₂O₂ (20 г, 0,2 моля, 17 мл, 30% чистота, 6 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Реакцию останавливали путем добавления насыщенного раствора Na₂SO₃ (150 мл) при 0°C и затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом (200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=от 30/1 до 20/1) и получали D-3 (4,5 г, 63% выход) в

виде желтого масла. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ част./млн; 8,03 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H); 7,38-7,64 (m, 2 H); 7,11-7,37 (m, 3 H); 6,87 (dd, $J=5,0, 1,4$ Hz, 1 H); 6,69-6,78 (m, 1 H); 4,86 (s, 2 H); 3,64 (qd, $J=10, 6,7$ Hz, 2 H); 2,74-2,96 (m, 1 H); 1,24 (d, $J=7,2$ Hz, 3 H).

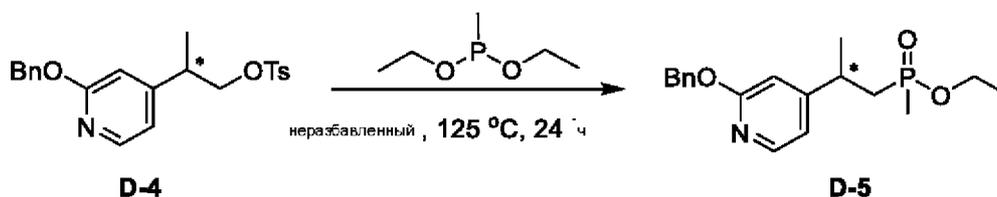
[00295] Энантиомерные формы D-3, (R)-2-(2-(бензилокси)пиридин-4-ил)пропан-1-ола и (S)-2-(2-(бензилокси)пиридин-4-ил)пропан-1-ола (D-3(1) и D-3(2), стереохимическую конфигурацию не определяли) выделяли из D-3 (4,5 г, 19 ммоль, 1 экв.) на колонке SFC: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм×50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ МЕОН]; В%: 25%-25%, 3,7; 90 мин. и получали D-3(1) (2 г, 44% выход, $t_R=1,340$ мин) и D-3(2) (1,73 г, 38% выход, $t_R=1,648$ мин) в виде желтого смолообразного вещества.

[00296] Стадия 5: 2-(2-(бензилокси)пиридин-4-ил)пропил-4-метилбензолсульфонат (D-4):



[00297] К раствору D-3(1) (2 г, 8,2 ммоль, 1 экв.) в DCM (20 мл) добавляли Et_3N (2,5 г, 25 ммоль, 3,4 мл, 3 экв.) и DMAP (0,2 г, 1,2 ммоль, 0,2 экв.). Раствор охлаждали при 0°C , затем добавляли TsCl (1,2 г, 16 ммоль, 2 экв.). Раствор перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Раствор разбавляли с помощью H_2O (100 мл) и экстрагировали с помощью EA (100 мл×2). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир : этилацетат=от 20:1 до 5:1) и получали D-4(1) (3,2 г, 95% выход) в виде желтого масла. LCMS: $t_R=0,686$ мин, (ES+) m/z ($M+H$) $^+$ =398,6. D-4(2) (2,5 г, 70% выход, 80% чистота) получали из D-3(2) по этой же методике.

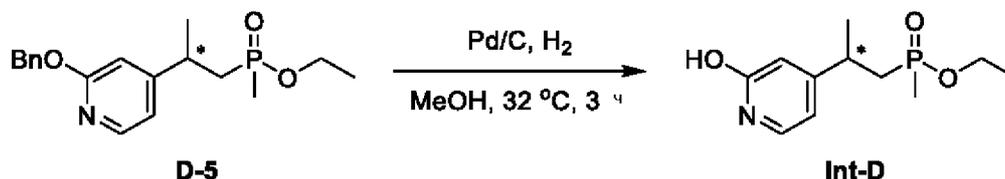
[00298] Стадия 6: этил-(2-(2-(бензилокси)пиридин-4-ил)пропил)(метил)фосфинат (D-5):



[00299] Смесь D-4(1) (3,2 г, 8,2 ммоль, 1 экв.) и диэтокси(метил)фосфана (22 г, 0,20 моля, 20 экв.) дегазировали и 3 раза продували с помощью N_2 . Смесь перемешивали при 125°C в течение 24 ч. Раствор разбавляли с помощью H_2O (100 мл) и экстрагировали с помощью EA (100 мл×2). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с

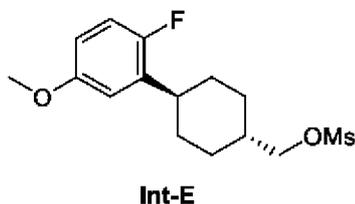
помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , этилацетат : метанол=10:1) и получали D-5(1) (1,2 г, 34% выход, 75% чистота) в виде желтого масла. LCMS: $t_R=0,509$ мин, (ES+) m/z $(M+H)^+ = 334,1$. D-5(2) (0,33 г, 10% выход) получали из D-4(2) по этой же методике.

[00300] Стадия 7: этил-(2-(2-гидроксипиридин-4-ил)пропил)(метил)фосфинат (Int-D):

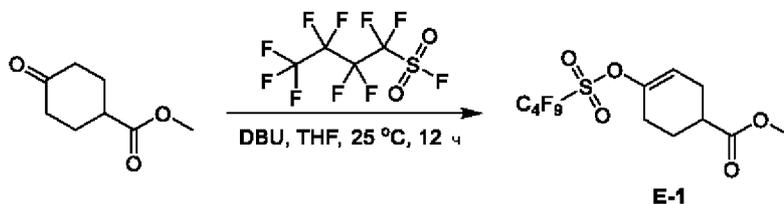


[00301] К раствору D-5(1) (1,2 г, 3,7 ммоль, 1 экв.) в MeOH (150 мл) добавляли Pd/C (0,1 г, 66 ммоль, 5% чистота, 18 экв.) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H_2 . Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт-сила/дюйм²) при 32°C в течение 3 ч. Раствор фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали Int-D(1) (0,90 г, 50% выход, 50% чистота) в виде желтого масла. LCMS: $t_R=0,271$ мин, (ES+) m/z $(M+H)^+ = 244,1$. Int-D(2) (0,20 г, 43% выход, 52% чистота) получали из D-5(2) по этой же методике. Абсолютную стереохимическую конфигурацию энантимеров Int-D(1) и Int-D(2) не определяли.

Пример 5: Получение (транс)-4-(2-фтор-5-метоксифенил)циклогексил)метилметансульфоната (Int-E)



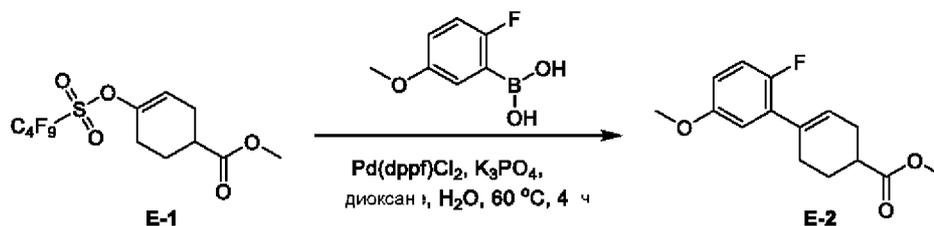
[00302] Стадия 1: метил-4-(((перфторбутил)сульфонил)окси)циклогекс-3-енкарбоксилат (E-1):



[00303] К раствору метил-4-оксоциклогексанкарбоксилата (15 г, 96 ммоль) в THF (30 мл) добавляли раствор 1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонилфторида (33 г, 0,11 моля) в THF (35 мл). Затем к смеси добавляли DBU (17 г, 0,11 моля, 17 мл) в THF (35 мл) и к смеси добавляли еще порцию THF (35 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. К смеси добавляли воду со льдом (300 мл), затем NaCl (20 г) и EA (300 мл). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Органическую фазу промывали насыщенным рассолом

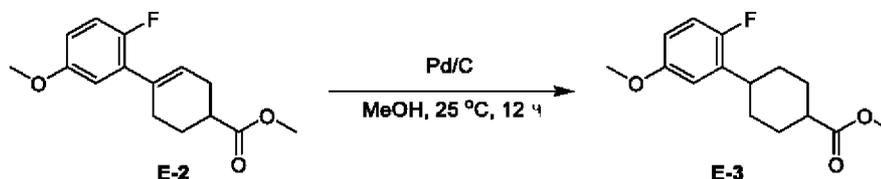
(300 мл). Органическую фазу концентрировали в вакууме и получали E-1 (45 г) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без обработки.

[00304] Стадия 2: метил-2'-фтор-5'-метокси-2,3,4,5-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (E-2):



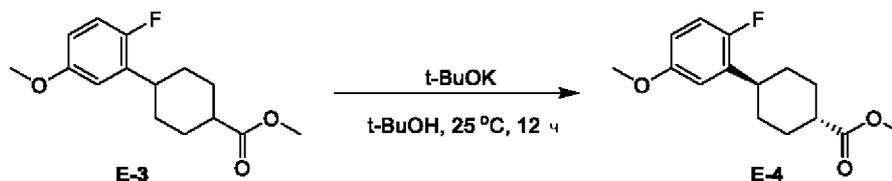
[00305] К раствору метил-E-1 (44 г, 0,10 моля) в диоксане (150 мл) и H₂O (20 мл) добавляли (2-фтор-5-метоксифенил)бороновую кислоту (13 г, 74 ммоль), K₃PO₄ (56 г, 272 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (4,0 г, 5,0 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Смесь выливали в H₂O (300 мл), затем экстрагировали этилацетатом (300 мл×2). Органическую фазу концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=от 30/1 до 10/1) и получали E-2 (14,2 г, 73% выход) в виде бесцветного масла. LCMS: tR=0,988 мин, (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =265,1. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ=6,98-6,90 (m, 1H), 6,80-6,72 (m, 2H), 5,60 (br d, J=2,1 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,68 (m, 1H), 2,53-2,25 (m, 4H), 2,18-2,06 (m, 1H), 1,88-1,72 (m, 1H).

[00306] Стадия 3: метил-4-(2-фтор-5-метоксифенил)циклогексанкарбоксилат (E-3):



[00307] К раствору E-2 (14 г, 54 ммоль) в THF (150 мл) добавляли Pd/C (1,4 г, 5%). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере H₂ при 15 фунт-сила/дюйм². Смесь фильтровали для удаления Pd/C. Органическую фазу концентрировали в вакууме и получали E-3 (14,2 г, 99% выход) в виде бесцветного масла. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =267,2.

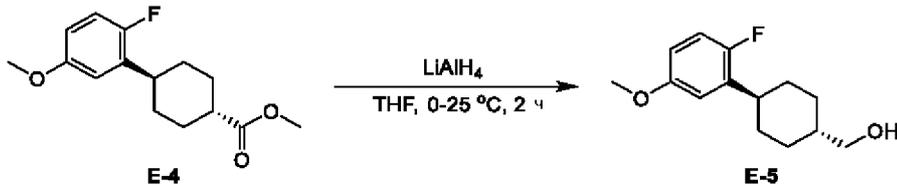
[00308] Стадия 4: (транс)-метил-4-(2-фтор-5-метоксифенил)циклогексанкарбоксилат (E-4):



[00309] К раствору E-3 (14 г, 53 ммоль) в t-BuOH (140 мл) добавляли t-BuOK (12 г,

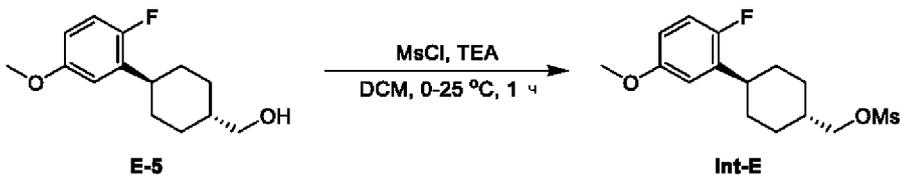
107 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч и после этого хиральная чистота составляла 97,2%. Реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора NH₄Cl (200 мл), затем экстрагировали этилацетатом (200 мл×2). Органическую фазу концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат= от 10/1 до 1/1) и получали E-4 (4,3 г, 24% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=436,3.

[00310] Стадия 5: ((транс)-4-(2-фтор-5-метоксифенил)циклогексил)метанол (E-5):



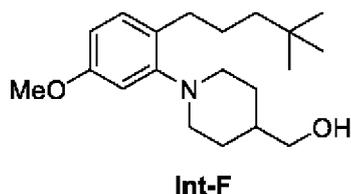
[00311] К раствору E-4 (4,3 г, 16 ммоль) в THF (50 мл) добавляли LiAlH₄ (1,2 г, 32 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакцию останавливали путем добавления H₂O (1,23 мл). Добавляли NaOH (15% водный раствор, 1,23 мл) и H₂O (3,7 мл), затем смесь фильтровали для удаления твердого вещества и фильтрат концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H 250×30 мм×5 мкм; подвижная фаза: А: CO₂; В: 0,1% NH₄OH в EtOH; В%: 25%-25% градиент в течение 3,7 мин) и получали E-5 (2,3 г, 60% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS: (ES⁺) m/z (M-OH)⁺=221,2. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=6,96 (dd, J=9,0, 9,8 Hz, 1H), 6,72 (dd, J=3,2, 6,0 Hz, 1H), 6,68 (td, J=3,5, 8,8 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,52 (d, J=6,1 Hz, 2H), 2,88-2,76 (m, 1H), 1,96 (m, 4H), 1,88 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,55-1,43 (m, 2H), 1,16 (m, 2H).

[00312] Стадия 6: ((транс)-4-(2-фтор-5-метоксифенил)циклогексил)метилметансульфонат (Int-E):

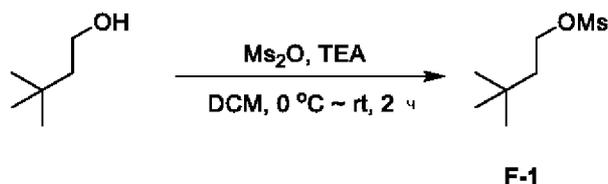


[00313] К раствору E-5 (4,9 г, 21 ммоль) и Et₃N (4 г, 41 ммоль, 5,7 мл) в DCM (50 мл) добавляли MsCl (4,7 г, 41 ммоль, 3,2 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь выливали в H₂O (50 мл), затем экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Органическую фазу концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 3/1) и получали Int-E (6,2 г, 95% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ=6,92 (dd, J=9,0, 10,0 Hz, 1H), 6,80 (dd, J=3,2, 6,0 Hz, 1H), 6,72 (td, J=3,5, 8,8 Hz, 1H), 4,08 (d, J=6,4 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,00-1,88 (m, 4H), 1,87-1,79 (m, 1H), 1,66-1,50 (m, 2H), 1,34-1,18 (m, 2H).

Пример 6: Получение (1-(2-(4,4-диметилпентил)-5-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метанола (Int-F)

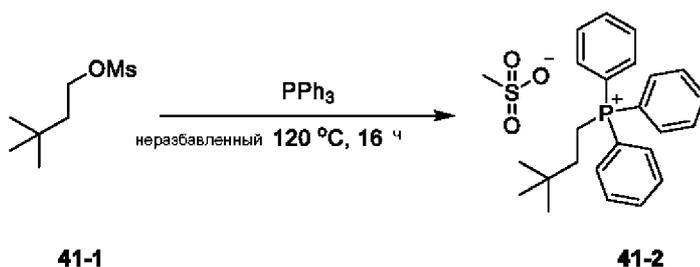


[00314] Стадия 1: 3,3-диметилбутилметансульфонат (F-1):



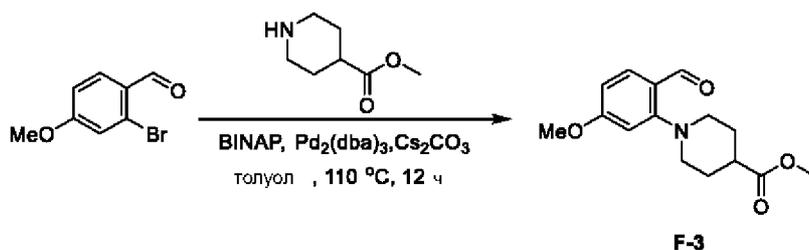
[00315] К раствору 3,3-диметилбутан-1-ола (5 г, 49 ммоль, 6,2 мл, 1 экв.) и TEA (12 г, 0,12 моль, 17 мл, 2,5 экв.) в DCM (50 мл) добавляли метилсульфонилметансульфонат (11 г, 64 ммоль, 1,3 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора NH₄Cl (5 мл) при 0°C и затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EA (100 мл×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом (150 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали F-1 (3,1 г, неочищенный) в виде бесцветного масла. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ част./млн 0,96 (s, 9 H) 1,69 (t, J=7,6 Hz, 2 H) 3,00 (s, 3 H) 4,28 (t, J=7,5 Hz, 2 H).

[00316] Стадия 2: (3,3-диметилбутил)трифенилфосфонийметансульфонат (F-2):



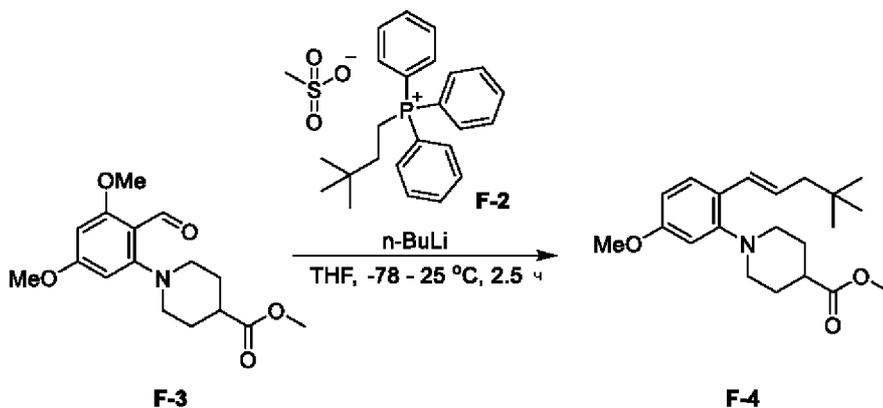
[00317] Смесь F-1 (3,1 г, 17 ммоль, 1 экв.) и PPh₃ (4,5 г, 17 ммоль, 1 экв.) перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь очищали с помощью перекристаллизации из петролейного эфира (20 мл) и получали F-2 (6 г, неочищенный) в виде почти белого твердого вещества.

[00318] Стадия 3: метил-1-(2-формил-5-метоксифенил)пиперидин-4-карбоксилат (F-3):



[00319] К раствору 2-бром-4-метоксibenзальдегида (2,0 г, 9,3 ммоль, 1 экв.) и метилпиперидин-4-карбоксилата (1,3 г, 9,3 ммоль, 1 экв.) в толуоле (20 мл) добавляли BINAP (0,23 г, 0,37 ммоль, 0,04 экв.) и Cs₂CO₃ (4,6 г, 14 ммоль, 1,5 экв.). Затем добавляли Pd₂(dba)₃ (0,17 г, 0,19 ммоль, 0,02 экв.) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EA (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом (100 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 5/1) и получали F-3 (2,4 г, 93% выход) в виде желтого масла. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=278,2

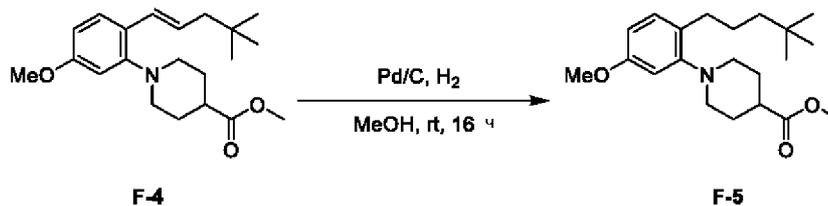
[00320] Стадия 4: (E)-метил-1-(2-(4,4-диметилпент-1-ен-1-ил)-5-метоксифенил)пиперидин-4-карбоксилат (F-4):



[00321] К раствору F-2 (2,3 г, 6,5 ммоль, 1,5 экв.) в THF (20 мл) добавляли n-BuLi (2,5 М в н-гексане, 4,3 мл, 2,5 экв.) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 0,5 ч, затем смесь F-3 (1,2 г, 4,3 ммоль, 1 экв.) с THF (10 мл) по каплям добавляли. Охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора NH₄Cl (10 мл) при 0°C, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EA (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом (150 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=от 1/0 до 100/1) и HPLC с обращенной фазой (колонок: Welch Ultimate XB_C18 250×50 мм×40 мкм; подвижная фаза: [A: вода (0,1% FA, об./об.), B: ACN]; B%: 20%-65% градиент в течение 40 мин) и получали F-4 (0,7 г, 47% выход) в

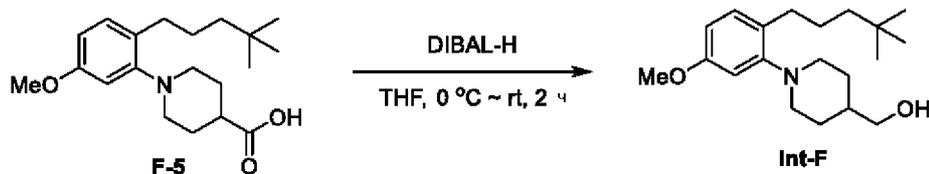
виде бесцветного масла.

[00322] Стадия 5: метил-1-(2-(4,4-диметилпентил)-5-метоксифенил)пиперидин-4-карбоксилат (F-5):



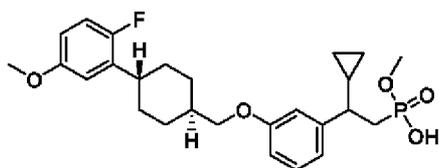
[00323] К раствору F-4 (1,6 г, 4,6 ммоль, 1 экв.) в MeOH (15 мл) добавляли 5% Pd/C (0,4 г) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H₂. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт-сила/дюйм²) при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали F-5 (1,6 г, 99% выход) в виде бесцветного масла.

[00324] Стадия 6: (1-(2-(4,4-диметилпентил)-5-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метанол (Int-F):



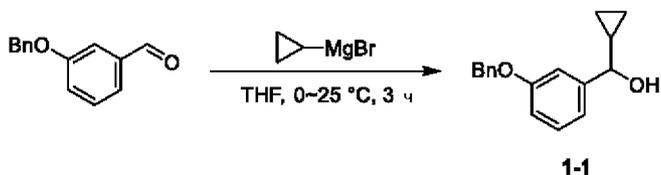
[00325] К раствору F-5 (1,6 г, 4,6 ммоль, 1 экв.) в THF (20 мл) добавляли DIBAL-H (1 М в THF, 14 мл, 3 экв.) при 0°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора NH₄Cl (10 мл) при 0°C и затем разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали с помощью EA (60 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом (100 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=от 5/1 до 3/1) и получали Int-F (1,2 г, 81% выход) в виде бесцветного масла. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=320,8. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ част./млн 7,12 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 6,66 (d, J=2,4 Hz, 1 H) 6,59 (dd, J=8,4, 2,63 Hz, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 3,58 (d, J=6,4 Hz, 2 H) 3,11 (br d, J=11,6 Hz, 2 H) 2,60-2,73 (m, 2 H) 2,48-2,58 (m, 2 H) 1,83 (br dd, J=12, 1,75 Hz, 2 H) 1,52-1,62 (m, 2 H) 1,45 (br d, J=2,4 Hz, 3 H) 1,17-1,31 (m, 2 H) 0,89 (s, 9 H).

Пример 7: Получение метил-(2-циклопропил-2-(3-(((транс)-4-(2-фтор-5-метоксифенил)циклогексил)метокси)фенил)этил)гидрофосфоната (соединение 1)



Соединение 1

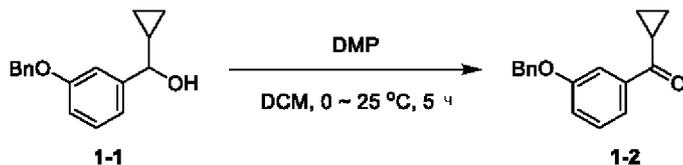
[00326] Стадия 1: (3-(бензилокси)фенил)(циклопропил)метанол (1-1):



1-1

[00327] К раствору 3-(бензилокси)бензальдегида (25 г, 0,12 моля, 1 экв.) в THF (450 мл) добавляли циклопропилмагнийбромид (0,50 М в THF, 0,71 л, 3 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакцию останавливали путем добавления воды (300 мл) при 0°C, затем разбавляли этилацетатом (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (300 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом (100 мл×3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир : этилацетат=от 10 : 1 до 0 : 1) и получали 1-1 (23 г, 68% выход, 89% чистота) в виде желтого масла. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ=7,49-7,42 (m, 2H), 7,39 (t, J=7,2 Hz, 2H), 7,33 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,22 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,96 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,87 (dd, J₁= 2,4 Hz, J₂= 8 Hz, 1H), 5,14 (d, J=4,4 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,96-3,90 (m, 1H), 1,16-0,95(m, 1H), 0,48-0,28 (d, J=7,2 Hz, 4H).

[00328] Стадия 2: (3-(бензилокси)фенил)(циклопропил)метанон (1-2):

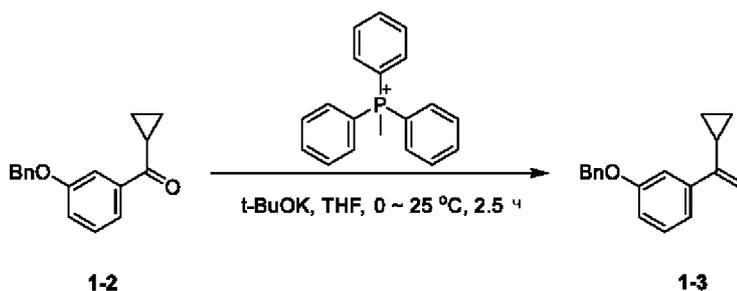


1-1

1-2

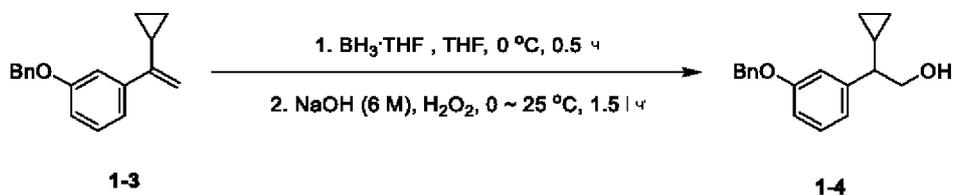
[00329] К раствору 1-1 (23 г, 90 ммоль, 1 экв.) в DCM (0,23 л) добавляли DMP (58 г, 0,14 моля, 42 мл, 1,5 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O (100 мл) и экстрагировали с помощью DCM (100 мл×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом (100 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир : этилацетат=от 20 : 1 до 5 : 1) и получали 1-2 (16 г, 68,02% выход, 97% чистота) в виде желтого масла. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=7,50-7,45 (m, 3H), 7,45-7,38 (m, 4H), 7,37 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,21 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,67 (tt, J₁=4,8 Hz, J₂=8,0 Hz, 1H), 1,32-1,23 (m, 3H), 1,06 (dd, J₁=3,6 Hz, J₂=8,0 Hz, 2H).

[00330] Стадия 3: 1-(бензилокси)-3-(1-циклопропилвинил)бензол (1-3):



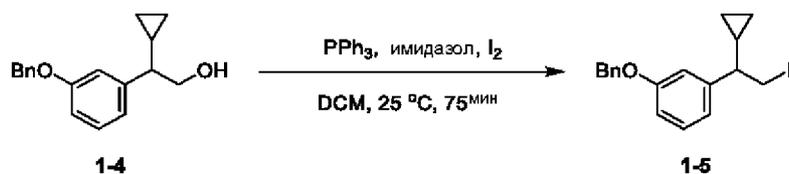
[00331] К раствору метилтрифенилфосфонийбромид (45 г, 0,13 моля, 2 экв.) в THF (0,16 л) добавляли t-BuOK (1 М, 0,13 л, 2 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли 1-2 (16 г, 63 ммоль, 1 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакцию останавливали путем добавления воды (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (300 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным рассолом (100 мл×2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир : этилацетат=от 100 : 1 до 10:1) и получали 1-3 (14 г, 71% выход, 80% чистота) в виде желтого масла. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 МГц): δ=7,38-7,32 (m, 2H), 7,27 (s, 2H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,18-7,09 (m, 3H), 6,83-6,78 (m, 1H), 5,17 (d, J=0,8 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,83 (t, J=1,2 Hz, 1H), 1,58-1,46 (m, 1H), 0,77-0,67 (m, 2H), 0,53-0,43 (m, 2H).

[00332] Стадия 4: 2-(3-(бензилокси)фенил)-2-циклопропилэтанол (1-4):



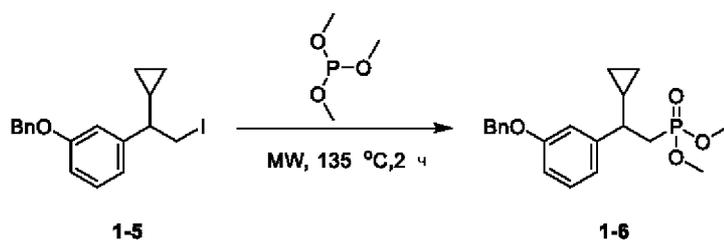
[00333] К раствору 1-3 (14 г, 56 ммоль, 1 экв.) в THF (150 мл) добавляли BH₃.THF (1 М, 0,17 л, 3 экв.) при 0°C в течение 30 мин. Затем добавляли NaOH (6 М, 56 мл, 6 экв.) и H₂O₂ (130 г, 1,1 моля, 107 мл, 30% чистота, 20 экв.) при 0°C и смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. Реакцию останавливали путем добавления воды (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным рассолом (50 мл×2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир : этилацетат=от 20 : 1 до 3 : 1) и получали 1-4 (11 г, 70% выход, 94% чистота) в виде бесцветного масла. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 МГц): δ=7,35-7,30 (m, 2H), 7,27 (s, 2H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,14 (t, J=8 Hz, 1H), 6,81-6,78 (m, 1H), 6,77-6,73 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,86-3,63 (m, 2H), 1,91-1,84 (m, 1H), 1,44 (s, 1H), 0,93-0,82 (m, 1H), 0,56-0,45 (m, 1H), 0,38-0,28 (m, 1H), 0,22-0,15 (m, 1H), 0,02-0,05 (m, 1H).

[00334] Стадия 5: 1-(бензилокси)-3-(1-циклопропил-2-йодэтил)бензол (1-5):



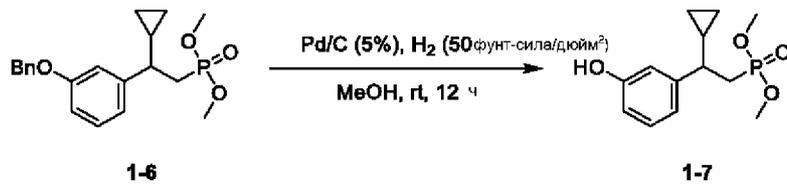
[00335] PPh₃ (7,6 г, 29 ммоль, 1,5 экв.) и имидазол (2,0 г, 29 ммоль, 1,5 экв.) растворяли в DCM (50 мл) и раствор перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли I₂ (7,4 г, 29 ммоль, 5,9 мл, 1,5 экв.) и смесь перемешивали в течение 10 мин. По каплям добавляли раствор 1-4 (5,2 г, 19 ммоль, 1 экв.) в DCM (170 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (100 мл×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом (50 мл×2) и концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир : этилацетат=от 1:0 до 100:1) и получали 1-5 (6,5 г, 89% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=7,27 (s, 2H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 1H), 6,73-6,65 (m, 3H), 4,90 (s, 2H), 3,41-3,37 (m, 1H), 3,31-3,27 (m, 1H), 1,94-1,88 (m, 1H), 0,93-0,90 (m, 1H), 0,52-0,40 (m, 1H), 0,34-0,12 (m, 2H), 0,03- -0,05 (m, 1H).

[00336] Стадия 6: диметил-(2-(3-(бензилокси)фенил)-2-циклопропилэтил)фосфонат (1-6):



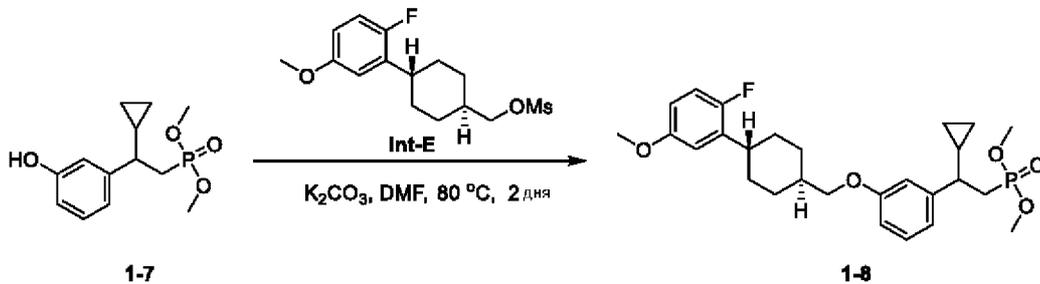
[00337] Раствор 1-5 (13 г, 34 ммоль, 1 экв.) в триметилфосфате (130 мл) перемешивали при 135°C в течение 2 ч в микроволновой печи. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом (20 мл×3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат= от 50/1 до 5:1) и получали 1-6 (3,5 г, 28% выход, 98% чистота) в виде бесцветного масла. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=361,1. ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ=7,27 (s, 2H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 1H), 6,76-6,65 (m, 3H), 4,90 (s, 2H), 4,25-4,02 (m, 1H), 3,46-3,34 (m, 3H), 3,27 (d, J=10,8 Hz, 2H), 2,21-2,04 (m, 2H), 0,97-0,78 (m, 1H), 0,52-0,40 (m, 1H), 0,34-0,12 (m, 2H), 0,03- -0,05 (m, 1H).

[00338] Стадия 7: диметил-(2-циклопропил-2-(3-гидроксифенил)этил)фосфонат (1-7):



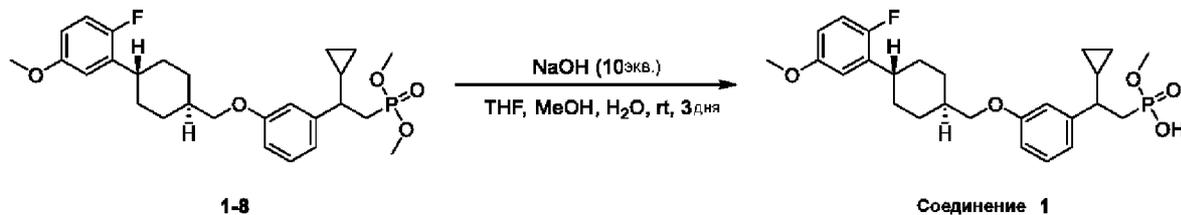
[00339] К раствору 1-6 (0,40 г, 1,1 ммоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (0,40 г, 5%). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере H₂ при 50 фунт-сила/дюйм². Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали 1-7 (0,24 мг) в виде бесцветного масла. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=271,1.

[00340] Стадия 8: диметил-(2-циклопропил-2-(3-(((транс)-4-(2-фтор-5-метоксифенил)циклогексил)метокси)фенил)этил)фосфонат (1-8):



[00341] К раствору 1-7 (0,12 г, 0,44 ммоль, 1 экв.) в DMF (2 мл) добавляли K₂CO₃ (61 мг, 0,44 ммоль, 1 экв.) и Int-E (0,14 мг, 0,44 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O (50 мл) и экстрагировали с помощью EA (50 мл×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом (25 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO₂, PE:EA=1:1) и получали 1-8 (60 мг, 20% выход, 71% чистота) в виде бесцветного масла. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=491,3.

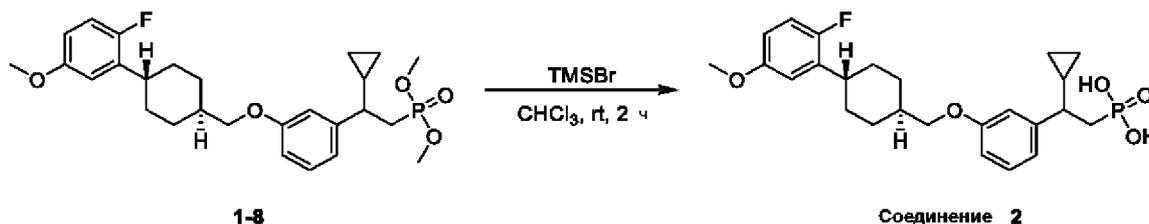
[00342] Стадия 9: метил-(2-циклопропил-2-(3-(((транс)-4-(2-фтор-5-метоксифенил)циклогексил)метокси)фенил)этил)гидрофосфонат (соединение 1):



[00343] К раствору 1-8 (60 мг, 120 моль, 1 экв.) в THF (0,6 мл), MeOH (0,6 мл) и H₂O (0,6 мл) добавляли NaOH (50 мг, 1,2 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали остаток и значение pH устанавливали равным 10 с помощью 0,2 М водного раствора HCl.

Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Gemini NX-C18 (75×30 мм×3 мкм); подвижная фаза: А: вода (10 мМ NH₄HCO₃), В: ACN; В%: 24%-54% градиент в течение 10 мин) и получали Соединение 1 (2,4 мг, 4,0% выход, 98% чистота) в виде серого твердого вещества. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=477,2. ¹H-NMR (CD₃OD, 400 МГц): δ=7,18 (t, J=8 Hz, 1H), 6,93 (t, J=9,2 Hz, 1H), 6,85-6,78 (m, 3H), 6,77-6,67 (m, 2H), 3,83 (d, J=6 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,35 (d, J=10,8 Hz, 3H), 2,90-2,77 (m, 1H), 2,28-2,15 (m, 3H), 2,05 (d, J=12 Hz, 2H), 1,96-1,79 (m, 3H), 1,58 (m, 2H), 1,38-1,21 (m, 2H), 1,11 (m, 1H), 0,64-0,52 (m, 1H), 0,42-0,27 (m, 2H), 0,17-0,05 (m, 1H).

Пример 8: Получение (2-циклопропил-2-(3-(((транс)-4-(2-фтор-5-метоксифенил)циклогексил)метокси)фенил)этил)фосфоновой кислоты (соединение 2)

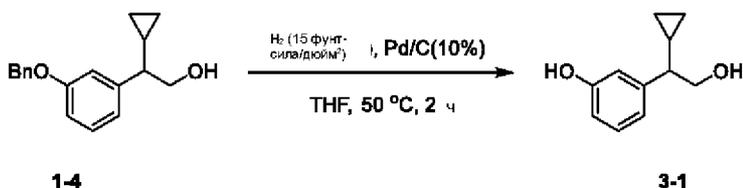


[00344] К раствору 1-8 (18 мг, 0,04 ммоль, 1 экв.) в CHCl₃ (0,5 мл) добавляли TMSBr (17 мг, 0,11 ммоль, 14 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O (3 мл) и экстрагировали с помощью DCM (10 мл×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором (3 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75×30 мм×3 мкм; подвижная фаза: А: вода (0,225% FA), В: ACN; В%: 60%-90% градиент в течение 7 мин) и получали соединение 2 (4,0 мг, 23% выход, 97% чистота) в виде серого твердого вещества. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=463,2. ¹H-NMR (CD₃OD, 400 МГц):δ=7,17 (t, J=8,0 Hz, 1H), 6,96-6,89 (m, 1H), 6,85-6,78 (m, 3H), 6,76-6,68 (m, 2H), 3,83 (d, J=6,0 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,89-2,77 (m, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,35-2,11 (m, 3H), 2,05 (d, J=11,2 Hz, 2H), 1,96-1,80 (m, 3H), 1,65 -1,50(m, 2H), 1,36-1,23 (m, 2H), 1,13 (s, 1H), 0,65-0,52 (m, 1H), 0,43-0,31 (m, 2H), 0,15-0,05 (m, 1H).

Пример 9: Получение 2-циклопропил-2-(3-(((транс)-4-(2-фтор-5-метоксифенил)циклогексил)метокси)фенил)этансульфоновой кислоты (соединение 3)

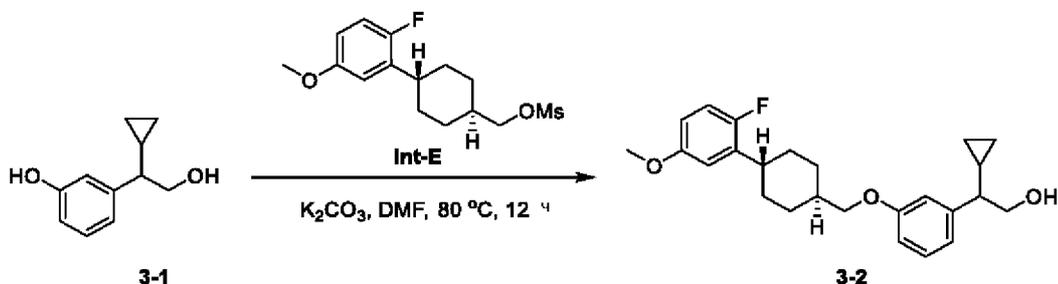


[00345] Стадия 1: 3-(1-циклопропил-2-гидроксиэтил)фенол (3-1):



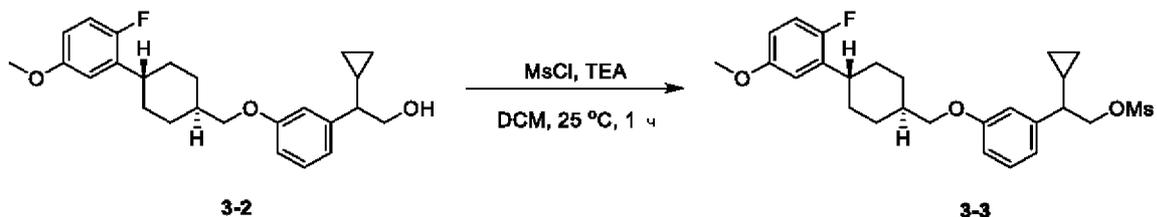
[00346] К раствору 1-4 (1,1 г, 4,1 ммоль, 1,0 экв.) в THF (10 мл) добавляли Pd/C (0,21 г, 0,41 ммоль, 10% чистота, 0,10 экв.) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H₂. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт-сила/дюйм²) при 50°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали и концентрировали и очищали с помощью препаративной TLC (SiO₂, петролейный эфир: этилацетат=0: 1, R_f=0,3) и получали 3-1 (0,70 г, 3,9 ммоль, 95,81% выход) в виде бесцветного масла.

[00347] Стадия 2: 2-циклопропил-2-(3-(((транс)-4-(2-фтор-5-метоксифенил)циклогексил)метокси)фенил)этанол (3-2):



[00348] К раствору 3-1 (0,25 г, 1,4 ммоль, 1,2 экв.) и Int-E (0,22 г, 1,2 ммоль, 1 экв.) в DMF (5 мл) добавляли K₂CO₃ (0,19 г, 1,4 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Смесь выливали в воду (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир: этилацетат=3: 1) и получали 3-2 (0,40 г, 1,0 ммоль, 76% выход) в виде бесцветного масла.

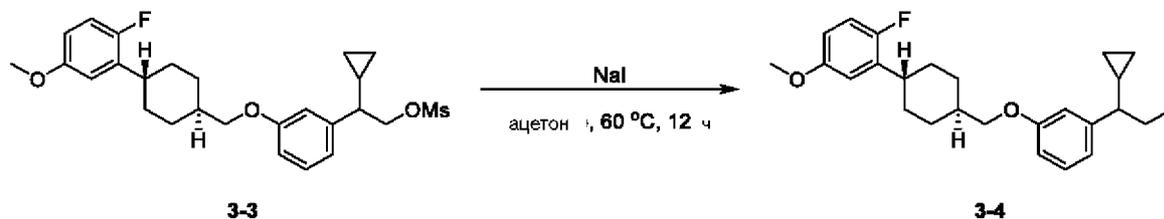
[00349] Стадия 3: 2-циклопропил-2-(3-(((транс)-4-(2-фтор-5-метоксифенил)циклогексил)метокси)фенил)этилметансульфонат (3-3):



[00350] К раствору 3-2 (0,40 г, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) и TEA (0,51 г, 5,0 ммоль, 0,70 мл, 5,0 экв.) в DCM (5 мл) добавляли MsCl (0,23 г, 2,0 ммоль, 2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакцию останавливали водой (5 мл) и экстрагировали с помощью DCM (10 мл×2). Объединенную органическую фазу

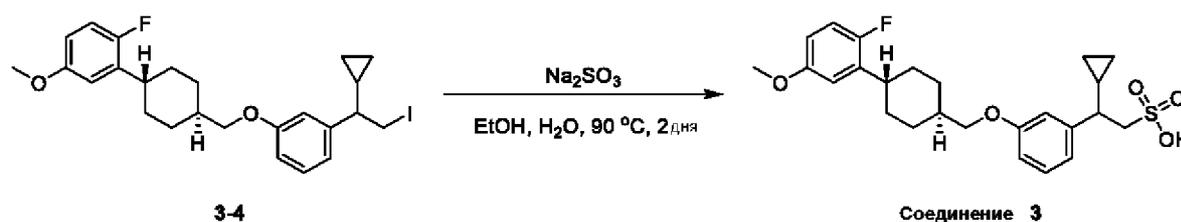
промывали рассолом (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир: этилацетат=3: 1) и получали 3-3 (0,39 г, 0,82 моля, 82% выход) в виде бесцветного масла.

[00351] Стадия 4: 2-((транс)-4-((3-(1-циклопропил-2-йодэтил)фенокси)метил)циклогексил)-1-фтор-4-метоксибензол (3-4):



[00352] К раствору 3-3 (0,34 г, 0,71 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (5,0 мл) добавляли NaI (0,53 г, 3,6 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир: этилацетат=3: 1) и получали 3-4 (0,32 г, 88% выход) в виде бесцветного масла. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7,26-7,23 (m, 1H), 6,94 (t, $J=9,2$ Hz, 1H), 6,85-6,75 (m, 4H), 6,67 (td, $J=3,6, 8,8$ Hz, 1H), 3,83 (d, $J=6,4$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,61-3,56 (m, 1H), 3,53-3,47 (m, 1H), 2,86 (br t, $J=12,4$ Hz, 1H), 2,15-2,02 (m, 3H), 2,02-1,83 (m, 3H), 1,35-1,23 (m, 3H), 1,14-1,04 (m, 1H), 0,92-0,82 (m, 1H), 0,71 (m, 1H), 0,56-0,46 (m, 1H), 0,36 (m, 1H), 0,23-0,12 (m, 1H).

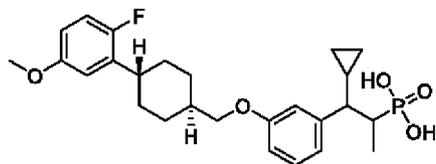
[00353] Стадия 5: 2-циклопропил-2-(3-(((транс)-4-(2-фтор-5-метоксифенил)циклогексил)метокси)фенил)этансульфоновая кислота (соединение 3):



[00354] К раствору 3-4 (0,16 г, 0,31 ммоль, 1 экв.) в H_2O (5,0 мл) и EtOH (50 мл) добавляли Na_2SO_3 (79 мг, 0,63 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 дней. Смесь концентрировали для удаления EtOH . значение pH водной фазы устанавливали равным=5-6 водным раствором HCl (1,0 M) и экстрагировали этилацетатом (20 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (15 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO_2 , этилацетат: метанол=5: 1) и получали соединение 3 (21 мг, 14% выход, 98% чистота) в виде белого твердого вещества. LCMS: $t\text{R}=1,335$ мин, (ES+) m/z (M+H) $^+$ =463,1. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7,16 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 6,92 (t, $J=8,8$

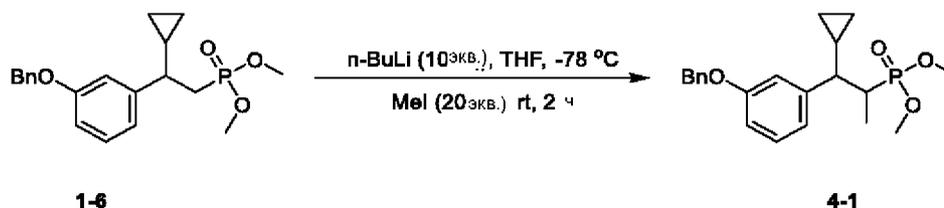
Hz, 1H), 6,87-6,76 (m, 3H), 6,76-6,67 (m, 2H), 3,83 (d, J=6,4 Hz, 2H), 3,76 (d, J=1,2 Hz, 3H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,54-2,44 (m, 1H), 2,05 (br d, J=13,6 Hz, 2H), 1,90 (br d, J=12,0 Hz, 3H), 1,58 (q, J=13,2 Hz, 2H), 1,37-1,23 (m, 4H), 1,20-1,09 (m, 1H), 0,63-0,53 (m, 1H), 0,44-0,32 (m, 2H), 0,18-0,07 (m, 1H).

Пример 10: Получение (1-циклопропил-1-(3-(((транс)-4-(2-фтор-5-метоксифенил)циклогексил)метокси)фенил)пропан-2-ил)фосфоновой кислоты (соединение 4)



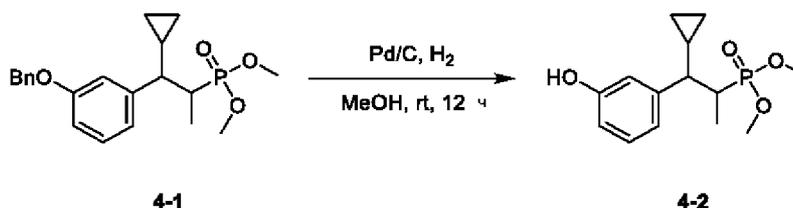
Соединение 4

[00355] Стадия 1: диметил-(1-(3-(бензилокси)фенил)-1-циклопропилпропан-2-ил)фосфонат (4-1):



[00356] К раствору 1-6 (3,5 г, 9,7 ммоль, 1 экв.) в THF (35 мл) добавляли n-BuLi (2,5 М в н-гексане, 39 мл, 10 экв.) при -78°C . Затем медленно добавляли MeI (28 г, 190 ммоль, 12 мл, 20 экв.) при такой же температуре и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора NH_4Cl (20 мл) при 0°C , разбавляли этилацетатом (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом (20 мл \times 3), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир: этилацетат=от 5:1 до 3:1) и получали 4-1 (220 мг, 5,8% выход, 95% чистота) в виде желтого масла LCMS: $t_R = 0,944$ мин, $(\text{ES}^+) m/z (\text{M}+\text{H})^+ = 375,1$.

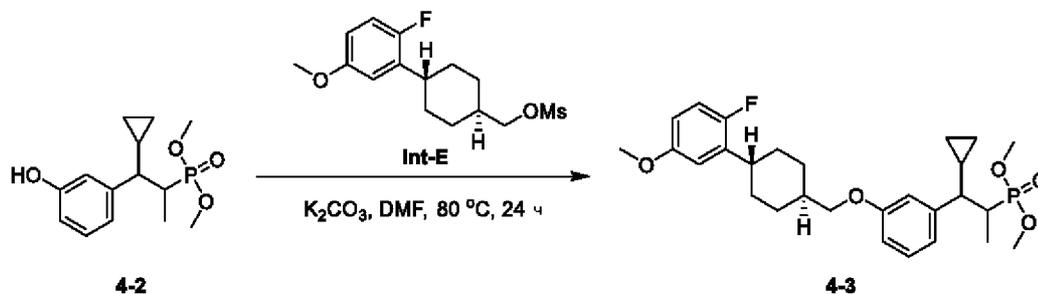
[00357] Стадия 2: диметил-(1-циклопропил-1-(3-гидроксифенил)пропан-2-ил)фосфонат (4-2):



[00358] К раствору 4-1 (0,22 г, 0,59 ммоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (0,28 г, 5%). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере H_2 (50 фунт-

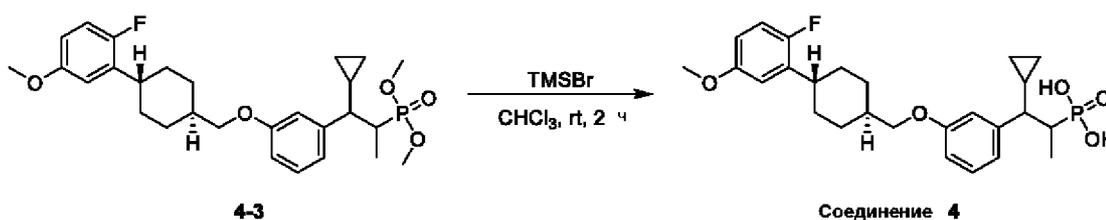
сила/дюйм²). Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат= от 3:1 до 1:1) и получали 4-2 (0,11 мг, 60% выход, 91% чистота) в виде бесцветного масла. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=285,1.

[00359] Стадия 3: диметил-(1-циклопропил-1-(3-(((транс)-4-(2-фтор-5-метоксифенил)циклогексил)метокси)фенил)пропан-2-ил)фосфонат (4-3):



[00360] К раствору 4-2 (55 мг, 0,19 ммоль, 1 экв.) и Int-E (61 мг, 0,19 ммоль, 1 экв.) в DMF (2 мл) добавляли K₂CO₃ (27 мг, 0,19 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O (5 мл) и экстрагировали с помощью EA (20 мл×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом (5 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO₂, PE: EA=1:1) и получали 4-3 (30 мг, 27% выход, 89% чистота) в виде бесцветного масла LCMS: tR= 1,076 мин, (ES⁺) m/z (M+H)⁺=505,2.

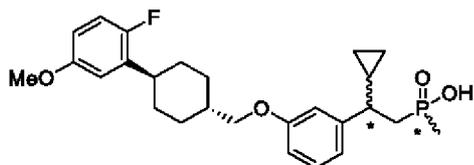
[00361] Стадия 4: (1-циклопропил-1-(3-(((транс)-4-(2-фтор-5-метоксифенил)циклогексил)метокси)фенил)пропан-2-ил)фосфоновая кислота (соединение 4):



[00362] К раствору 4-3 (30 мг, 60 мкмоль, 1 экв.) в CHCl₃ (0,5 мл) добавляли TMSBr (27 мг, 0,18 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O (5 мл) и экстрагировали с помощью DCM (20 мл×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом (5 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонок: Unisil 3-100 C18 Ultra 150×50 мм×3 мкм; подвижная фаза: А: вода (0,225% FA), В: ACN; В%: 50% - 80% градиент в течение 10 мин) и получали соединение 4 (5,5 мг, 19% выход, 98%

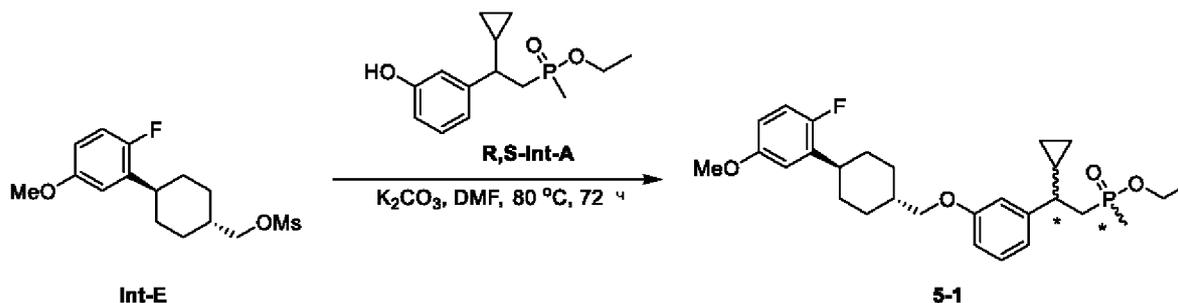
чистота) в виде почти белого твердого вещества. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=477,2. ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ=7,23-7,11 (m, 1H), 6,96-6,89 (m, 1H), 6,89-6,86 (m, 1H), 6,85-6,78 (m, 2H), 6,77-6,68 (m, 2H), 3,82 (d, J=6 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,81 (s, 1H), 2,45-2,33 (m, 1H), 2,17 (s, 1H), 2,08-1,99 (m, 1H), 2,05 (d, J=11,6 Hz, 1H), 1,91 (d, J=11,6 Hz, 2H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,68-1,50 (m, 2H), 1,36-1,19 (m, 5H), 1,05 (dd, J₁=6,8 Hz, J₂=17,2 Hz, 1H), 0,78-0,33 (m, 3H), 0,04 - -0,15 (m, 1H).

Пример 11: Получение (2-циклопропил-2-(3-(((транс)-4-(2-фтор-5-метоксифенил)циклогексил)метокси)фенил)этил)(метил)фосфиновой кислоты (соединения 5, 6, 7, 8)



Соединения : 5, 6, 7, 8
(диастереоизомеры)

[00363] Стадия 7: этил-(2-циклопропил-2-(3-(((транс)-4-(2-фтор-5-метоксифенил)циклогексил)метокси)фенил)этил)(метил)фосфинат (5-1):



* абсолютную стереохимическую конфигурацию каждого соединения не определяли

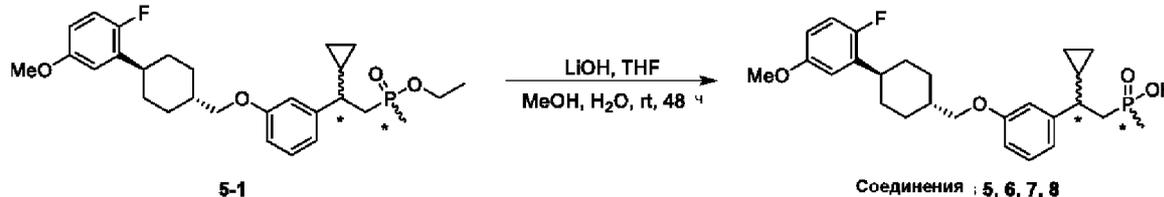
[00364] К раствору Int-E (0,33 г, 1,2 ммоль, 1 экв.) в DMF (5,0 мл) добавляли K₂CO₃ (0,34 г, 2,5 ммоль, 2 экв.) и R, S-Int-A (0,39 г, 1,2 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 72 ч. Смесь очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: Phenomenex Luna C18 250×50 мм×10 мкм; подвижная фаза: А: вода (0,1% FA), В: ACN; В%: 20%-30% градиент в течение 10 мин) и получали 5-1 (0,25 г, 41% выход) в виде белого масла. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=489,3.

[00365] 5-1 Дополнительно разделяли с помощью SFC (колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250×30 мм×5 мкм); подвижная фаза: [А: CO₂; В: 0,1% NH₄OH в EtOH]; В%: 15%) и получали 5-1 пик 1 (t_R=0,937 мин) и 5-1 пик 2 (t_R=1,009 мин), каждый в виде белого масла. 5-1 пик 1 дополнительно разделяли с помощью SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AS (250×30 мм×10 мкм); подвижная фаза: А: [CO₂; В: 0,1% NH₄OH в EtOH]; В%: 50%) и получали 5-1 пик 1-1 (t_R=1,54 мин) и 5-1 пик 1-2 (t_R=1,714 мин), каждый в виде белого масла. 5-1 пик 2 дополнительно разделяли с помощью SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AS (250×30 мм×10 мкм); подвижная фаза: А: [CO₂; В:

0,1% NH₄OH в EtOH]; В%: 50%) и получали 5-1 пик 2-1 (tR=1,865 мин) и 5-1 пик 2-2 (tR=1,707 мин), каждый в виде белого масла.

[00366] Абсолютную стереохимическую конфигурацию каждого соединения не определяли.

[00367] Стадия 8: (2-циклопропил-2-(3-(((транс)-4-(2-фтор-5-метоксифенил)циклогексил)метокси)фенил)этил)(метил)фосфиновая кислота (соединения 5, 6, 7, 8):



* абсолютную стереохимическую конфигурацию каждого соединения не определяли

[00368] К отделенному раствору каждого пика 5-1 (1 экв.) в MeOH, H₂O, THF (1:1:1) добавляли LiOH (7 экв.). Каждую смесь перемешивали при 30°C в течение 48 ч. Каждую реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Каждый остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: А: вода (0,05% гидроксида аммония об./об.), В: ACN; В%: 17%-47% градиент в течение 10 мин) и лиофилизировали и получали соединения 5, 6, 7, 8, каждое в виде белого твердого вещества.

[00369] Соединение 5 [из 5-1 пика 1-1 (tR=1,54 мин)]. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=461,2. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,23-7,15 (m, 1H), 6,93 (t, J=9,6 Hz, 1H), 6,88-6,83 (m, 2H), 6,82-6,78 (m, 1H), 6,77 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,74-6,67 (m, 1H), 3,84 (d, J=6,0 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,90-2,76 (m, 1H), 2,25-2,11 (m, 3H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,96-1,82 (m, 3H), 1,66-1,51 (m, 2H), 1,39-1,23 (m, 2H), 1,15-1,03 (m, 1H), 0,85 (d, J=14 Hz, 3H), 0,64-0,52 (m, 1H), 0,43-0,28 (m, 2H), 0,23-0,08 (m, 1H).

[00370] Соединение 6 [из 5-1 пика 1-2 (tR=1,714 мин)]. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=461,2. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,18 (t, J=8,0 Hz, 1H), 6,92 (t, J=9,2 Hz, 1H), 6,87-6,83 (m, 2H), 6,83-6,78 (m, 1H), 6,77-6,67 (m, 2H), 3,84 (d, J=6,0 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,90-2,75 (m, 1H), 2,26-2,16 (m, 1H), 2,15-2,09 (m, 1H), 2,09-2,00 (m, 3H), 1,95-1,84 (m, 3H), 1,67-1,49 (m, 2H), 1,38-1,22 (m, 2H), 1,14-1,00 (m, 1H), 0,76 (d, J=13,6 Hz, 3H), 0,61-0,48 (m, 1H), 0,41-0,29 (m, 2H), 0,21-0,09 (m, 1H).

[00371] Соединение 7 [из 5-1 пика 2-2 (tR=1,707 мин)]. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=461,2. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ=7,20 (t, J=8,0 Hz, 1H), 6,96-6,89 (m, 1H), 6,88-6,83 (m, 2H), 6,83-6,73 (m, 2H), 6,73-6,66 (m, 1H), 3,84 (d, J=6,0 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,83 (t, J=12 Hz, 1H), 2,29-2,11 (m, 3H), 2,05 (d, J=12,8 Hz, 2H), 1,91 (m, 3H), 1,67-1,48 (m, 2H), 1,39-1,20 (m, 2H), 1,17-1,02 (m, 1H), 0,87 (d, J=14,0 Hz, 3H), 0,64-0,51 (m, 1H), 0,44-0,25 (m, 2H), 0,23-0,07 (m, 1H).

[00372] Соединение 8 [из 5-1 пика 2-1 (tR=1,865 мин)]. LCMS: (ES⁺) m/z

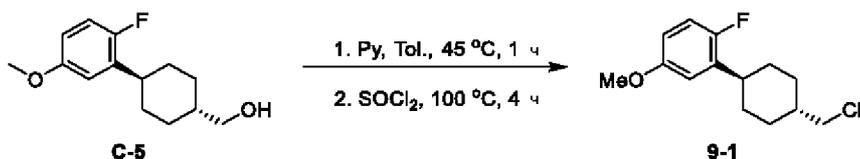
$(M+H)^+=461,2$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) $\delta=7,20$ (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,96-6,89 (m, 1H), 6,88-6,83 (m, 2H), 6,83-6,73 (m, 2H), 6,73-6,66 (m, 1H), 3,84 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,83 (t, $J=12$ Hz, 1H), 2,29-2,11 (m, 3H), 2,05 (d, $J=2,4, 12,0$ Hz, 2H), 1,91 m, 3H), 1,67-1,48 (m, 2H), 1,39-1,20 (m, 2H), 1,17-1,02 (m, 1H), 0,87 (d, $J=14,0$ Hz, 3H), 0,64-0,51 (m, 1H), 0,44-0,25 (m, 2H), 0,23-0,07 (m, 1H).

[00373] Абсолютную стереохимическую конфигурацию каждого соединения не определяли.

Пример 12: ((S)-2-циклопропил-2-(2-(((транс)-4-(2-фтор-5-метоксифенил)циклогексил)метокси)пиридин-4-ил)этил)(метил)фосфиновая кислота (соединение 9)

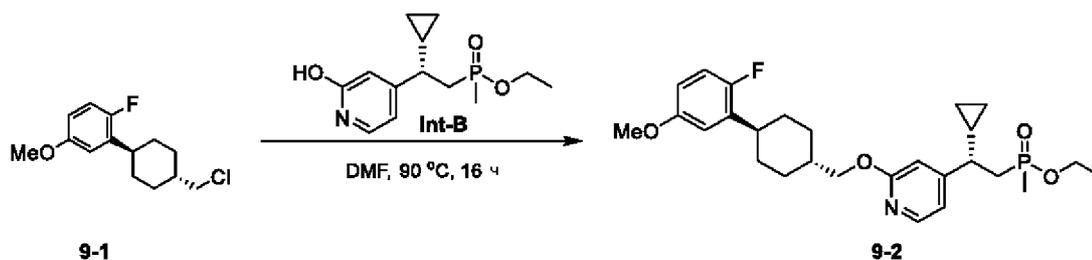


[00374] Стадия 1: 2-(((транс)-4-(хлорметил)циклогексил)-1-фтор-4-метоксибензол (9-1):



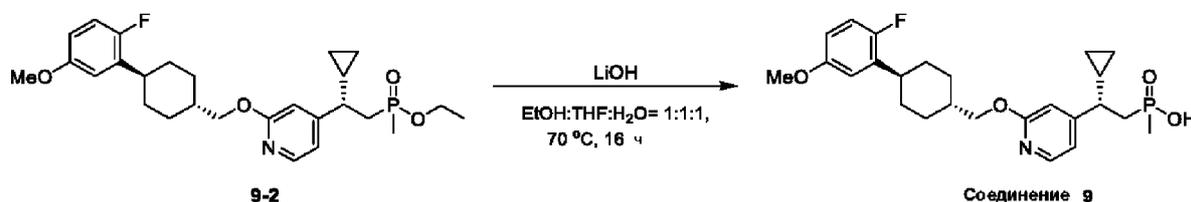
[00375] К раствору C-5 (6,5 г, 27 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (90 мл) добавляли пиридин (0,92 г, 11 ммоль, 0,9 мл, 0,40 экв.) и смесь перемешивали при 45°C в течение 1 ч. Затем $SOCl_2$ (4,9 г, 41 ммоль, 3,0 мл, 1,5 экв.) добавляли при 45°C. Смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (40 мл×2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир этилацетат=от 10: 1 до 5: 1) и получали 9-1 (6,6 г, 25 ммоль, 95% выход) в виде желтого масла. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3-d$) δ 6,92 (t, $J=9,6$ Hz, 1H), 6,74 (dd, $J=3,2, 6,0$ Hz, 1H), 6,66 (td, $J=3,6, 8,8$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,44 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 2,87-2,73 (m, 1H), 2,06-1,89 (m, 4H), 1,73 (dtd, $J=2,8, 6,0, 12,0$ Hz, 1H), 1,57-1,43 (m, 2H), 1,29-1,15 (m, 2H).

[00376] Стадия 2: этил-((S)-2-циклопропил-2-(2-(((транс)-4-(2-фтор-5-метоксифенил)циклогексил)метокси)пиридин-4-ил)этил)(метил)фосфинат (9-2):



[00377] К раствору Int-B (0,20 г, 0,74 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли 9-1 (0,20 г, 0,78 ммоль, 1,0 экв.) и K_2CO_3 (0,21 г, 1,5 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь подвергали распределению между водой (20 мл) и этилацетатом (50 мл). Органическую фазу промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , этилацетат: метанол=от 50: 1 до 5: 1) и получали 9-2 (0,10 г, 28% выход) в виде белого масла. ^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ 8,13-8,06 (m, 1H), 6,93 (t, $J=9,2$ Hz, 1H), 6,82-6,74 (m, 2H), 6,69-6,63 (m, 2H), 4,15 (d, $J=6,4$ Hz, 2H), 4,08-3,82 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,91-2,79 (m, 1H), 2,35-2,12 (m, 3H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,95 (br d, $J=11,2$ Hz, 2H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,53 (dq, $J=2,8, 12,8$ Hz, 2H), 1,37-1,13 (m, 8H), 1,12-1,00 (m, 1H), 0,70-0,60 (m, 1H), 0,53-0,35 (m, 2H), 0,25-0,15 (m, 1H).

[00378] Стадия 3: ((S)-2-циклопропил-2-(2-(((транс)-4-(2-фтор-5-метоксифенил)циклогексил)метокси)пиридин-4-ил)этил)(метил)фосфиновая кислота (соединение 9):

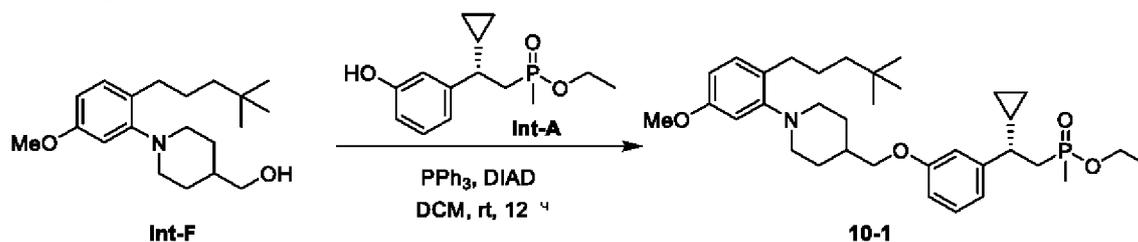


[00379] К раствору 9-2 (80 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (1 мл), THF (1 мл) и H_2O (1 мл) добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (69 мг, 1,6 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь подкисляли 1 н. водным раствором HCl до pH 3 и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 мм \times 10 мкм; подвижная фаза: [A: вода с 0,05% NH_4OH +10 мМ NH_4HCO_3 ; B: ACN]; B%: 15%-50% за 8 мин) и получали Соединение 9 (57 мг, 72% выход, 99% чистота, аммониевая соль) в виде белого твердого вещества. LCMS: (ES+) m/z $(\text{M}+\text{H})^+ = 462,1$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03-7,98 (m, 1H), 6,97-6,88 (m, 2H), 6,80 (dd, $J=3,2, 6,0$ Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,70 (td, $J=3,6, 8,8$ Hz, 1H), 4,10 (d, $J=6,4$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,83 (tt, $J=3,2, 12,1$ Hz, 1H), 2,28-2,11 (m, 3H), 2,09-1,99 (m, 2H), 1,96-1,81 (m, 3H), 1,58 (dq, $J=2,8, 12,8$ Hz, 2H), 1,30 (dq, $J=3,2, 12,8$ Hz, 2H), 1,15-1,05 (m, 1H), 1,01 (d, $J=13,6$ Hz, 3H), 0,67-0,57 (m, 1H), 0,46-0,36 (m, 2H), 0,21-0,12 (m, 1H).

Пример 13: Получение ((S)-2-циклопропил-2-(3-((1-(2-(4,4-диметилпентил)-5-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)этил)(метил)фосфиновой кислоты (соединение 10)

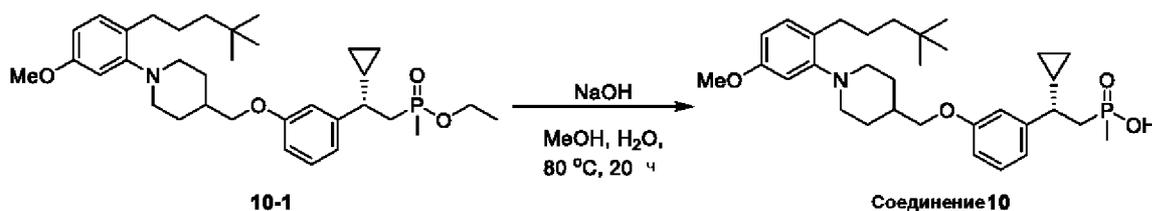


[00380] Стадия 1: этил-((S)-2-циклопропил-2-(3-((1-(2-(4,4-диметилпентил)-5-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)этил)(метил)фосфинат (10-1):



[00381] К раствору Int-F (0,1 г, 0,31 ммоль, 1 экв.) и Int-A (84 мг, 0,31 ммоль, 1 экв.) в DCM (2 мл) добавляли DIAD (82 мг, 0,41 ммоль, 79 мкл, 1,3 экв.) и PPh₃ (0,12 г, 0,47 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EA (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором (40 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (Колонка: Phenomenex Luna C18 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [A: вода (0,1% TFA), B: ACN]; B%: 60%-90%) и получали 10-1 (0,12 г, 67% выход) в виде желтого масла. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=570,4. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ част./млн 7,29 (s, 1 H) 7,21-7,26 (m, 1 H) 6,89-6,98 (m, 1 H) 6,74-6,88 (m, 4 H) 3,85-4,10 (m, 4 H) 3,83 (s, 3 H) 3,56-3,68 (m, 2 H) 3,12-3,27 (m, 2 H) 2,68-2,77 (m, 4 H) 2,29-2,42 (m, 2 H) 2,17 (br s, 2 H) 2,12 (br s, 5 H) 1,53-1,68 (m, 2 H) 1,18-1,26 (m, 3 H) 1,06 (d, J=14 Hz, 3 H) 0,89 (s, 9 H) 0,56-0,70 (m, 1 H) 0,41-0,52 (m, 1 H) 0,28-0,40 (m, 1 H) 0,15-0,25 (m, 1 H).

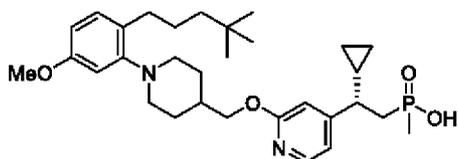
[00382] Стадия 2: ((S)-2-циклопропил-2-(3-((1-(2-(4,4-диметилпентил)-5-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)этил)(метил)фосфиновая кислота (соединение 10):



[00383] К раствору 10-1 (0,12 г, 0,21 ммоль, 1 экв.) в MeOH (1 мл) и H₂O (1 мл)

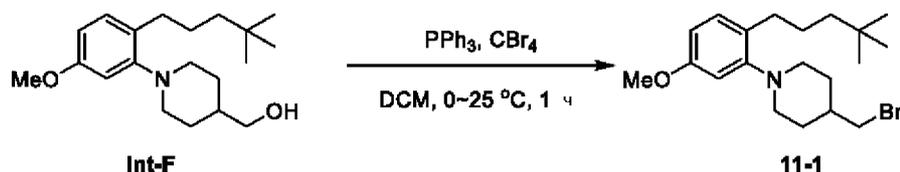
добавляли NaOH (84 мг, 2,1 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (Колонка: Waters XBridge 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [A: вода (10 mM NH₄HCO₃), B: ACN]; B%: 45%-75%) и получали соединение 10 (49 мг, 43% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=542,9 ¹H NMR (400 МГц, CD₃OD) δ част./млн 7,18 (t, J=8,00 Hz, 1 H) 7,06 (d, J=8,38 Hz, 1 H) 6,81-6,92 (m, 2 H) 6,75 (br d, J=7,25 Hz, 1 H) 6,67 (d, J=2,50 Hz, 1 H) 6,57 (dd, J=8,32, 2,56 Hz, 1 H) 3,84-4,00 (m, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,07 (br d, J=11,26 Hz, 2 H) 2,70 (br t, J=11,44 Hz, 2 H) 2,55 (t, J=7,82 Hz, 2 H) 2,15-2,28 (m, 1 H) 2,01-2,15 (m, 2 H) 1,81-2,00 (m, 3 H) 1,49-1,68 (m, 4 H) 1,27 (s, 2 H) 0,99-1,16 (m, 1 H) 0,89 (s, 9 H) 0,73 (br d, J=13,63 Hz, 3 H) 0,48-0,64 (m, 1 H) 0,34 (br s, 2 H) 0,07-0,21 (m, 1 H).

Пример 14: Получение ((S)-2-циклопропил-2-(2-((1-(2-(4,4-диметилпентил)-5-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)этил)(метил)фосфиновой кислоты (соединение 11)



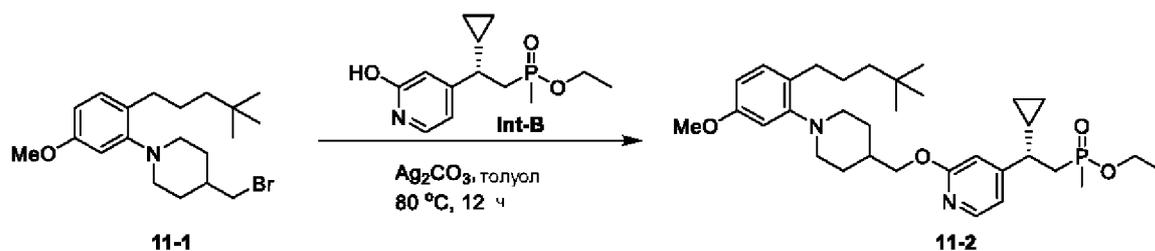
Соединения 11

[00384] Стадия 1: 4-(бромметил)-1-(2-(4,4-диметилпентил)-5-метоксифенил)пиперидин (11-1):



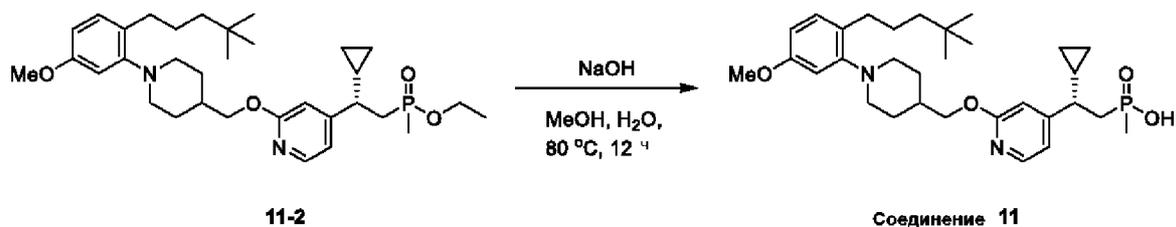
[00385] К раствору Int-F (1,2 г, 3,9 ммоль, 1 экв.) в DCM (12 мл) добавляли CBr₄ (1,8 г, 5,4 ммоль, 1,4 экв.) и PPh₃ (1,4 г, 5,4 ммоль, 1,4 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Объединенную реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=от 1/0 до 5/1) и получали 11-1 (1,7 г, 54% выход) в виде коричневого масла. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=382,2. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ (част./млн)=7,12 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,72-6,53 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,38 (d, J=6,4 Hz, 2H), 3,22-3,04 (m, 2H), 2,66 (br s, 2H), 2,54 (br t, J=7,2 Hz, 2H), 1,95 (br d, J=12,4 Hz, 2H), 1,86-1,73 (m, 1H), 1,60-1,43 (m, 4H), 1,28-1,24 (m, 2H), 0,89 (s, 9H).

[00386] Стадия 2: этил-((S)-2-циклопропил-2-(2-((1-(2-(4,4-диметилпентил)-5-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)этил)(метил)фосфинат (11-2):



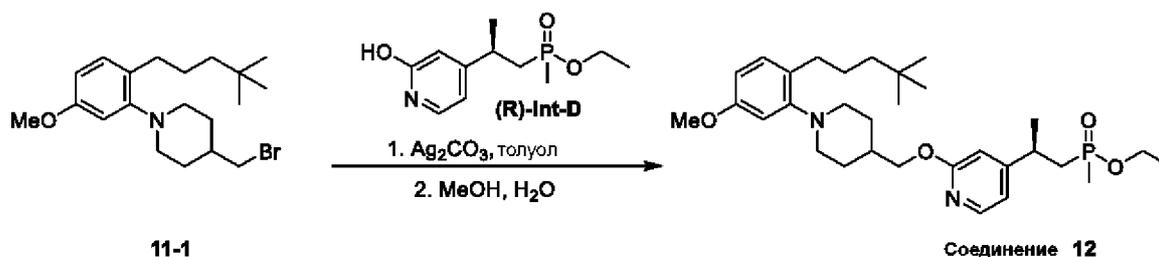
[00387] К раствору 11-1 и Int-B (0,14 г, 0,52 моля, 2 экв.) в толуоле (2 мл) добавляли Ag_2CO_3 (0,11 г, 0,39 моля, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO_2 , ЕА: $\text{MeOH}=10:1$) и получали 11-2 (39 мг, 24% выход) в виде желтого масла. LCMS: $(\text{ES}^+) m/z (\text{M}+\text{H})^+=571,4$.

[00388] Стадия 3: ((S)-2-циклопропил-2-(2-((1-(2-(4,4-диметилпентил)-5-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)этил)(метил)фосфиновая кислота (соединение 11):



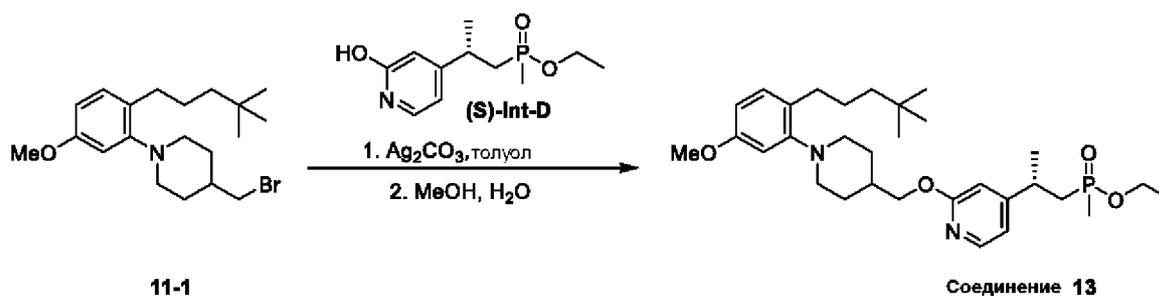
[00389] К раствору 11-2 (39 мг, 68 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (1 мл) и H_2O (1 мл) добавляли NaOH (41 мг, 1,0 ммоль, 15 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 $150 \times 25 \text{ мм} \times 10 \text{ мкм}$; подвижная фаза: [A: вода (0,1% TFA), B:xs ACN]; B%: 30%-60%) и получали соединение 11 (18 мг, 44% выход) в виде желтого масла. LCMS: $(\text{ES}^+) m/z (\text{M}+\text{H})^+=543,3$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (част./млн)=8,28 (d, $J=6 \text{ Hz}$, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (d, $J=6,4 \text{ Hz}$, 1H), 7,36 (d, $J=8,8 \text{ Hz}$, 1H), 7,21 (d, $J=1,6 \text{ Hz}$, 1H), 7,08 (dd, $J=2,4, 8,8 \text{ Hz}$, 1H), 4,70-4,56 (m, 2H), 4,18-3,91 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,80-3,64 (m, 1H), 3,16-2,97 (m, 1H), 2,84 (t, $J=7,6 \text{ Hz}$, 2H), 2,65-2,35 (m, 4H), 2,31-2,14 (m, 3H), 1,73-1,57 (m, 2H), 1,45 (d, $J=14 \text{ Hz}$, 3H), 1,39-1,31 (m, 2H), 1,26-1,20 (m, 1H), 0,91 (s, 9H), 0,80-0,69 (m, 1H), 0,55-0,44 (m, 2H), 0,36-0,26 (m, 1H).

Пример 15: Получение ((R)-2-(2-((1-(2-(4,4-диметилпентил)-5-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)пропил)(метил)фосфиновой кислоты (соединение 12)



[00390] Соединение 12 получали в соответствии с примером 14 из исходных реагентов 11-1 и (R)-Int-D. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =517,5. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ част./млн 8,27 (d, J=6,0 Hz, 1 H) 7,44-7,57 (m, 2 H) 7,39 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 7,21 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 7,11 (dd, J=8,4, 2,4 Hz, 1 H) 4,56-4,66 (m, 2 H) 3,92-4,20 (m, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 3,71 (br s, 1 H) 3,47 (br dd, J=9,6, 7,2 Hz, 1 H) 2,95-3,12 (m, 1 H) 2,83 (t, J=7,6 Hz, 2 H) 2,60-2,58 (m, 1 H) 2,14-2,38 (m, 5 H) 1,61-1,72 (m, 2 H) 1,42-1,55 (m, 6 H) 1,33-1,40 (m, 2 H) 0,93 (s, 9 H).

Пример 16: Получение ((S)-2-(2-((1-(2-(4,4-диметилпентил)-5-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метокси)пиридин-4-ил)пропил)(метил)фосфиновой кислоты (соединение 13)

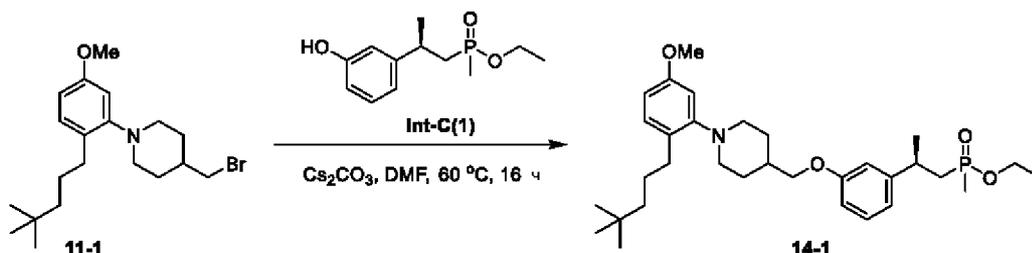


[00391] Соединение 13 получали в соответствии с примером 14 из исходных реагентов 11-1 и (S)-Int-D. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =517,5. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ част./млн 8,23 (d, J=6,0 Hz, 1 H) 7,40-7,52 (m, 2 H) 7,37 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,17 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 7,08 (dd, J=8,4, 2,4 Hz, 1 H) 4,52-4,63 (m, 2 H) 3,89-4,19 (m, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 3,59-3,74 (m, 1 H) 3,38-3,49 (m, 1 H) 2,92-3,08 (m, 1 H) 2,79 (t, J=7,6 Hz, 2 H) 2,50-2,63 (m, 1 H) 2,11-2,34 (m, 5 H) 1,59-1,69 (m, 2 H) 1,38-1,53 (m, 6 H) 1,30-1,38 (m, 2 H) 0,90 (s, 9 H).

Пример 17: ((R)-2-(3-((1-(2-(4,4-диметилпентил)-5-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)пропил)(метил)фосфиновая кислота (соединение 14)

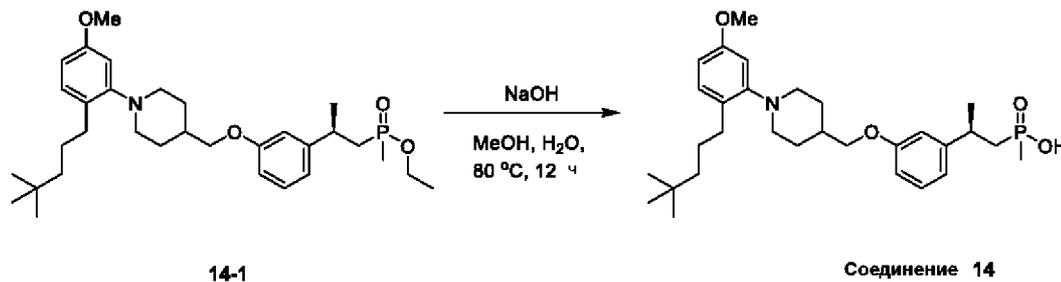


[00392] Стадия 1: этил-((R)-2-(3-((1-(2-(4,4-диметилпентил)-5-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)пропил)(метил)фосфинат (14-1):



[00393] К раствору 11-1 (0,1 г, 0,26 моля, 1 экв.) и Int-C(1) (0,13 мг, 0,52 моля, 2 экв.) в DMF (2 мл) добавляли K_2CO_3 (0,11 г, 0,78 моля, 3 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакцию останавливали путем добавления H_2O (4 мл) при 25°C и разбавляли этилацетатом (3 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором (3 мл×3), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO_2 , EA: MeOH=10:1, R_f =0,43) и получали 14-1 (55 мг, 34% выход) в виде желтого масла. LCMS: (ES^+) m/z $(M+H)^+$ =544,5.

[00394] Стадия 2: ((R)-2-(3-((1-(2-(4,4-диметилпентил)-5-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)пропил)(метил)фосфиновая кислота (соединение 14):

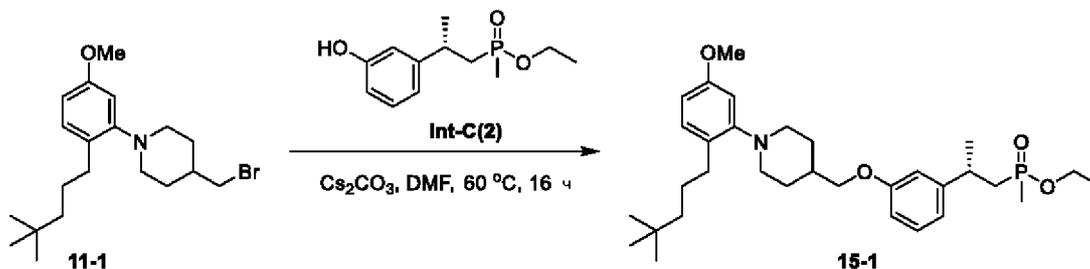


[00395] К раствору 14-1 (87 мг, 0,16 моля, 1 экв.) в MeOH (1 мл) и H_2O (1 мл) добавляли NaOH (96 мг, 2,4 ммоль, 15 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (TFA, колонка: Phenomenex Luna C18 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA)-ACN]; В%: 35%-65%, 10 мин) и получали соединение 14 (8,7 мг, 10% выход) в виде желтого масла. LCMS: tR =0,567 мин, (ES^+) m/z $(M+H)^+$ =516,7. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (част./млн)=7,37 (d, J =8,4 Hz, 1H), 7,22 (t, J =8 Hz, 1H), 7,16 (d, J =2 Hz, 1H), 7,08 (dd, J =2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,91-6,83 (m, 2H), 6,78 (dd, J =2, 8 Hz, 1H), 4,18-4,08 (m, 2H), 4,08-3,88 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,76 (t, J =8 Hz, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,20-2,01 (m, 5H), 1,71-1,54 (m, 2H), 1,41-1,29 (m, 5H), 1,11 (d, J =14 Hz, 3H), 0,90 (s, 9H).

Пример 18: Получение ((S)-2-(3-((1-(2-(4,4-диметилпентил)-5-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)пропил)(метил)фосфиновой кислоты (соединение 15)

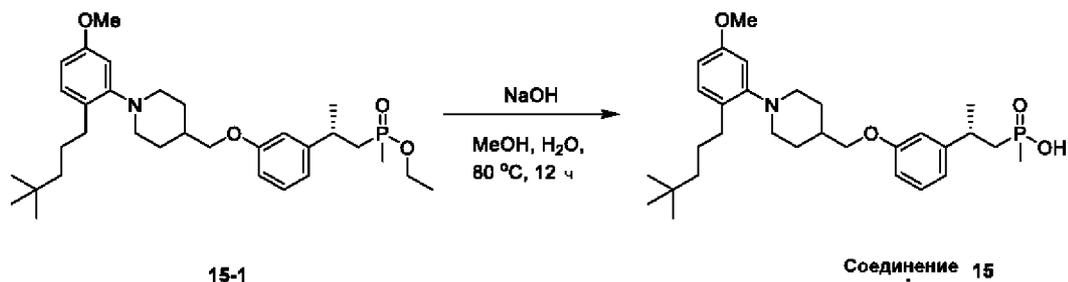


[00396] Стадия 1: этил-((S)-2-(3-((1-(2-(4,4-диметилпентил)-5-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)пропил)(метил)фосфинат (15-1):



[00397] 15-1 (25 мг, 16% выход) получали в соответствии с примером 17 из исходных реагентов 11-1 и Int-C(2). LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=544,7.

[00398] Стадия 2: ((S)-2-(3-((1-(2-(4,4-диметилпентил)-5-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)пропил)(метил)фосфиновая кислота (соединение 15):

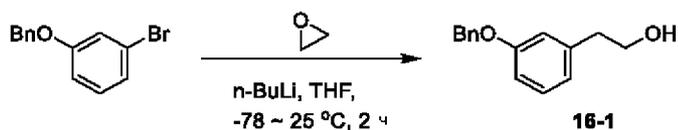


[00399] Соединение 15 (15 мг, 21% выход) получали в соответствии с примером 17 из 15-1. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =516,5. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (част./млн)=7,36 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,22 (t, J=8 Hz, 1H), 7,16 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,08 (dd, J=2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,91-6,83 (m, 2H), 6,78 (dd, J=1,6, 8 Hz, 1H), 4,18-4,07 (m, 2H), 4,06-3,90 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,03-2,90 (m, 1H), 2,77 (t, J=7,6 Hz, 2H), 2,60-2,47 (m, 1H), 2,22-2,01 (m, 5H), 1,70-1,51 (m, 2H), 1,43-1,29 (m, 5H), 1,12 (d, J=14,4 Hz, 3H), 0,90 (s, 9H).

Пример 19: Получение (1-(3-((1-(2-(4,4-диметилпентил)-5-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)пропан-2-ил)фосфоновой кислоты (соединение 16)

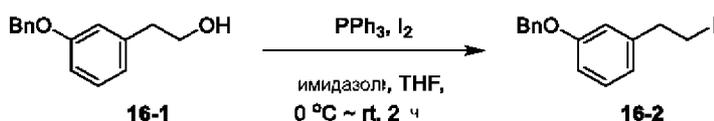


[00400] Стадия 1: 2-(3-(бензилокси)фенил)этан-1-ол (16-1):



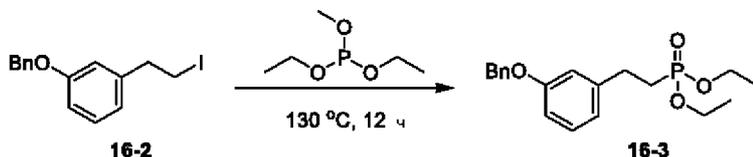
[00401] К раствору 1-(бензилокси)-3-бромбензола (25 г, 95 ммоль, 1 экв.) в THF (250 мл) по каплям добавляли n-BuLi (2,5 М в н-гексане, 42 мл, 1,1 экв.) при -78°C в атмосфере N₂, затем оксиран (13 г, 0,29 моля, 14 мл, 3 экв.). Смесь нагревали при 25°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NH₄Cl (400 мл) в бане со льдом и экстрагировали с помощью EA (150 мл×2). Объединенный органический слой концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 120 г SepaFlash® Silica Flash Column, Элюент в градиентном режиме от 0 до 20% этилацетат/петролейный эфир) и получали 16-1 (10 г, 46% выход) в виде бесцветного масла. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46-7,38 (m, 5H), 7,27-7,25 (m, 1H), 6,88-6,84 (m, 3H), 5,08 (s, 2H), 3,87 (t, J=6,8 Hz, 2H), 2,86 (t, J=6,8 Hz, 2H).

[00402] Стадия 2: 1-(бензилокси)-3-(2-йодэтил)бензол (16-2):



[00403] К раствору 16-1 (9,0 г, 39 ммоль, 1 экв.), имидазола (3,2 г, 47 ммоль, 1,2 экв.) и трифенилфосфина (12 г, 47 ммоль, 1,2 экв.) в THF (180 мл) по каплям добавляли раствор йода (12 г, 47 ммоль, 1,2 экв.) в THF (90 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=от 100/1 до 60/1) и получали 16-2 (12 г, 90% выход) в виде желтого масла.

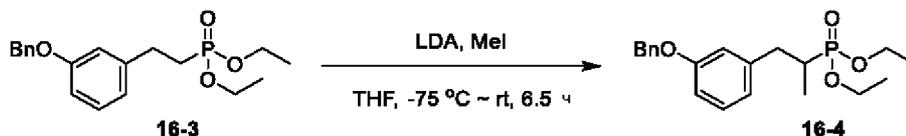
[00404] Стадия 3: диэтил-(3-(бензилокси)фенетил)фосфонат (16-3):



[00405] Смесь 16-2 (7 г, 21 ммоль, 1 экв.) и триэтилфосфита (69 г, 0,41 моля, 71 мл, 20 экв.) перемешивали при 130°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали с помощью EA (200 мл×2). Объединенный органический слой концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: Phenomenex Luna C18 250×50 мм×10 мкм; подвижная фаза: [A: вода (0,1% FA, об./об.), B: отсутствует]; B%: 40%-70% градиент в течение 30 мин) и получали 16-3 (7 г, 95% выход) в виде бесцветного масла. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =349,3. ¹H NMR (400

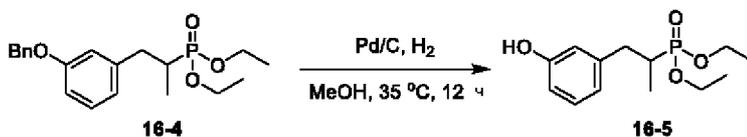
MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,27 (m, 5H), 7,25-7,14 (m, 1H), 6,76-6,72 (m, 3H), 4,98 (s, 2H), 4,07-3,99 (m, 4H), 2,85-2,78 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,25 (t, J=6,8Hz, 6H).

[00406] Стадия 4: диэтил-(1-(3-(бензилокси)фенил)пропан-2-ил)фосфонат (16-4):



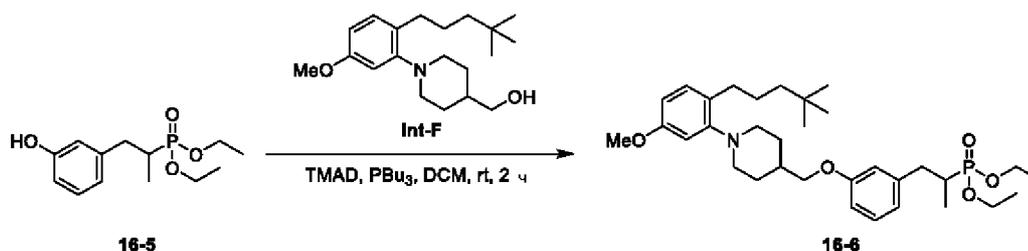
[00407] К раствору 16-3 (1,2 г, 3,4 ммоль, 1 экв.) в THF (12 мл) по каплям добавляли LDA (2 М в THF, 6,9 мл, 4 экв.) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 0,5 ч. Затем по каплям добавляли MeI (4,8 г, 34 ммоль, 10 экв.) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч и 25°C в течение 5 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH₄Cl (80 мл) при перемешивании при 0°C и экстрагировали этилацетатом (30 мл×3). Объединенный органический слой концентрировали и получали остаток, который затем очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: Phenomenex Luna C18 250×50 мм×10 мкм; подвижная фаза: [A: вода (0,1% FA, об./об.), B: отсутствует]; B%: 42%-72% градиент в течение 30 мин) и получали 16-4 (0,31 г, 23% выход) в виде коричневого масла. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =363,1.

[00408] Стадия 5: диэтил-(1-(3-гидроксифенил)пропан-2-ил)фосфонат (16-5):



[00409] К раствору 16-4 (0,77 г, 2,1 ммоль, 1 экв.) в MeOH (7 мл) добавляли 10% Pd/C (0,10 г, 0,21 ммоль, 0,1 экв.). Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H₂. Смесь перемешивали при 35°C в течение 12 ч в атмосфере H₂ (50 фунт-сила/дюйм²). Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали 16-5 (0,47 г, неочищенный) в виде бесцветного масла. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =273,0.

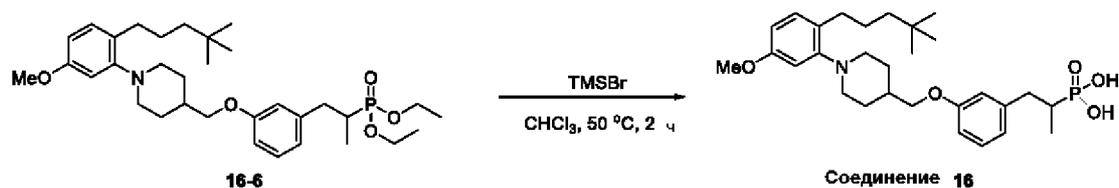
[00410] Стадия 6: диэтил-(1-(3-((1-(2-(4,4-диметилпентил)-5-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)пропан-2-ил)фосфонат (16-6):



[00411] К раствору TMAD (0,60 г, 3,5 ммоль, 2,3 экв.) в THF (14 мл) добавляли трибутилфосфан (0,76 г, 3,8 ммоль, 2,5 экв.) по каплям при 0°C и смесь перемешивали в

течение 10 мин. Затем ее добавляли к раствору 16-5 (0,41 г, 1,5 ммоль, 1 экв.) и Int-F (0,48 г, 1,5 ммоль, 1 экв.) в THF (9 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O (10 мл) и затем экстрагировали с помощью EA (40 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором (10 мл×2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при атмосферном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: Phenomenex Luna C18 250×50 мм×10 мкм; подвижная фаза: [A: вода (0,1% FA, об./об.), B: отсутствует]; B%: 30%-60% градиент в течение 20 мин) и получали 16-6 (0,60 г, 68% выход) в виде бесцветного масла. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =574,5.

[00412] Стадия 7: (1-(3-((1-(2-(4,4-диметилпентил)-5-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)пропан-2-ил)фосфоновая кислота (соединение 16):

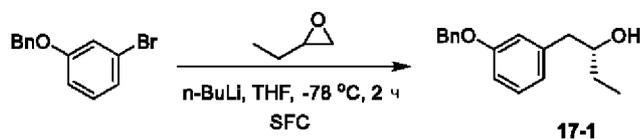


[00413] К раствору 16-6 (0,16 г, 0,28 ммоль, 1 экв.) в CHCl₃ (1,5 мл) добавляли TMSBr (0,17 г, 1,1 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [A: вода (0,1% TFA), B: ACN]; B%: 50% - 80%) и получали соединение 16 (55 мг, 31% выход) в виде белого твердого вещества. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =518,4. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,19-7,08 (m, 2H), 6,95 (dd, J=2,1, 8,6 Hz, 1H), 6,79 (br s, 1H), 6,72 (br t, J=8,2 Hz, 2H), 3,98-3,89 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,73 (br d, J=11,8 Hz, 2H), 3,49-3,44 (m, 1H), 3,22 (br t, J=10,8 Hz, 1H), 2,83 (br t, J=7,8 Hz, 2H), 2,59-2,37 (m, 3H), 2,25-2,09 (m, 4H), 1,69-1,57 (m, 2H), 1,35-1,24 (m, 3H), 1,07 (br dd, J=7,0, 18,8 Hz, 3H), 0,88 (s, 9H).

Пример 20: Получение ((R)-1-(3-((1-(2-(4,4-диметилпентил)-5-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)бутан-2-ил)(метил)фосфиновой кислоты (соединение 17)

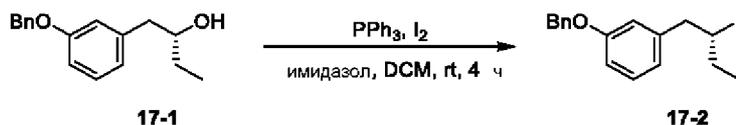


[00414] Стадия 1: (R)-1-(3-(бензилокси)фенил)бутан-2-ол (17-1):



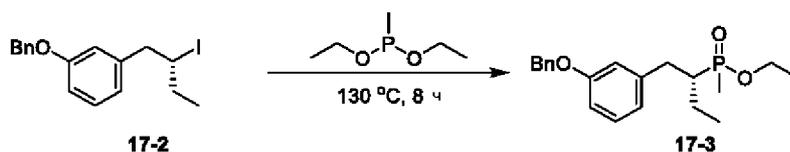
[00415] Раствор 1-бензилокси-3-бромбензола (10 г, 38 ммоль, 1 экв.) в THF (200 мл) охлаждали при -78°C и *n*-BuLi (2,5 М в *n*-гексане, 17 мл, 1,1 экв.) медленно добавляли. После перемешивания реакционной смеси в течение 0,5 ч добавляли 2-этилоксиран (4,1 г, 57 ммоль, 5,0 мл, 1,5 экв.) и $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (8,1 г, 57 ммоль, 7,0 мл, 1,5 экв.) при -78°C . Смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора NH_4Cl (100 мл) при 0°C , затем разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали с помощью EA (300 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом (500 мл \times 2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=4/1) и получали рацемический 17-1 (6,5 г, 65% выход) в виде желтого масла. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) $\delta=7,47\text{--}7,39$ (m, 2H), 7,35 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,17 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 6,89–6,76 (m, 3H), 5,05 (s, 2H), 2,69 (d, $J=6,4$ Hz, 2H), 0,95 (t, $J=7,4$ Hz, 3H). Рацемический 17-1 (6,5 г, 25 ммоль) разделяли с помощью SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD 250 мм \times 50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [A: CO_2 ; B: 0,1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в MeOH]; B%: 25% - 25%) и получали 17-1 (2,7 г, 41% выход, $t_R=1,300$ мин) в виде желтого смолообразного вещества.

[00416] Стадия 2: (R)-1-(бензилокси)-3-(2-йодбутил)бензол (17-2):



[00417] Имидазол (0,32 г, 4,7 ммоль, 1,5 экв.) и трифенилфосфин (1,2 г, 4,7 ммоль, 1,5 экв.) растворяли в DCM (5 мл), и раствор перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли I_2 (1,2 г, 4,7 ммоль, 1,5 экв.) и смесь перемешивали в течение 10 мин. По каплям добавляли раствор 17-1 (0,80 г, 3,1 ммоль, 1 экв.) в DCM (5 мл) при 0°C и смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Раствор разбавляли с помощью H_2O (100 мл) и экстрагировали с помощью EA (100 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (100 мл) и насыщенным рассолом (100 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=4:1) и получали 17-2 (1,0 г, 23% выход) в виде желтого масла.

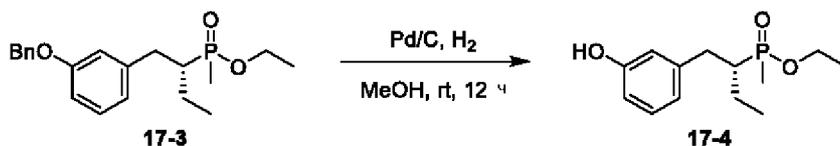
[00418] Стадия 3: этил-((R)-1-(3-(бензилокси)фенил)бутан-2-ил)(метил)фосфинат (17-3):



[00419] К раствору 17-2 (1,0 г, 2,7 ммоль, 1 экв.) добавляли диэтокси(метил)фосфан

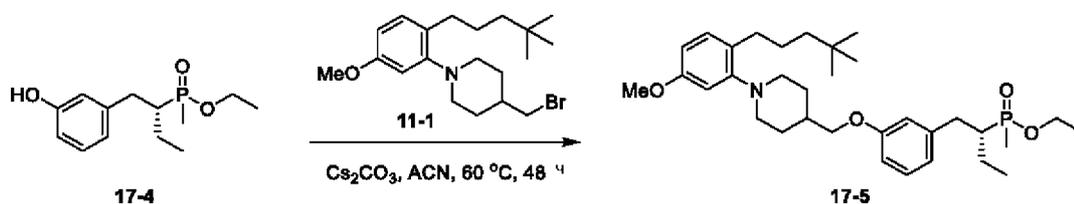
(7,4 г, 55 ммоль, 20 экв.). Смесь перемешивали при 130°C в течение 8 ч. Раствор разбавляли с помощью H₂O (20 мл) и экстрагировали с помощью EA (100 мл×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (Колонка: 120 г Flash Column Welch Ultimate XB_C18 20-40 мкм; Подвижная фаза: [A: 0,5% NH₃•H₂O in H₂O, B: отсутствует]; B%: 5-45%) и получали 17-3 (0,13 г, 14% выход). LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=347,5.

[00420] Стадия 4: этил-((R)-1-(3-гидроксифенил)бутан-2-ил)(метил)фосфинат (17-4):



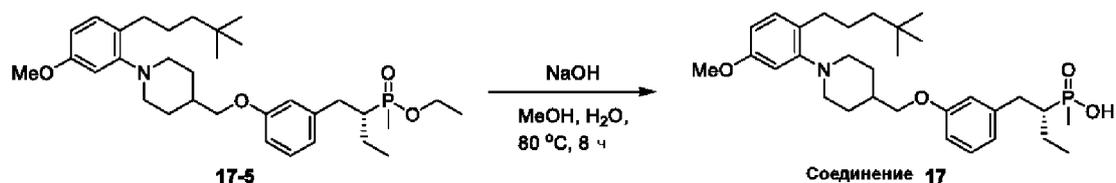
[00421] К раствору 17-3 (0,13 г, 0,4 ммоль, 1 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли 5% Pd/C (0,1 г, 30,4 ммоль, 1 экв.) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували с помощью H₂ несколько раз. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере H₂ (15 фунт-сила/дюйм²). Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 17-4 (85 мг, 75% выход) в виде желтого масла. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=257,2.

[00422] Стадия 5: этил-((R)-1-(3-((1-(2-(4,4-диметилпентил)-5-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)бутан-2-ил)(метил)фосфинат (17-5):



[00423] К раствору 17-4 (85 мг, 0,3 ммоль, 1,5 экв.) и 11-1 (85 мг, 0,2 ммоль, 1 экв.) в DMF (2 мл) добавляли K₂CO₃ (92 мг, 0,7 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 48 ч. Раствор разбавляли с помощью H₂O (10 мл) и экстрагировали с помощью EA (10 мл×2). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO₂, MeOH/EA=10/1) и получали 17-5 (100 мг, 31% выход) в виде желтого масла. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=558,5.

[00424] Стадия 6: ((R)-1-(3-((1-(2-(4,4-диметилпентил)-5-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)бутан-2-ил)(метил)фосфиновая кислота (соединение 17):

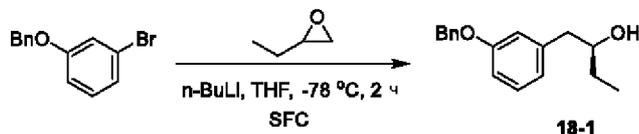


[00425] К раствору 17-5 (100 мг, 68 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (0,5 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли NaOH (29 мг, 0,7 ммоль, 10 экв.). Раствор перемешивали при 80°C в течение 8 ч. Значение pH смеси устанавливали равным 6 с помощью FA и затем концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: Phenomenex Luna C18 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [A: вода (0,1%TFA), B: ACN]; B%: 32%-62%) и получали соединение 17 (17 мг, 44% выход, 99,8% чистота) в виде белого порошкообразного вещества. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=530,3. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ=7,33 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,20 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,02 (dd, J=2,3, 8,6 Hz, 1H), 6,88-6,81 (m, 2H), 6,78 (dd, J=2,2, 8,1 Hz, 1H), 4,18-4,04 (m, 2H), 3,94 (br dd, J=7,7, 10,9 Hz, 1H), 3,89-3,79 (m, 5H), 3,57 (br t, J=11,1 Hz, 1H), 3,05 (ddd, J=4,9, 11,7, 13,8 Hz, 1H), 2,89 (br s, 1H), 2,75-2,58 (m, 3H), 2,50 (br dd, J=6,9, 12,6 Hz, 1H), 2,15-2,01 (m, 3H), 1,99-1,85 (m, 1H), 1,73-1,46 (m, 4H), 1,33 (d, J=13,6 Hz, 5H), 0,97-0,91 (m, 3H), 0,90 (s, 9H).

Пример 21: Получение ((S)-1-(3-((1-(2-(4,4-диметилпентил)-5-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)бутан-2-ил)(метил)фосфиновой кислоты (соединение 18)

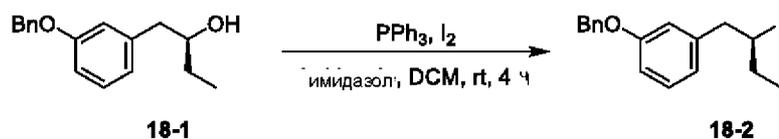


[00426] Стадия 1: (S)-1-(3-(бензилокси)фенил)бутан-2-ол (18-1):



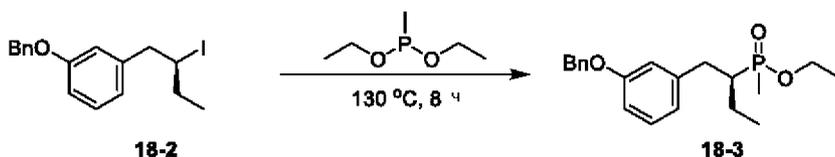
[00427] Рацемический 17-1 (6,5 г, 25 ммоль), получали из 1-бензилокси-3-бромбензола, как описано в примере 20, стадия 1, разделяли с помощью SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD 250 мм×50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [A: CO₂; B: 0,1% NH₃·H₂O в MeOH]; B%: 25%) и получали 18-1 (2,6 г, 39% выход, t_R=1,427 мин) в виде желтого смолообразного вещества.

[00428] Стадия 2: (S)-1-(бензилокси)-3-(2-йодбутил)бензол (18-2):



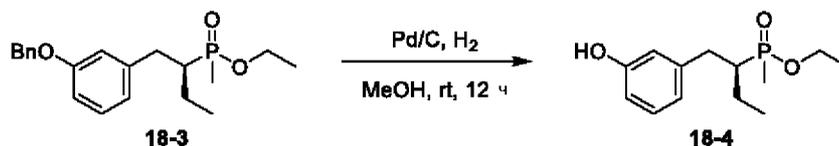
[00429] 18-2 (1,3 г, 62% выход) получали в соответствии с примером 20 из 18-1.

[00430] Стадия 3: этил-((S)-1-(3-(бензилокси)фенил)бутан-2-ил)(метил)фосфинат (18-3):



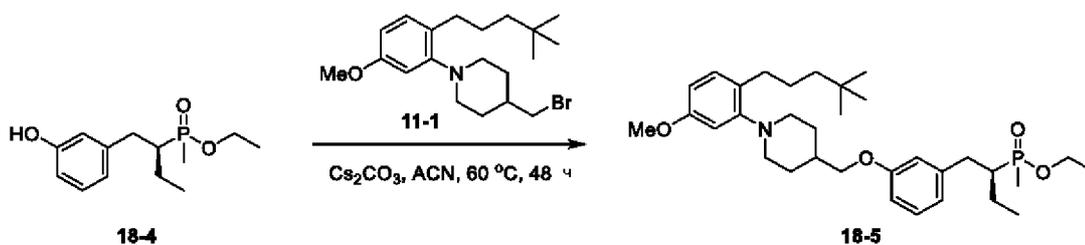
[00431] 18-3 (80 мг, 83% выход) получали в соответствии с примером 20 из 18-2.

[00432] Стадия 4: этил-((S)-1-(3-гидроксифенил)бутан-2-ил)(метил)фосфинат (18-4):



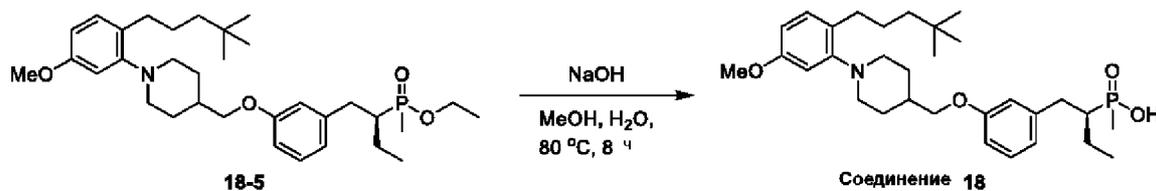
[00433] 18-4 (96 мг, 65% выход) получали в соответствии с примером 20 из 18-3.

[00434] Стадия 5: этил-((S)-1-(3-гидроксифенил)бутан-2-ил)(метил)фосфинат (18-4):



[00435] 18-5 (100 мг, 45% выход) получали в соответствии с примером 20 из 18-4.

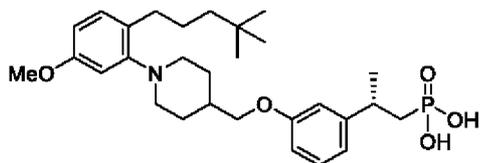
[00436] Стадия 6: ((S)-1-(3-((1-(2-(4,4-диметилпентил)-5-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)бутан-2-ил)(метил)фосфиновая кислота (соединение 18):



[00437] Соединение 18 (18 мг, 47% выход) получали в соответствии с примером 20 из 18-5. LCMS: (ES+) m/z (M+H)⁺ = 530,3. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,33 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,24-7,14 (m, 1H), 7,09 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,02 (dd, J=2,4, 8,6 Hz, 1H), 6,91-6,81 (m, 2H),

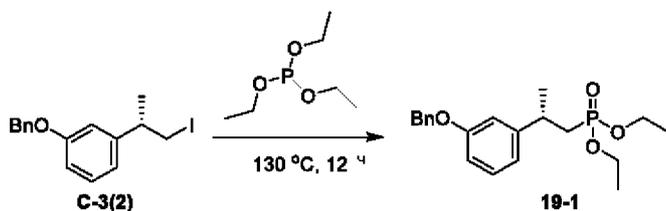
6,78 (dd, J=1,9, 8,3 Hz, 1H), 4,15-4,05 (m, 2H), 3,95 (br dd, J=7,8, 11,3 Hz, 1H), 3,84 (s, 5H), 3,58 (s, 1H), 3,12-2,99 (m, 1H), 2,97-2,81 (m, 1H), 2,70 (t, J=7,8 Hz, 2H), 2,66-2,57 (m, 1H), 2,50 (br d, J=5,6 Hz, 1H), 2,18-2,01 (m, 3H), 1,99-1,85 (m, 1H), 1,76-1,42 (m, 4H), 1,33 (d, J=13,6 Hz, 3H), 1,31-1,25 (m, 2H), 0,93 (t, J=7,4 Hz, 3H), 0,89 (s, 9H).

Пример 22: Получение (S)-2-(3-((1-(2-(4,4-диметилпентил)-5-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)пропил)фосфоновой кислоты (соединение 19)



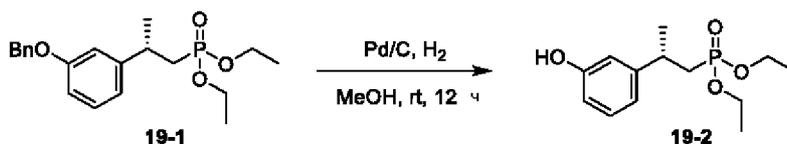
Соединение 19

[00438] Стадия 1: диэтил-(S)-2-(3-(бензилокси)фенил)пропил)фосфонат (19-1):



[00439] Смесь C-3(2) (1,0 г, 2,8 ммоль, 1 экв.), синтезированного, как описано в примере 3, и триэтилфосфита (9,4 г, 56 ммоль, 9,7 мл, 20 экв.) перемешивали при 130°C в течение 12 ч. Реакцию останавливали водой (80 мл), затем экстрагировали с помощью EA (90 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом (50 мл×2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Неочищенный продукт очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (Колонка: 120 г Flash Column Welch Ultimate XB_C18 20-40 мкм; Подвижная фаза: [A: 0,1% FA в H₂O, B: ACN]; B%: 30-60%) и получали 19-1 (0,46 г, 44,10% выход) в виде желтого масла. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ част./млн 1,14-1,32 (m, 7 H) 1,36-1,41 (m, 3 H) 1,85-2,24 (m, 2 H) 2,98-3,33 (m, 1 H) 3,81-4,09 (m, 4 H) 5,03-5,11 (m, 2 H) 6,80-6,89 (m, 3 H) 7,19-7,25 (m, 1 H) 7,30-7,36 (m, 1 H) 7,37-7,42 (m, 2 H) 7,42-7,48 (m, 2 H).

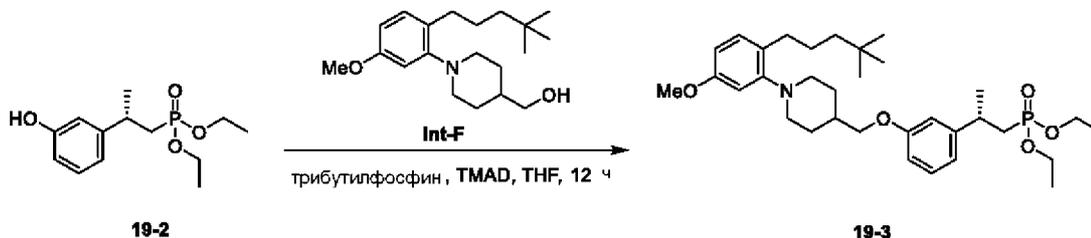
[00440] Стадия 2: диэтил-(S)-2-(3-гидроксифенил)пропил)фосфонат (19-2):



[00441] К раствору 19-1 (0,46 г, 1,28 ммоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли 10% Pd/C (50 мг) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H₂. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (50 фунт-сила/дюйм²) при

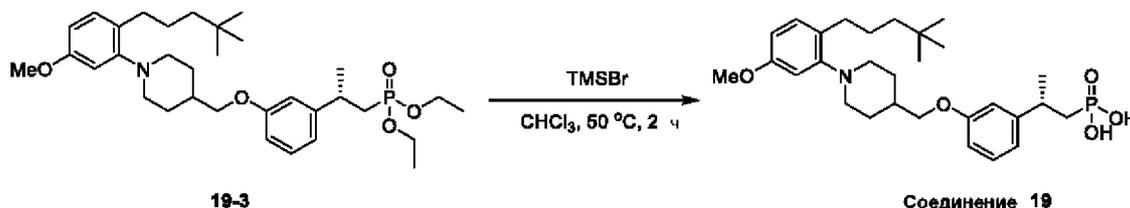
25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали 19-2 (0,30 г, неочищенный) в виде бесцветного масла. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=273,3.

[00442] Стадия 3: диэтил-(S)-(2-(3-((1-(2-(4,4-диметилпентил)-5-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)пропил)фосфонат (19-3):



[00443] К раствору TMAD (0,22 г, 1,3 ммоль, 2,3 экв.) в THF (1,5 мл) по каплям добавляли трибутилфосфин (0,28 г, 1,4 ммоль, 2,5 экв.) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и затем добавляли раствор 19-2 (0,15 г, 0,55 ммоль, 1 экв.) и Int-F (0,18 г, 0,55 ммоль, 1 экв.) в THF (3 мл) при 0°C в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 5/1) и получали 19-3 (0,13 г, 39% выход, 96% чистота) в виде желтого масла. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=574,2.

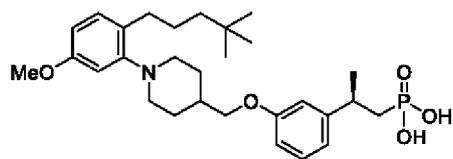
[00444] Стадия 4: (S)-(2-(3-((1-(2-(4,4-диметилпентил)-5-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)пропил)фосфоновая кислота (соединение 19):



[00445] К раствору 19-3 (0,13 г, 0,23 ммоль, 1 экв.) в CHCl₃ (1,5 мл) добавляли TMSBr (0,14 г, 0,91 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Значение pH смеси устанавливали равным 6 с помощью FA и затем очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna C18 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [A: вода (0,1% TFA), B: ACN]; B%: 35%-65%) и получали соединение 19 (61 мг, 50% выход, 96% чистота) в виде белого твердого вещества. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=518,5. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ част./млн 0,91 (s, 8 H) 1,25-1,34 (m, 2 H) 1,34-1,43 (m, 3 H) 1,76 (br s, 4 H) 1,96-2,12 (m, 5 H) 2,58-2,68 (m, 2 H) 3,00-3,26 (m, 4 H) 3,78-3,83 (m, 3 H) 3,90-3,98 (m, 2 H) 6,71-6,87 (m, 4 H) 6,88-6,97 (m, 1 H) 7,13-7,32 (m, 2 H).

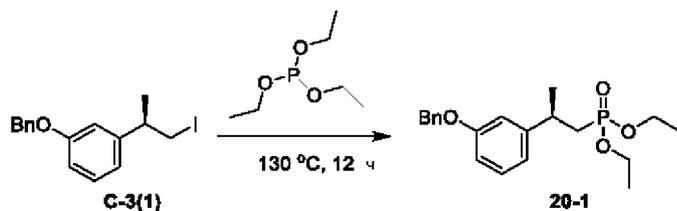
Пример 23: Получение (R)-(2-(3-((1-(2-(4,4-диметилпентил)-5-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)пропил)фосфоновой кислоты (соединение

20)



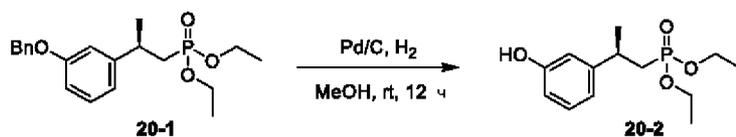
Соединение 20

[00446] Стадия 1: диэтил-(R)-(2-(3-(бензилокси)фенил)пропил)фосфонат (20-1):



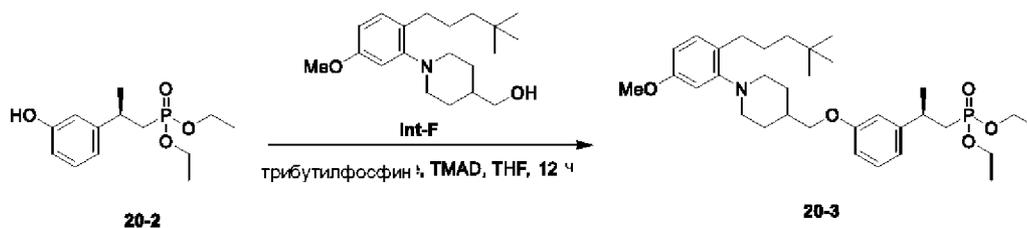
[00447] 20-1 (0,88 г, 83% выход) получали в соответствии с примером 22 из C-3(1).

[00448] Стадия 2: диэтил-(R)-(2-(3-гидроксифенил)пропил)фосфонат (20-2):



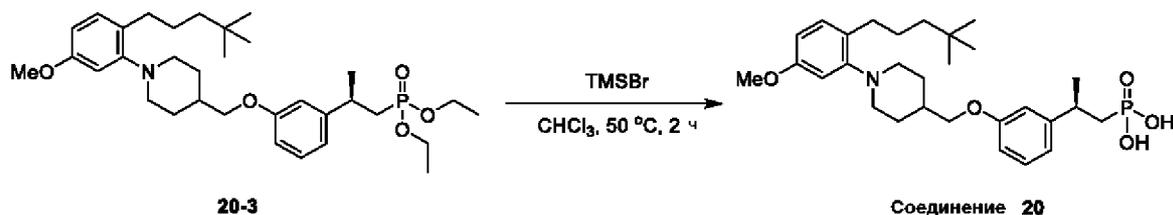
[00449] 20-2 (0,78 г, неочищенный) получали в соответствии с примером 22 из 20-1.
LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺=273,4.

[00450] Стадия 3: диэтил-(R)-(2-(3-((1-(2-(4,4-диметилпентил)-5-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)пропил)фосфонат (20-3):



[00451] 20-3 (0,20 г, 49% выход, 77% чистота) получали в соответствии с примером 22 из 20-2.

[00452] Стадия 4: (R)-(2-(3-((1-(2-(4,4-диметилпентил)-5-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)пропил)фосфоновая кислота (соединение 20):



[00453] Соединение 20 (42 мг, 23% выход, 99% чистота) получали в соответствии с примером 22 из 20-3. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =518,5. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ част./млн 0,85-0,92 (m, 9 H) 1,21-1,32 (m, 2 H) 1,37-1,42 (m, 3 H) 1,54-1,70 (m, 5 H) 1,89-2,09 (m, 6 H) 2,54-2,61 (m, 2 H) 2,77-2,89 (m, 2 H) 3,10-3,20 (m, 3 H) 3,74-3,78 (m, 3 H) 3,87-3,93 (m, 2 H) 6,61-6,66 (m, 1 H) 6,72-6,79 (m, 2 H) 6,80-6,86 (m, 2 H) 7,08-7,13 (m, 1 H) 7,16-7,23 (m, 1 H).

???II. Биологическое исследование

Пример А-1: Исследование активности In Vitro

Линии клеток, экспрессирующих GPR40/FFAR1

[00454] Клетки CHO-K1, экспрессирующие GPR40 человека, приобретали у DiscoverX (95-1005C2). Клетки HEK293, экспрессирующие FFAR1 мыши, получали с использованием FFAR1, содержащих плазмиду, приобретенных у OriGene Technologies (MR222997). Клетки трансфицировали с использованием Lipofectamine 2000 по инструкциям изготовителя и стабильную линию клеток получали из одной клетки с помощью селекции генетицином. Получали готовые для анализа замороженные клетки (ARF) и их использовали в исследовании.

Исследование накопления инозитфосфата

[00455] Исследование проводили в 384-луночных планшетах с использованием набора для анализа IP1 фирмы Cys-Bio. Клетки ARF, экспрессирующие FFAR1 (мыши и человека), размораживали, промывали и затем помещали в планшет в подходящей среде (среда на основе F12 для CHO hFFAR1 и среда на основе DMEM для HEK293 mFFAR1 - обе с добавлением 10% FBS и смеси пенициллин/стрептомицин). 20 мкл $3,5 \times 10^5$ клеток/мл помещали в лунки с покрытием из поли-D-лизина белого 384-луночного планшета. Затем клетки инкубировали в течение 16 ч при 37°C/5% CO₂. Через 16 ч среду удаляли и к клеткам добавляли 15 мкл стимулирующего буфера, содержащего исследуемые соединения. Затем планшеты инкубировали в течение 90 мин при 37°C/5% CO₂. В каждую лунку добавляли 5 мкл детектирующего буфера (готовили, как описано в наборе IP-one) и планшеты инкубировали при КТ в течение 1 ч.

[00456] RT-FRET измеряли с помощью считывающего устройства для планшетов ClarioSTAR и рассчитывали отношение интенсивностей испускания при 665 нм и 620 нм (отношение HTRF). Отношения HTRF для положительного (Max) и отрицательного (Min) контролей использовали для нормирования данных HTRF и получения значений активности в %. Значения EC₅₀ и Max активности определяли с помощью стандартной 4-параметрической аппроксимации.

[00457] Результаты для типичных соединений приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Соединение	EC ₅₀ для человека
1	C
2	D

3	D
4	D
5	A
6	B
7	A
8	B
9	A
10	A
11	A
12	A
13	C
14	B
15	A
16	D
17	C
18	C
19	C
20	D

$A \leq 50 \text{ нМ}$;

$50 \text{ нМ} < B \leq 250 \text{ нМ}$;

$250 \text{ нМ} < C \leq 1000 \text{ нМ}$;

$D > 1000 \text{ нМ}$.

Пример А-2: In Vivo уровни в плазме у мышей

[00458] Самцам мышей C57BL/6J в возрасте 10-12 недель вводили исследуемое соединение (30 мг/кг) или разбавитель с помощью перорального зонда. Животных умерщвляли диоксидом углерода через 2 ч или 5 ч после введения. Кровь брали для определения концентраций исследуемого соединения в плазме. Воздействие несвязанного вещества рассчитывали путем умножения полного взаимодействия на воздействие свободной фракции, оцененное по связыванию белка плазмы.

[00459] Связывание белка плазмы с изотоническим фосфатным буфером (PBS), содержащим 10% плазмы мышей C57 BL/6, определяли посредством равновесного диализа плазмы с добавлением исследуемого соединения (2 мкМ) относительно буфера для диализа (100 мМ фосфат натрия и 150 мМ NaCl). В конце диализа (4 ч) аликвоты плазмы и буфера обрабатывали путем осаждения белка для анализа с помощью LC-MS/MS для количественного определения исследуемого соединения.

[00460] Результаты для типичных соединений (полное воздействие в плазме и воздействие несвязанного вещества в плазме; отношение EC_{50} к воздействию

несвязанного вещества в плазме) приведены в таблице 2.

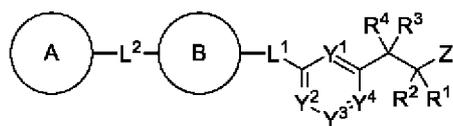
Таблица 2.

Соединение	Воздействие (нМ) (несвязанного вещества)	Время после введения (ч)	EC ₅₀ /воздействие несвязанного вещества
5	8,300 (2,5)	2	C
9	1,160 (2,3)	5	B

A=>10; B=от 5 до 10; C=от 2 до 5; D=от 1 до 2

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



Формула (I)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

Z означает $-P(=O)(H)OR^6$, $-P(=O)(R^5)OR^6$, $-P(=O)(OR^6)_2$, $-S(=O)(OR^6)$, $-SO_2OR^6$, $-C(=O)NHSO_2R^5$, $-C(=O)NHSO_2N(R^6)_2$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)_2$, $-N(R^6)C(=O)NHSO_2(R^5)$, $-N(R^6)C(=O)NHSO_2N(R^6)_2$, $-N(R^6)C(=NH)NH_2$, $-C(=O)NHNHC(=O)N(R^6)_2$, или $-B(OR^6)_2$;

R^5 означает C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})$ -фенил; где каждый алкил, циклоалкил и фенил независимо является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 фторалкил, C_1-C_6 гидроксилалкил, $-O-(C_1-C_6 \text{ фторалкил})$, C_3-C_6 циклоалкил и 3- - 6-членный гетероциклоалкил;

каждый R^6 независимо означает водород, C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})$ -фенил; где каждый алкил, циклоалкил и фенил независимо является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 фторалкил, C_1-C_6 гидроксилалкил, $-O-(C_1-C_6 \text{ фторалкил})$, C_3-C_6 циклоалкил и 3- - 6-членный гетероциклоалкил;

R^1 , R^2 и R^3 каждый независимо означает водород, галоген, $-OH$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 циклоалкил или 3- - 6-членный гетероциклоалкил; где каждый алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил независимо является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$ и C_1-C_6 алкил;

R^4 означает C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 циклоалкил или 3- - 6-членный гетероциклоалкил; где каждый алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил независимо является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$ и C_1-C_6 алкил;

Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 каждый независимо означает N, CH или $C-R^Y$;

каждый R^Y независимо означает галоген, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-NH_2$, $-NH-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 циклоалкил или 3- - 6-членный гетероциклоалкил; где каждый алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил независимо является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$ и C_1-C_6 алкил;

L^1 означает $-O-$, $-NR^7-$, $*-O-CH_2-$, $*-CH_2-O-$, $*-NR^7-CH_2-$, $*-CH_2-NR^7-$, $*-NR^7-C(O)-$, $*-C(O)-NR^7-$ или $*-C(O)-CH_2-$; где * означает связь с кольцом B;

R^7 означает водород, C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 циклоалкил;

кольцо В представляет собой циклоалкилен или гетероциклоалкилен; где циклоалкилен или гетероциклоалкилен является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3 или 4 заместителей R^B ;

кольцо А представляет собой карбоцикл или гетероцикл; где карбоцикл или гетероцикл является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей R^A ;

L^2 означает связь, C_1 - C_6 алкилен или $-(C_1$ - C_6 алкилен)- O -; где алкилен является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, $-CN$, $-OH$, C_1 - C_6 алкил и $-O$ -(C_1 - C_6 алкил);

каждый R^A независимо означает галоген, C_1 - C_{10} алкил, C_2 - C_{10} алкенил, C_2 - C_{10} алкинил, C_1 - C_{10} фторалкил, $-L^A-CN$, $-L^A-OH$, $-L^A-OR^{10}$, $-L^A-NR^{11}R^{11}$, $-L^A-C(=O)R^{10}$, $-L^A-C(=O)OR^{11}$, $-L^A-OC(=O)R^{11}$, $-L^A-C(=O)NR^{11}R^{11}$, $-L^A-NR^{11}C(=O)R^{11}$, $-L^A-NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{11}$, $-L^A-OC(=O)NR^{11}R^{11}$, $-L^A-NR^{11}C(=O)OR^{10}$, $-L^A-OC(=O)OR^{10}$, $-L^A$ -арил, $-L^A$ -гетероарил, $-L^A$ -(C_3 - C_{10} циклоалкил) или $-L^A$ -(3- - 10-членный гетероциклоалкил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, фторалкил, арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил независимо является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, $-CN$, $-OH$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 фторалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, $-O$ -(C_1 - C_6 алкил) и $-O$ -(C_1 - C_6 фторалкил);

каждый R^B независимо означает галоген, C_1 - C_{10} алкил, C_2 - C_{10} алкенил, C_2 - C_{10} алкинил, C_1 - C_{10} фторалкил, $-L^B-CN$, $-L^B-OH$, $-L^B-OR^{10}$, $-L^B-NR^{11}R^{11}$, $-L^B-C(=O)R^{10}$, $-L^B-C(=O)OR^{11}$, $-L^B-OC(=O)R^{11}$, $-L^B-C(=O)NR^{11}R^{11}$, $-L^B-NR^{11}C(=O)R^{11}$, $-L^B-NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{11}$, $-L^B-OC(=O)NR^{11}R^{11}$, $-L^B-NR^{11}C(=O)OR^{10}$, $-L^B-OC(=O)OR^{10}$, $-L^B$ -арил, $-L^B$ -гетероарил, $-L^B$ -(C_3 - C_{10} циклоалкил) или $-L^B$ -(3- - 10-членный гетероциклоалкил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, фторалкил, арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил независимо является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, $-CN$, $-OH$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 фторалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, $-O$ -(C_1 - C_6 алкил) и $-O$ -(C_1 - C_6 фторалкил);

каждый L^A и L^B независимо означает связь или C_1 - C_6 алкилен; где алкилен является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, $-CN$, $-OH$, $-O$ -(C_1 - C_6 алкил) и C_1 - C_6 алкил;

каждый R^{10} независимо означает C_1 - C_{10} алкил, C_2 - C_{10} алкенил, C_2 - C_{10} алкинил, C_3 - C_{10} циклоалкил, 3- - 10-членный гетероциклоалкил, фенил или моноциклический гетероарил; где каждый алкил, алкенил, алкинил, фенил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил независимо является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, $-CN$, $-OH$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 фторалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, $-O$ -(C_1 - C_6 алкил) и $-O$ -(C_1 - C_6 фторалкил); и

каждый R^{11} независимо означает водород, C_1 - C_{10} алкил, C_2 - C_{10} алкенил, C_2 - C_{10} алкинил, C_3 - C_{10} циклоалкил, 3- - 10-членный гетероциклоалкил, фенил или

моноциклический гетероарил; где каждый алкил, алкенил, алкинил, фенил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил независимо является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, -ОН, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ фторалкил, C₁-C₆ гидроксилалкил, -O-(C₁-C₆ алкил) и -O-(C₁-C₆ фторалкил);

или два R¹¹ у одного атома азота вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 3- - 10-членный N-гетероциклоалкил; где гетероциклоалкил является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -CN, -ОН, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ фторалкил, C₁-C₆ гидроксилалкил, -O-(C₁-C₆ алкил) и -O-(C₁-C₆ фторалкил).

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

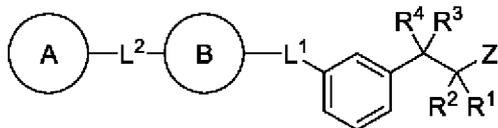
Y¹, Y², Y³ и Y⁴ каждый независимо означает N, CH или C-R^Y; и

каждый R^Y независимо означает F, Cl, Br, -CN, -ОН, -O-(C₁-C₆ алкил) или C₁-C₆ алкил.

3. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

Y¹, Y², Y³ и Y⁴ каждый независимо означает N или CH.

4. Соединение по любому из п.п. 1-3, обладающее структурой формулы (II):



Формула (II)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

5. Соединение по любому из п.п. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

R¹, R² и R³ каждый независимо означает водород, галоген или C₁-C₆ алкил; и

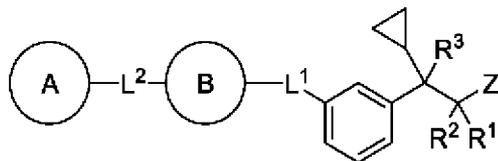
R⁴ означает C₁-C₆ алкил или C₃-C₆ циклоалкил.

6. Соединение по любому из п.п. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

R¹, R² и R³ каждый независимо означает водород, галоген или C₁-C₄ алкил; и

R⁴ означает незамещенный C₃-C₆ циклоалкил.

7. Соединение по любому из п.п. 1-6, обладающее структурой формулы (III):



Формула (III)

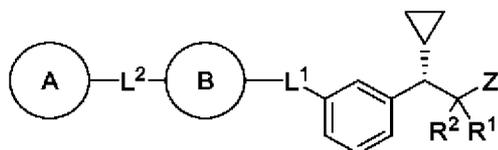
или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

R^1 , R^2 и R^3 каждый независимо означает водород, -F, -Cl или C_1 - C_4 алкил.

8. Соединение по любому из п.п. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

R^1 , R^2 и R^3 каждый независимо означает водород, -F или метил.

9. Соединение по любому из п.п. 1-8, обладающее структурой формулы (IV):



Формула (IV)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

R^1 и R^2 каждый независимо означает водород, -F или метил.

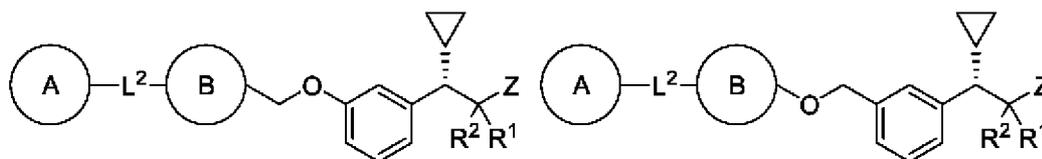
10. Соединение по любому из п.п. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

L^1 означает *-O-CH₂-, *-CH₂-O-, *-NR⁷-CH₂-, *-NR⁷-C(O)-, *-C(O)-NR⁷- или *-C(O)-CH₂-; где * означает связь с кольцом В.

11. Соединение по любому из п.п. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

L^1 означает *-O-CH₂- или *-CH₂-O-; где * означает связь с кольцом В.

12. Соединение по любому из п.п. 1-11, обладающее структурой формулы (IVa) или формулы (IVb):



Формула (IVa)

Формула (IVb)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

13. Соединение по любому из п.п. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

кольцо В представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкилен или 3- - 10-членный гетероциклоалкилен; где циклоалкилен или гетероциклоалкилен является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3 или 4 заместителей R^B ; и

кольцо А представляет собой арил, гетероарил, C_3 - C_{10} циклоалкил или 3- - 10-членный гетероциклоалкил; где арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей R^A .

14. Соединение по любому из п.п. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

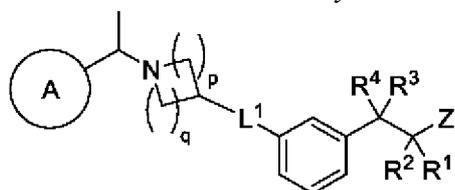
кольцо В представляет собой 3- - 6-членный гетероциклоалкилен; где гетероциклоалкилен является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3 или 4 заместителей R^B ;

каждый R^B независимо означает галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 фторалкил;

L^2 означает связь или C_1-C_6 алкилен; где алкилен является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: -ОН, C_1-C_6 алкил и -O-(C_1-C_6 алкил); и

кольцо А представляет собой арил или гетероарил; где арил или гетероарил является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 заместителей R^A .

15. Соединение по любому из п.п. 1-9, обладающее структурой формулы (V):

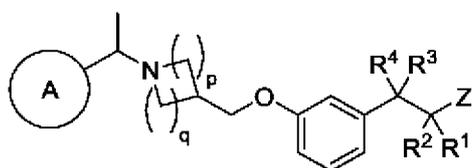


Формула (V)

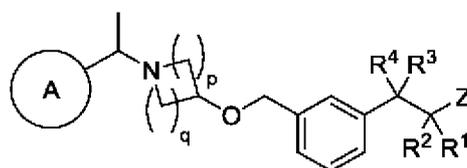
или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство; где:

p и q каждое независимо равно 1 или 2.

16. Соединение по п. 15, обладающее структурой формулы (Va) или формулы (Vb):



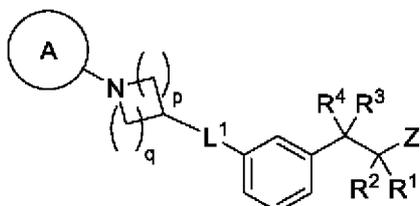
Формула (Va)



Формула (Vb)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

17. Соединение по любому из п.п. 1-9, обладающее структурой формулы (VI):

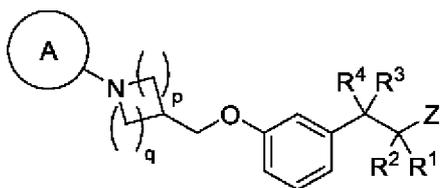


Формула (VI)

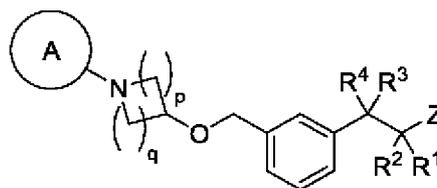
или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство; где:

p и q каждое независимо равно 1 или 2.

18. Соединение по п. 17, обладающее структурой формулы (VIa) или формулы (VIb):



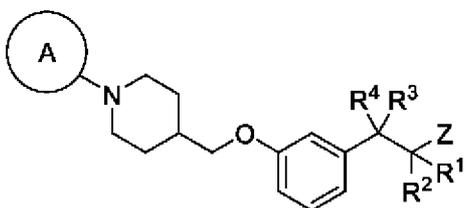
Формула (VIa)



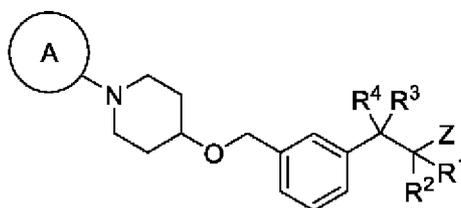
Формула (VIb)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

19. Соединение по п. 17 или п. 18, обладающее структурой формулы (VIa-i) или формулы (VIb-i):



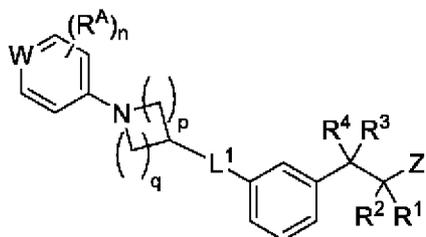
Формула (VIa-i)



Формула (VIb-i)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

20. Соединение по п. 17, обладающее структурой формулы (XV):



Формула (XV)

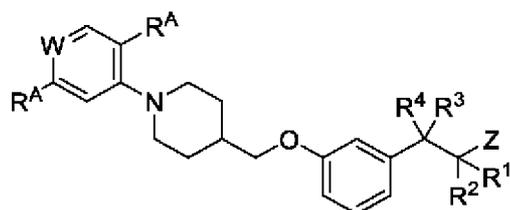
или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство; где:

W означает N, CH или CR^A;

каждый R^A независимо означает -F, -Cl, C₁-C₇ алкил, C₁-C₄ фторалкил, -OH или -OR¹⁰; и

n равно 0, 1 или 2.

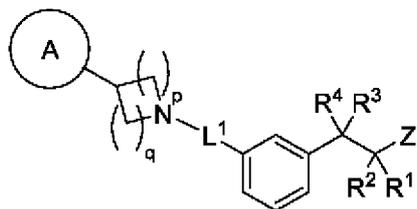
21. Соединение по п. 20, обладающее структурой формулы (XVa-i)



Формула (XVa-i)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

22. Соединение по любому из п.п. 1-9, обладающее структурой формулы (VII):

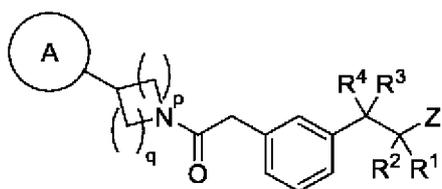


Формула (VII)

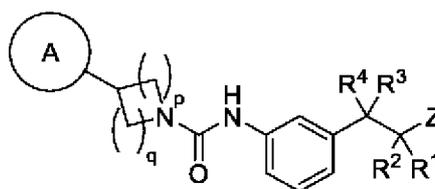
или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство; где:

p и q каждое независимо равно 1 или 2.

23. Соединение по п. 22, обладающее структурой формулы (VIIa) или формулы (VIIb):



Формула (VIIa)



Формула (VIIb)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

24. Соединение по любому из п.п. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

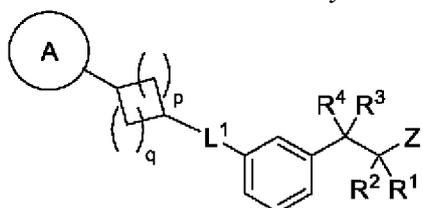
кольцо В представляет собой C_3 - C_6 циклоалкилен; где циклоалкилен является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3 или 4 заместителей R^B ;

каждый R^B независимо означает галоген, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 фторалкил;

L^2 означает связь или C_1 - C_6 алкилен; где алкилен является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: -OH, C_1 - C_6 алкил и -O-(C_1 - C_6 алкил); и

кольцо А представляет собой арил или гетероарил; где арил или гетероарил является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 заместителей R^A .

25. Соединение по любому из п.п. 1-9, обладающее структурой формулы (VIII):

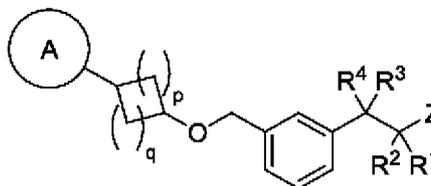
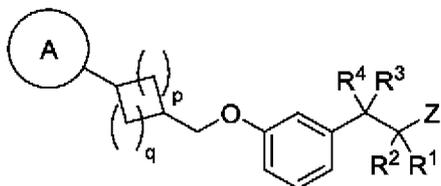


Формула (VIII)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство; где:

p и q каждое независимо равно 1 или 2.

26. Соединение по п. 25, обладающее структурой формулы (VIIIa) или формулы (VIIIb):

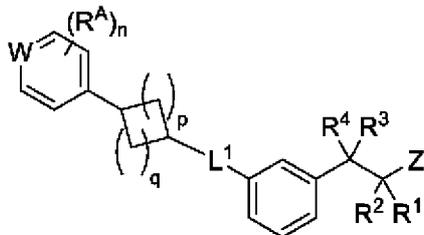


Формула (VIIIa)

Формула (VIIIb)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

27. Соединение по п. 25, обладающее структурой формулы (XIV)



Формула (XIV)

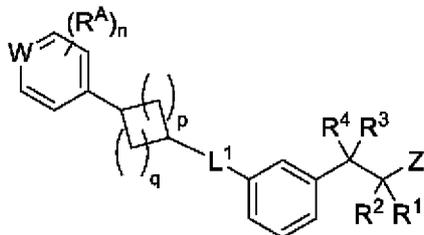
или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство; где:

W означает N, CH или CR^A ;

каждый R^A независимо означает -F, -Cl, C_1 - C_7 алкил, C_1 - C_4 фторалкил, -OH или -OR¹⁰; и

n равно 0, 1 или 2.

28. Соединение по п. 27, обладающее структурой формулы (XIVa-i)



Формула (XIVa-i)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

29. Соединение по любому из п.п. 1-28 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

Z означает $-P(=O)(H)OR^6$, $-P(=O)(R^5)OR^6$, $-P(=O)(OR^6)_2$, $-S(=O)(OR^6)$, $-SO_2OR^6$, $-C(=O)NHSO_2R^5$;

R^5 означает C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})$ -фенил; где каждый алкил, циклоалкил и фенил независимо является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 гидроксиалкил; и

каждый R^6 независимо означает водород, C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 циклоалкил, фенил или $-(C_1-C_6 \text{ алкил})$ -фенил; где каждый алкил, циклоалкил и фенил независимо является незамещенным или замещен с помощью 1, 2 или 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 гидроксиалкил.

30. Соединение по любому из п.п. 1-29 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

Z означает $-P(=O)(H)OR^6$, $-P(=O)(R^5)OR^6$, $-P(=O)(OR^6)_2$, $-S(=O)(OR^6)$, или $-SO_2OR^6$;

R^5 означает C_1-C_6 алкил; и

каждый R^6 независимо означает водород или C_1-C_6 алкил.

31. Соединение по любому из п.п. 1-30 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

Z означает $-P(=O)(H)OR^6$, $-P(=O)(R^5)OR^6$, $-P(=O)(OR^6)_2$, или $-SO_2OR^6$;

R^5 означает $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, или $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$; и

каждый R^6 независимо означает водород, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, или $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$.

32. Соединение по любому из п.п. 1-31 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

Z означает $-P(=O)(H)OH$, $-P(=O)(CH_3)OH$, $-P(=O)(CH_2CH_3)OH$, $-PO_3H_2$, $-P(=O)(OCH_3)(OH)$, $-S(=O)OH$, $-SO_2OH$, или $-C(=O)NHSO_2CH_3$.

33. Соединение по любому из п.п. 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

Z означает $-P(=O)(CH_3)OH$, или $-SO_2OH$.

34. Соединение по любому из п.п. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

Z означает $-P(=O)(CH_3)OH$.

35. Соединение по любому из п.п. 1-34 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, где:

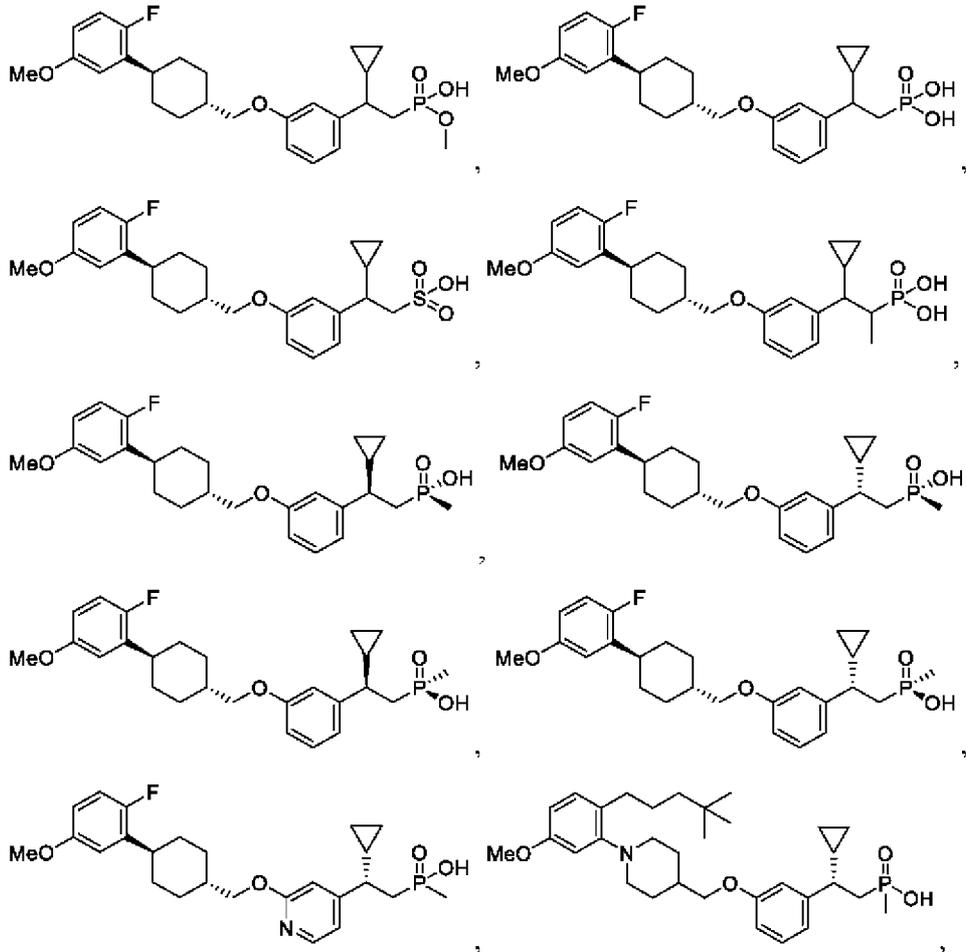
каждый R^{10} независимо означает C_1-C_6 алкил; где каждый алкил независимо является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, $-OH$, C_1-C_6 алкил и C_1-C_6 гидроксиалкил; и

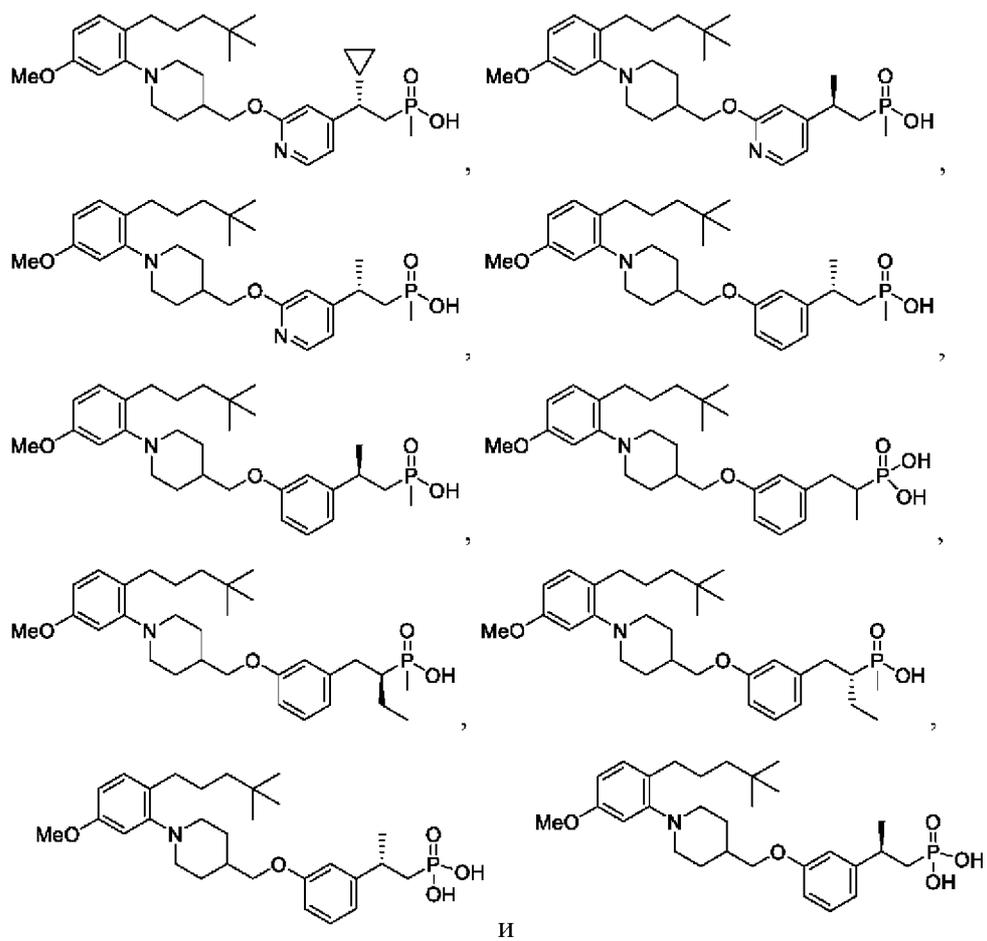
каждый R^{11} независимо означает водород, C_1-C_6 алкил или моноциклический гетероарил; где каждый алкил и гетероарил независимо является незамещенным или

замещен с помощью 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -ОН, C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ гидроксилалкил;

или два R¹¹ у одного атома азота вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 3- - 6-членный N-гетероциклоалкил; где гетероциклоалкил является незамещенным или замещен с помощью 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген, -ОН, C₁-C₆ алкил и C₁-C₆ гидроксилалкил.

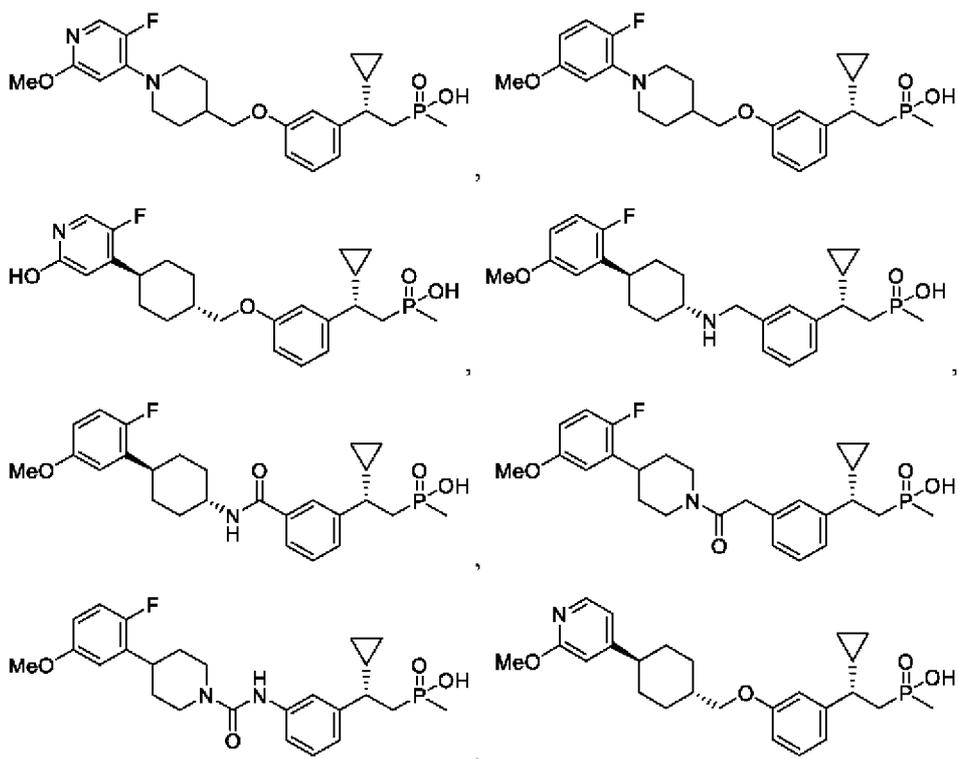
36. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, выбранное из группы, состоящей из следующих:

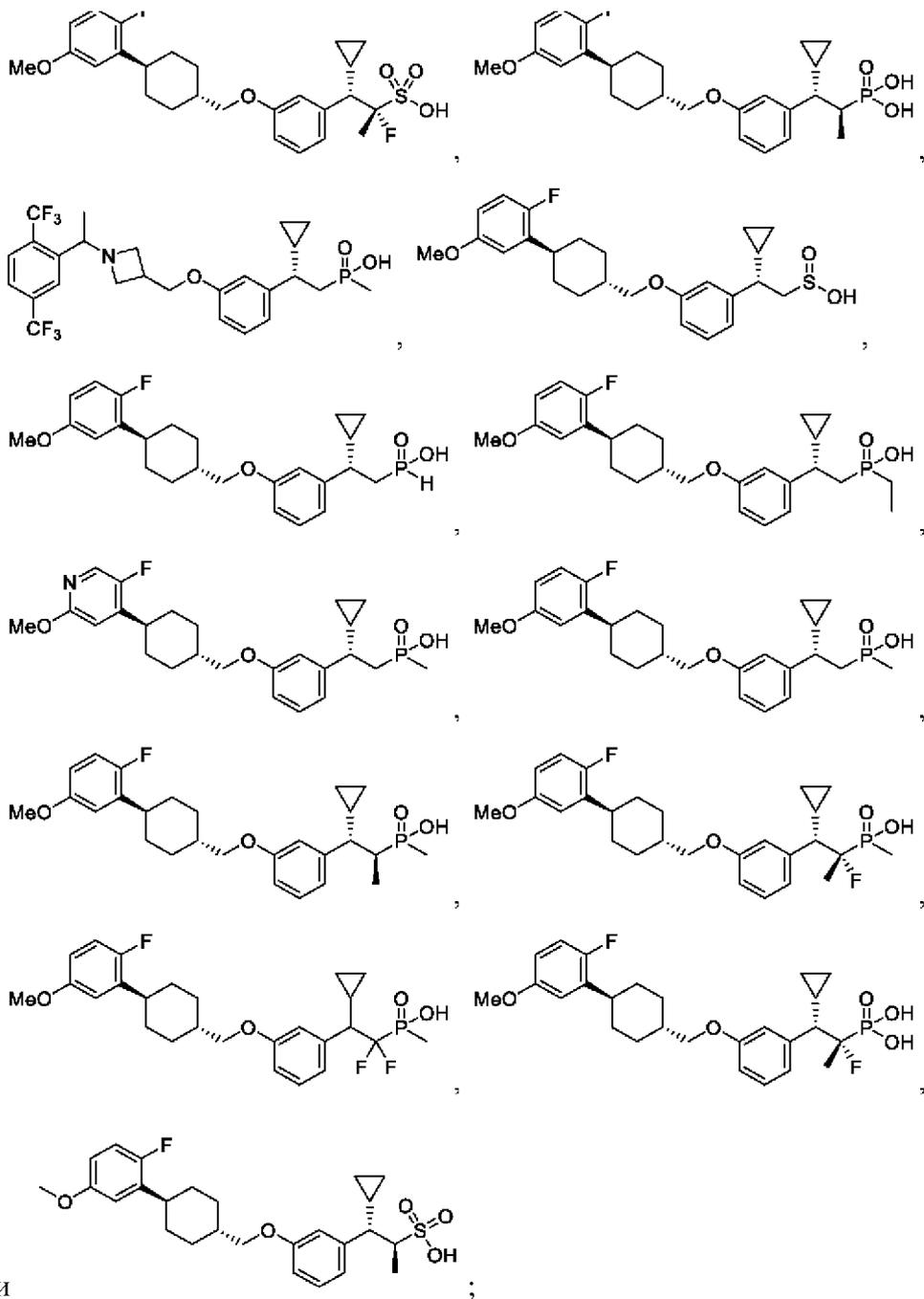




или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

37. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство, выбранное из группы, состоящей из следующих:





или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или пролекарство.

38. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-37 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер или пролекарство и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

39. Способ лечения патологического состояния или нарушения, включающего ось кишечник-мозг, у нуждающегося в нем субъекта, способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-37 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или пролекарства.

40. Способ по п. 39, где патологическое состояние или нарушение связано с активностью GPR40.

41. Способ по п. 39 или п. 40, где патологическое состояние или нарушение представляет собой метаболическое нарушение.

42. Способ по п. 41, где патологическое состояние или нарушение представляет собой диабет типа 2, гипергликемия, метаболический синдром, ожирение, гиперхолестеринемия, неалкогольный стеатогепатит или гипертензия.

43. Способ по п. 39 или п. 40, где патологическое состояние или нарушение представляет собой нарушение питания.

44. Способ по п. 43, где патологическое состояние или нарушение представляет собой синдром короткой кишки, интестинальное расстройство или интестинальная недостаточность.

45. Способ по любому из п.п. 39-44, где соединение ограничено кишечником.

46. Способ по п. 45, где соединение обладает низким системным воздействием.

47. Способ по любому из п.п. 39-46, дополнительно включающий введение субъекту одного или большего количества дополнительных терапевтических средств.

48. Способ по п. 47, где одно или большее количество дополнительных терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из следующих: агонист TGR5, агонист GPR119, антагонист SSTR5, обратный агонист SSTR5, агонист ССК1, ингибитор PDE4, ингибитор DPP-4, агонист рецептора GLP-1, ингибитор GOAT, метформин или их комбинации.

49. Способ по п. 48, где агонист TGR5, агонист GPR119, антагонист SSTR5, обратный агонист SSTR5 или агонист ССК1 ограничен кишечником.

По доверенности