

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.06.28

(21) Номер заявки
202190660

(22) Дата подачи заявки
2019.09.17

(51) Int. Cl. A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)

(54) АГОНИСТЫ ФАРНЕЗОИДНОГО X-РЕЦЕПТОРА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 62/733,004; 62/733,006; 62/881,560

(32) 2018.09.18; 2018.09.18; 2019.08.01

(33) US

(43) 2021.08.13

(86) PCT/US2019/051603

(87) WO 2020/061113 2020.03.26

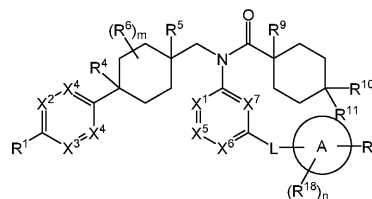
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ОРГАНОВО, ИНК. (US)

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

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

(56) WO-A1-2017049173
WO-A1-2017049177
WO-A1-2017049176
WO-A1-2018170173
WO-A1-2018170182

(57) В изобретении описаны соединения, которые представляют собой агонисты фарнезоидного X-рецептора формулы (I), фармацевтические композиции и способы применения таких соединений при лечении состояний, заболеваний или нарушений, связанных с активностью фарнезоидного X-рецептора.



Формула (I)

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

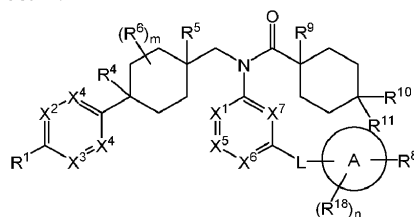
В настоящем изобретении описаны соединения, которые представляют собой агонисты фарнезоидного X-рецептора, способы получения таких соединений, фармацевтические композиции и лекарственные препараты, содержащие такие соединения, и способы применения таких соединений при лечении состояний, заболеваний или нарушений, связанных с активностью фарнезоидного X-рецептора.

Предпосылки создания настоящего изобретения

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

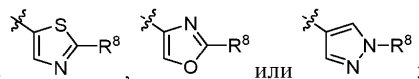
Сущность настоящего изобретения

В соответствии с одним аспектом настоящее изобретение относится к соединению формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли:



Формула (I');

где:



кольцо А представляет собой

X¹ представляет собой N;

X⁵, X⁶ и X⁷ каждый представляет собой CR⁷;

R¹ представляет собой C₁-C₄-алкокси;

X² представляет собой CR²;

R² представляет собой C₁-C₄-алкил;

X³ представляет собой CR³;

R³ представляет собой H, C₁-C₄-алкил;

каждый X⁴ представляет собой CH;

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

L отсутствует;

каждый R⁷ независимо выбран из H и галогена;

R⁸ представляет собой C₄-C₈-алкил или C₄-C₈-галогеналкил;

R⁹ представляет собой H;

R¹⁰ представляет собой -OC(=O)N(R¹²)(R¹³);

R¹¹ представляет собой H;

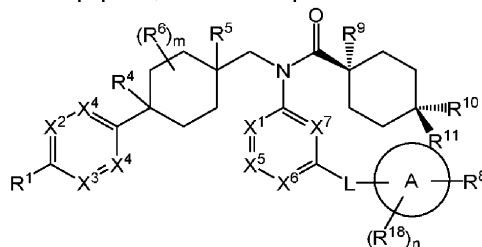
R¹² и R¹³ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, замещенное 1, 2 или 3 группами, выбранными из -OH, -N(C₁-C₄-алкил)₂, C₁-C₆-алкила, -S(=O)₂(C₁-C₄-алкил), -C₁-C₄-алкил-S(=O)₂(C₁-C₄-алкил), -C₁-C₆-алкил-OR¹⁷ и -O-C₁-C₆-алкил-OR¹⁷;

R¹⁷ представляет собой H или C₁-C₆-алкил;

m представляет собой 0; и

n представляет собой 0.

В предпочтительном варианте настоящее изобретение относится к соединению, которое характеризуется структурой формулы (Ia'), или его фармацевтически приемлемой соли:



Формула (Ia').

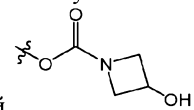
В другом предпочтительном варианте настоящее изобретение относится к указанному выше соединению или его фармацевтически приемлемой соли, в котором X^5 , X^6 и X^7 представляют собой CH .

В другом предпочтительном варианте настоящее изобретение относится к указанному выше соединению или его фармацевтически приемлемой соли, в котором, где R^8 представляет собой $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$.

В другом предпочтительном варианте настоящее изобретение относится к указанному выше соединению или его фармацевтически приемлемой соли, в котором R^{12} и R^{13} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-членное или 5-членное гетероциклоалкильное кольцо, замещенное 1 или 2 группами, выбранными из $-\text{OH}$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})_2$ и $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$.

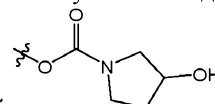
В другом предпочтительном варианте настоящее изобретение относится к указанному выше соеди-

нению или его фармацевтически приемлемой соли, в котором R^{10} представляет собой



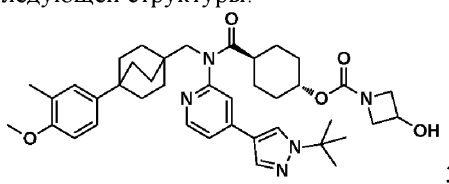
В другом предпочтительном варианте настоящее изобретение относится к указанному выше соеди-

нению или его фармацевтически приемлемой соли, в котором R^{10} представляет собой



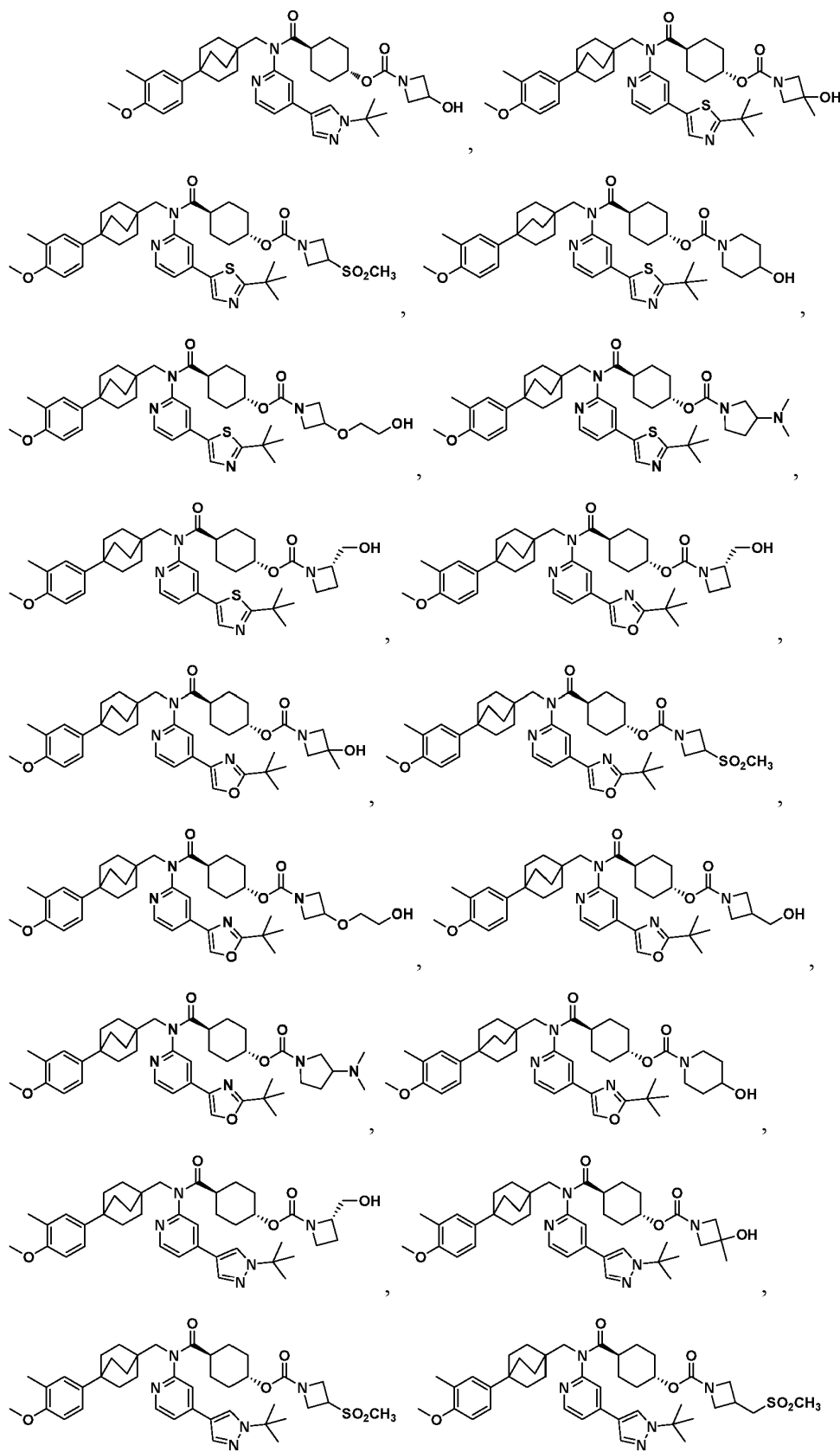
В другом предпочтительном варианте настоящее изобретение относится к указанному выше соединению или его фармацевтически приемлемой соли, в котором X^3 представляет собой CH .

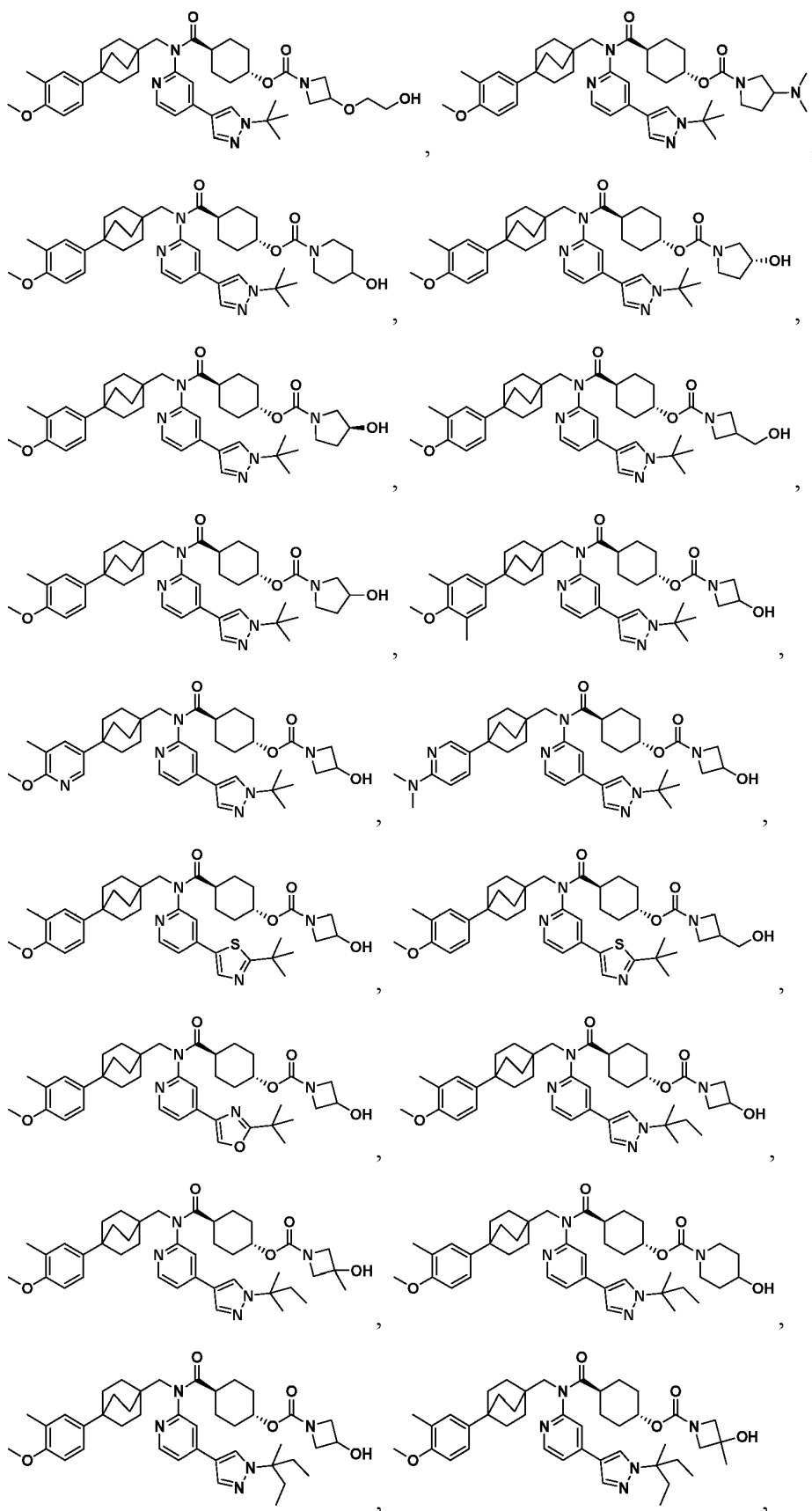
В другом предпочтительном варианте настоящее изобретение относится к соединению, которое представляет собой соединение следующей структуры:

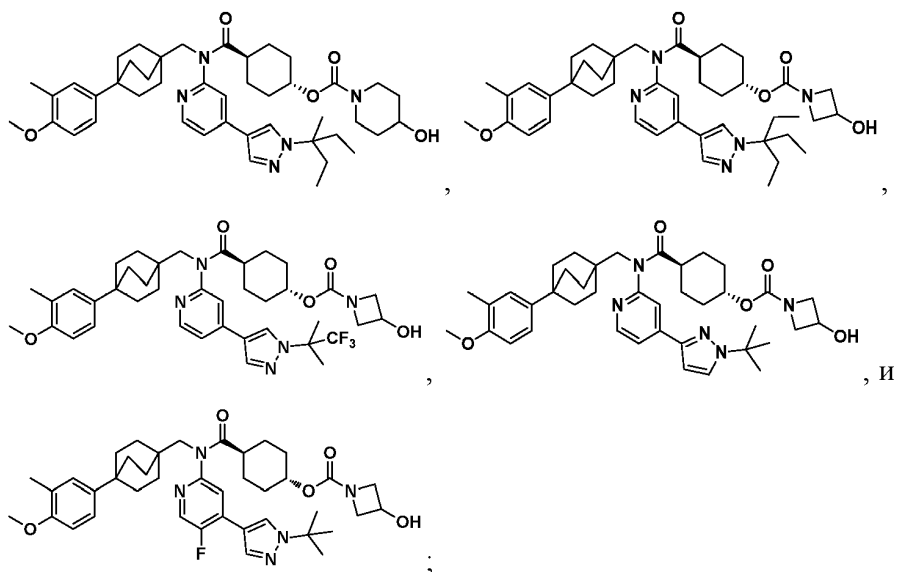


или его фармацевтически приемлемую соль.

В ещё одном другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из соединений следующей структуры:







или его фармацевтически приемлемой соли.

В ещё одном другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей указанное выше соединение или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Подробное описание настоящего изобретения

Ядерный гормональный рецептор, фарнезоидный X-рецептор (также известный как FXR или ядерный рецептор подсемейства 1, группы H, член 4 (NR1H4)) (OMIM: 603826) действует в качестве регулятора метаболизма желчных кислот. FXR представляет собой активируемый лигандом транскрипционный рецептор, экспрессируемый в различных тканях, включая надпочечники, почки, желудок, двенадцатиперстную кишку, тонкую кишку, подвздошную кишку, толстую кишку, желчный пузырь, печень, макрофаги, а также белую и бурую жировую ткань. FXR сильно экспрессируется в тканях, которые участвуют в метаболизме желчных кислот, таких как печень, кишечник и почки. Желчные кислоты действуют как эндогенные лиганды для FXR, так что кишечное и системное высвобождение желчных кислот индуцирует FXR-направленные изменения в сетях экспрессии генов. Желчные кислоты являются основным продуктом окисления холестерина и, в некоторых случаях при секреции в кишечнике, являются регуляторами абсорбции холестерина. Ограничивающая скорость стадия превращения холестерина в желчные кислоты катализируется ферментом цитохрома р450 холестерин-7-а-гидроксилазой (CYP7A1) и происходит в печени. Фермент цитохрома р450 стерол-12- α -гидроксилаза (CYP8B1) опосредует продукцию холевой кислоты и определяет относительные количества двух основных желчных кислот, холевой кислоты и хенодесоксихолевой кислоты. Активация FXR может подавлять транскрипцию CYP7A1 и CYP8B1 посредством увеличения уровня экспрессии печеночного короткого гетеродимерного партнера (SHP) (также известного как ядерный рецептор подсемейства 0, группа B, член 2, или NR0B2) и экспрессии в кишечнике фактора роста фибробластов 15 (FGF15) у мышей и фактор роста фибробластов 19 (FGF19) у человека. SHP подавляет гомолог печеночного рецептора (LRH-1) и ядерный фактор гепатоцитов 4альфа (HNF4 α), факторы транскрипции, которые регулируют экспрессию генов CYP7A1 и CYP8B1. Подавление CYP8B1 посредством FXR может быть видоспецифичным, и активация FXR в некоторых случаях может увеличивать экспрессию CYP8B1 у людей (Sanyal et al. PNAS, 2007, 104, 15665). В некоторых случаях высвобождаемый из кишечника FGF15/19 затем активирует рецептор фактора роста фибробластов 4 в печени, что приводит к активации сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), который подавляет CYP7A1 и CYP8B1.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления повышенные уровни желчных кислот связаны с резистентностью к инсулину. Например, резистентность к инсулину иногда приводит к пониженному всасыванию глюкозы из крови и увеличенной продукции глюкозы de novo в печени. В некоторых случаях было показано, что секвестрация желчных кислот в кишечнике улучшает резистентность к инсулину посредством промотирования секреции глюкагоноподобного пептида-1 (GLP1) L-клетками кишечника. GLP-1 представляет собой инкретин, происходящий из продукта транскрипции гена проглюкагона. Он высвобождается в ответ на прием пищи и контролирует аппетит и функцию желудочно-кишечного тракта, а также способствует секреции инсулина поджелудочной железой. Биологически активные формы GLP-1 включают GLP-1-(7-37) и GLP-1-(7-36)NH₂, которые возникают в результате селективного расщепления молекулы проглюкагона. В таких случаях активация FXR, приводящая к пониженной продукции желчных кислот, коррелирует со снижением резистентности к инсулину.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления активация FXR также коррелирует с секрецией панкреатического полипептида, такого как пептид YY (PYY или PYY3-36). В некоторых случаях

пептид YY представляет собой пептид гастроинтестинального гормона, который модулирует активность нейронов в гипоталамусе и стволе мозга, областях головного мозга, участвующих в обработке подкрепления. В некоторых случаях пониженный уровень PYY коррелирует с повышенным аппетитом и увеличением веса.

В некоторых случаях активация FXR косвенно приводит к снижению триглицеридов плазмы. Клиренс триглицеридов из кровотока происходит посредством липопротеинлипазы (LPL). Активность LPL усиливается посредством индукции ее активатора аполипопротеина CII, а при активации FXR происходит подавление ее ингибитора аполипопротеина CIII.

В некоторых случаях активация FXR дополнительно модулирует расход энергии, такой как дифференцировка и функция адипоцитов. Жировая ткань содержит адипоциты или жировые клетки. В некоторых случаях адипоциты далее дифференцируются в бурую жировую ткань (BAT) или белую жировую ткань (WAT). Функция BAT состоит в генерации тепла тела, в то время как WAT действует в качестве тканей, накапливающих жир.

В некоторых случаях FXR широко экспрессируется в кишечнике. В некоторых случаях было показано, что активация FXR индуцирует экспрессию и секрецию FGF19 (или FGF15 у мышей) в кишечнике. FGF19 представляет собой гормон, регулирующий синтез желчных кислот, а также влияющий на метаболизм глюкозы, липидный обмен и расход энергии. В некоторых случаях также наблюдалось, что FGF19 модулирует функцию и дифференцировку адипоцитов. Действительно, исследование показало, что введение FGF19 мышам, получавшим диету с высоким содержанием жиров, увеличивало расход энергии, модулировало дифференцировку и функцию адипоцитов, обращало прибавку веса в сторону положительной динамики и улучшало резистентность к инсулину (см. Fu et al., "Fibroblast growth factor 19 increases metabolic rate and reverses dietary and leptin-deficient diabetes." *Endocrinology* 145:2594-2603 (2004)).

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

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

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

Рецептор желчных кислот мембранного типа или M-BAR, или TGR5) представляет собой рецептор желчных кислот на клеточной поверхности. При активации желчной кислотой TGR5 индуцирует продукцию внутриклеточного cAMP, который затем запускает повышение уровня трийодтиронина посредством активации дейодиназы (DIO2) в BAT, что приводит к увеличению расхода энергии.

Следовательно, регуляция метаболических процессов, таких как синтез желчных кислот, циркуляция желчных кислот, метаболизм глюкозы, липидный обмен или чувствительность к инсулину, модулируется активацией FXR. Кроме того, нарушение регуляции метаболических процессов, таких как синтез желчных кислот, циркуляция желчных кислот, метаболизм глюкозы, липидный обмен или чувствительность к инсулину, приводит к метаболическим заболеваниям, таким как диабет или связанные с диабетом состояния или нарушения, алкогольному или неалкогольному заболеванию или состоянию печени, воспалению кишечника или нарушениям пролиферации клеток.

Раскрытые в настоящем документе в определенных вариантах осуществления соединения обладают активностью агониста FXR. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления агонисты FXR, описанные в настоящем документе, являются отличным по структуре от желчных кислот, других синтетических лигандов FXR и других природных лигандов FXR.

Метаболические нарушения.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления раскрытые соединения показывают системное воздействие. В некоторых случаях раскрытые соединения оказывают локальное воздействие в кишечнике, и ограниченное воздействие в печени или системно. Локальное воздействие раскрытых соединений в кишечнике может быть продемонстрировано посредством регуляции генов-мишеней FXR в кишечнике. Гены-мишени могут включать SHP, FGF19 (FGF15), IBABP, C3, OST α/β . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления воздействие раскрытых соединений составляет приблизительно 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 99, 99,5% или более в кишечнике. В некоторых случаях воздействие раскрытых соединений составляет приблизительно 0,5, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50% или менее в

общем кровообращении. Воздействие агонистов FXR в просвете кишечника уменьшает вероятность побочных эффектов, которые являются результатом системного действия, улучшая таким образом профиль безопасности лечения. Раскрытые соединения усиливают экспрессию генов-мишеней FXR в кишечнике. Раскрытые соединения дополнительно модулируют экспрессию генов в FXR-опосредованном пути, как например, FGF19 (FGF15), который подавляет экспрессию генов CYP7A1 и CYP8B1 в печени. В некоторых случаях раскрытые соединения усиливают экспрессию генов в FXR-опосредованном пути. В других случаях раскрытые соединения уменьшают или подавляют экспрессию генов в FXR-опосредованном пути. В некоторых случаях усиление экспрессии генов составляет приблизительно 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 500, 1000, 5000, 10000, 50000, 100000, 500000% или более в кишечнике, печени, почках или других тканях, относительно экспрессии генов в отсутствие раскрытых соединений. В некоторых случаях уменьшение экспрессии генов составляет приблизительно 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 25, 20, 15, 10, 5, 1% или менее в кишечнике, печени, почках или других тканях, относительно экспрессии генов в отсутствие раскрытых соединений.

В контексте настоящего изобретения метаболическое нарушение относится к любому нарушению, которое включает изменение нормального метаболизма углеводов, липидов, белков, нуклеиновых кислот или их комбинацию. В некоторых случаях метаболическое нарушение связано либо с дефицитом, либо с избытком в пути метаболизма, что приводит к дисбалансу метаболизма нуклеиновых кислот, белков, липидов и/или углеводов. Факторы, влияющие на метаболизм, включают без ограничения систему эндокринного (гормонального) контроля (например, инсулиновый путь, энтероэндокринные гормоны, включая GLP-1, оксинтомодулин, PYY и подобные) или систему нервной регуляции (например, GLP-1 в головном мозге). Примеры метаболических нарушений включают без ограничения диабет, резистентность к инсулину, дислипидемию, заболевание печени, состояния кишечника, связанные с воспалением, нарушения пролиферации клеток и тому подобное.

Сахарный диабет и связанные с диабетом состояния или нарушения.

В настоящем документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего сахарным диабетом или связанным с диабетом состоянием или нарушением, предусматривающие введение агониста FXR, описанного в настоящем документе. В некоторых случаях диабетом является диабет второго типа или инсулинонезависимый сахарный диабет (NIDDM). В некоторых случаях связанные с диабетом состояния или нарушения включают ожирение, нарушение переносимости глюкозы, дислипидемию и резистентность к инсулину. В некоторых случаях связанные с диабетом состояния или нарушения дополнительно включают вторичные осложнения, такие как атеросклероз, инсульт, заболевание, связанное с жировой инфильтрацией печени, слепота, заболевание жёлчного пузыря или болезнь поликистозных яичников. В некоторых случаях агонист FXR вводят для лечения диабета второго типа, ожирения, нарушения переносимости глюкозы, дислипидемии, резистентности к инсулину или вторичных осложнений, таких как атеросклероз, инсульт, заболевание, связанное с жировой инфильтрацией печени, слепота, заболевание жёлчного пузыря или болезнь поликистозных яичников.

Субъект, страдающий диабетом, (например, субъект, страдающий диабетом второго типа) дополнительно имеет индекс массы тела (BMI), равный 25 или более, 30 или более, 35 или более, 40 или более, как например, BMI, равный от 25 до 29, от 30 до 34 или от 35 до 40.

Согласно некоторым примерам агонист FXR, описанный в настоящем документе, уменьшает или предотвращает прибавку веса у субъекта. В некоторых случаях прибавкой веса является вызванная питанием прибавка веса. В других случаях прибавка веса не связана с питанием, как например, наследственное/генетическое ожирение или ожирение в результате приема лекарственного средства. Согласно некоторым примерам такие способы уменьшают или предотвращают прибавку веса у субъекта на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях прибавка веса уменьшается или предотвращается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях уменьшение или предотвращение прибавки веса приведено относительно уменьшения или предотвращения прибавки веса, наблюдаемой у субъекта, для которого не проводилось лечение агонистом FXR.

Подобным образом, в некоторых случаях агонист FXR уменьшает BMI субъекта. Согласно некоторым примерам такие способы уменьшают BMI субъекта на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30% или более, относительно субъекта, для которого не проводилось лечение агонистом FXR. В некоторых случаях субъект страдает лишним весом, но не ожирением. В других случаях субъект не страдает ни лишним весом, ни ожирением.

В некоторых случаях введение FXR приводит к уменьшению количества липидов сыворотки крови. Согласно некоторым примерам уменьшение количества липидов сыворотки крови происходит на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75% или более. В некоторых случаях уменьшение количества липидов сыворотки крови происходит на от прибли-

зительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20%, на от приблизительно 10% до приблизительно 70% или на приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях уменьшение количества липидов сыворотки крови приведено относительно количества липидов сыворотки крови, наблюдаемого у субъекта, для которого не проводилось лечение агонистом FXR.

Согласно некоторым примерам введение агониста FXR приводит к уменьшению уровня триглицеридов (например, триглицеридов печени). В некоторых случаях уменьшение уровня триглицеридов (например, триглицеридов печени) происходит на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75% или более. В некоторых случаях уменьшение уровня триглицеридов (например, триглицеридов печени) происходит на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20%, на от приблизительно 10% до приблизительно 70%, или на приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях уменьшение уровня триглицеридов (например, триглицеридов печени) приведено относительно уменьшения уровня триглицеридов (например, триглицеридов печени), наблюдаемого у субъекта, для которого не проводилось лечение агонистом FXR.

Согласно некоторым примерам введение агониста FXR приводит к увеличенной чувствительности к инсулину в отношении инсулина в печени. В некоторых случаях увеличение чувствительности к инсулину происходит на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях увеличение чувствительности к инсулину происходит на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях увеличение чувствительности к инсулину приведено относительно чувствительности, наблюдаемой у субъекта, для которого не проводилось лечение агонистом FXR.

В некоторых случаях введение агониста FXR приводит к уменьшению количества сывороточного инсулина у субъекта. Согласно некоторым примерам уменьшение сывороточного инсулина происходит на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75% или более. В некоторых случаях сывороточный инсулин уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20%, на от приблизительно 10% до приблизительно 70% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях уменьшение уровня сывороточного инсулина приведено относительно уровней, наблюдаемых у субъекта, для которого не проводилось лечение агонистом FXR.

В некоторых случаях введение агониста FXR приводит к уменьшению глюкозы в сыворотке крови субъекта. Согласно некоторым примерам уменьшение глюкозы в сыворотке крови происходит на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75% или более. В некоторых случаях глюкоза в сыворотке крови уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20%, на от приблизительно 10% до приблизительно 70% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях уменьшение уровня глюкозы в сыворотке крови приведено относительно уровней, наблюдаемых у субъекта, для которого не проводилось лечение агонистом FXR.

Согласно некоторым примерам агонист FXR, описанный в настоящем документе, увеличивает потемнение белой жировой ткани у субъекта. Согласно некоторым примерам коэффициент увеличения потемнения белой жировой ткани у субъекта составляет по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более относительно субъекта, для которого не проводилось лечение агонистом FXR.

В некоторых случаях введение агониста FXR не приводит к существенному изменению рациона питания и/или потребления жиров у субъекта. В некоторых случаях рацион питания и/или потребление жиров сокращается, как например, на менее 15%, менее 10% или менее 5%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления не происходит существенного изменения аппетита у субъекта. Согласно другим вариантам осуществления субъект сообщает о минимальном уменьшении аппетита.

В некоторых случаях введение агониста FXR приводит к увеличению уровня метаболизма у субъекта. В некоторых случаях агонист FXR увеличивает уровень метаболизма у субъекта. В некоторых случаях уровень метаболизма у субъекта увеличивается на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75% или более. В некоторых случаях уровень метаболизма увеличивается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20%, на от приблизительно 10% до приблизительно 70% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях увеличение уровня метаболизма приведено относительно уровня, наблюдаемого у

субъекта, для которого не проводилось лечение агонистом FXR.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления увеличение уровня метаболизма приводит к усиленному окислительному фосфорилированию у субъекта, что в свою очередь приводит к увеличенному расходу энергии в тканях (таких как ВАТ). В таких случаях агонист FXR способствует увеличению активности ВАТ. Согласно некоторым примерам активность ВАТ увеличивается на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75% или более. В некоторых случаях активность ВАТ увеличивается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20%, на от приблизительно 10% до приблизительно 70% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях увеличение активности ВАТ приведено относительно активности ВАТ, наблюдаемой у субъекта, для которого не проводилось лечение агонистом FXR.

Алкогольное и неалкогольное заболевание или состояние печени.

В настоящем документе раскрыты способы профилактики и/или лечения алкогольных или неалкогольных заболеваний или состояний печени. Примерные алкогольные или неалкогольные заболевания или состояния печени включают без ограничения холестаза, цирроз печени, стеатоз, алкогольный гепатит, неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), первичный склерозирующий холангит (PSC), повышенные уровни ферментов печени и повышенные уровни триглицеридов. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления агонист FXR применяют для профилактики или лечения алкогольных или неалкогольных заболеваний печени. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления агонист применяют для профилактики или лечения холестаза, цирроза печени, стеатоза, алкогольного гепатита, неалкогольного стеатогепатита (NASH), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) или первичного склерозирующего холангита (PSC).

Холестаз.

Агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют для лечения холестаза у субъекта. Холестаз представляет собой нарушение или прекращение тока желчи, которое в некоторых случаях вызывает гепатотоксичность из-за накопления желчных кислот и других токсинов в печени. В некоторых случаях холестаз является компонентом многих заболеваний печени, включая холелитиаз, холестаз беременных, билиарный первичный цирроз печени (PBC) и первичный склерозирующий холангит (PSC). В некоторых случаях обструкция вызвана желчнокаменной болезнью, билиарной травмой, лекарственными средствами, одним или более дополнительными заболеваниями печени или раком. В некоторых случаях энтерогепатическая циркуляция желчных кислот способствует всасыванию жиров и жирорастворимых витаминов из кишечника и позволяет выводить холестерин, токсины и побочные продукты метаболизма, такие как билирубин, из печени. В некоторых случаях активация FXR индуцирует экспрессию канальцевых транспортеров желчи BSEP (ABCB11) и белка множественной лекарственной устойчивости 2 (MRP2; ABCC2, cMOAT), и подавляет гены, участвующие в биосинтезе желчных кислот, такие как, например, стерол-12 α -гидроксилаза (CYP8B1) и CYP7A1.

Согласно некоторым примерам агонист FXR уменьшает холестаз у субъекта на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях холестаз уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях уровень холестаза приведен относительно уровня холестаза у субъекта, для которого не проводилось лечение агонистом FXR.

Билиарный первичный цирроз печени и цирроз печени.

Агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют для лечения билиарного первичного цирроза печени (PBC) у субъекта. PBC представляет собой заболевание печени, которое в первую очередь возникает в результате аутоиммунного разрушения желчных протоков, которые транспортируют желчные кислоты (ВА) из печени, что приводит к холестазу. По мере развития PBC стойкое накопление токсических веществ ВА вызывает прогрессирующее повреждение печени. Хроническое воспаление и фиброз могут перейти в цирроз печени. Согласно некоторым примерам агонист FXR уменьшает PBC у субъекта на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях PBC уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях уровень PBC приведен относительно уровня PBC у субъекта, для которого не проводилось лечение агонистом FXR.

В некоторых случаях агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, уменьшает цирроз печени у субъекта. Согласно некоторым примерам агонист FXR уменьшает цирроз печени у субъекта на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях цирроз печени уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизи-

тельно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях уровень цирроза печени приведен относительно уровня цирроз печени у субъекта, для которого не проводилось лечение агонистом FXR.

Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит.

Неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD) связана с избыточным жиром в печени (стеатоз) и в некоторых случаях прогрессирует до NASH, который определяется гистологическими признаками воспаления, гибели клеток и фиброза. В некоторых случаях первичный NASH связан с резистентностью к инсулину, в то время как вторичный NASH вызван лечебными или хирургическими условиями или лекарственными средствами, такими как без ограничения тамоксифен. В некоторых случаях NASH прогрессирует до выраженного фиброза, гепатоцеллюлярной карциномы или терминальной стадии заболевания печени, требующей трансплантации печени.

В некоторых случаях NASH развивается в результате дисбаланса триглицеридов (TG). Например, дисфункциональные адипоциты секретируют провоспалительные молекулы, такие как цитокины и хемокины, что приводит к резистентности к инсулину и нарушению подавления липолиза в адипоцитах. В некоторых случаях эта неспособность подавить липолиз приводит к высвобождению свободных жирных кислот (FFA) в кровоток и поглощению печенью. В некоторых случаях чрезмерное накопление FFA в форме триглицеридов (TG) в липидных каплях приводит к окислительному стрессу, митохондриальной дисфункции и повышающей регуляции провоспалительных молекул.

В некоторых случаях активация FXR ингибирует синтез триглицеридов (TG)/жирных кислот (FA), чему способствует подавление связывающего стерол-регуляторный элемент белка 1c (SREBP1c) посредством активации SHP. В некоторых случаях FXR дополнительно увеличивает клиренс TG посредством стимуляции активности липопротеинлипазы (LPL), а также поглощение печенью остатков и липопротеина низкой плотности посредством индукции синдекана 1 (SDC1) и рецептора VLDL (VLDLR).

В некоторых случаях агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют для лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH). Согласно некоторым примерам агонист FXR уменьшает NASH у субъекта на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях NASH уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях уровень NASH приведен относительно уровня NASH у субъекта, для которого не проводилось лечение агонистом FXR.

В некоторых случаях агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют для лечения NAFLD. Согласно некоторым примерам агонист FXR уменьшает NAFLD у субъекта на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях NAFLD уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях уровень NAFLD приведен относительно уровня NAFLD у субъекта, для которого не проводилось лечение агонистом FXR.

Стеатоз.

В некоторых случаях агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, уменьшает жировую инфильтрацию печени (стеатоз) у субъекта. Согласно некоторым примерам агонист FXR уменьшает стеатоз у субъекта на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях стеатоз уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях уровень стеатоза приведен относительно уровня стеатоза у субъекта, для которого не проводилось лечение агонистом FXR.

Баллонирование.

Баллонирование гепатоцитов, признак, означающий клеточное повреждение, является признаком NASH. Баллонирование является признаком, который означает прогрессивный NASH (типы 3 и 4). Этот термин применяют в отношении увеличенных выглядящих вздутыми гепатоцитов, пораженные клетки часто сливаются в областях стеатоза и, при классическом стеатогепатите, в перивенулярных областях. Гепатоцеллюлярное баллонирование наиболее часто отмечают в областях перисинусоидального фиброза, обнаруживаемого посредством H и E. Баллонированные гепатоциты наиболее легко заметить, когда они содержат МН (либо типичный, либо плохо сформированный). Баллонирование гепатоцитов является структурным проявлением нарушения микротрубочек и тяжелого повреждения клеток.

В некоторых случаях агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, уменьшает баллонирование в печени у субъекта. Согласно некоторым примерам агонист FXR уменьшает баллонирование в печени у субъекта на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях баллонирование в печени уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от прибли-

зительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях уровень баллонирования приведен относительно уровня баллонирования у субъекта, для которого не проводилось лечение агонистом FXR.

Алкогольный гепатит.

В некоторых случаях агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, уменьшает алкогольный гепатит у субъекта. Согласно некоторым примерам агонист FXR уменьшает алкогольный гепатит у субъекта на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях уровень алкогольного гепатита уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях уровень алкогольного гепатита приведен относительно уровня алкогольного гепатита у субъекта, для которого не проводилось лечение агонистом FXR.

Первичный склерозирующий холангит.

В некоторых случаях агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют для лечения первичного склерозирующего холангита (PSC). PSC представляет собой хроническое прогрессирующее холестатическое заболевание печени. PSC характеризуется прогрессирующим воспалением, фиброзом и образованием стриктур в протоках печени. Общие симптомы включают зуд и желтуху. Заболевание сильно связано с воспалительной болезнью кишечника (IBD) - у приблизительно 5% пациентов с неспецифическим язвенным колитом развивается PSC. До 70% пациентов с PSC также страдают IBD, чаще всего неспецифическим язвенным колитом.

Дополнительные алкогольные и неалкогольные заболевания или состояния печени.

В некоторых случаях агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, уменьшает ферменты печени у субъекта. Согласно некоторым примерам агонист FXR уменьшает ферменты печени (например, уровни ALT и/или AST в сыворотке) у субъекта на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях уровень ферментов печени уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях уровень ферментов печени приведен относительно уровня ферментов печени у субъекта, для которого не проводилось лечение агонистом FXR.

В некоторых случаях агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, уменьшает триглицериды печени у субъекта. Согласно некоторым примерам агонист FXR уменьшает триглицериды печени у субъекта на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях уровень триглицеридов печени уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях уровень триглицеридов печени приведен относительно уровня триглицеридов печени у субъекта, для которого не проводилось лечение агонистом FXR.

Воспалительное состояние кишечника.

В настоящем документе раскрыты способы лечения или профилактики воспалительного состояния кишечника. Примеры воспалительных состояний кишечника включают некротический энтероколит (NEC), гастрит, неспецифический язвенный колит, воспалительную болезнь кишечника, синдром раздраженной толстой кишки, псевдомембранозный колит, гастроэнтерит, вызванный облучением энтерит, вызванный химиотерапией энтерит, гастроэзофагеальнорефлюксную болезнь (GERD), язву желудка и двенадцатиперстной кишки, неязвенную диспепсию (NUD), глютеновую болезнь, глютеновую болезнь кишечника, желудочно-кишечные осложнения после бариатрической хирургической операции, канцерогенез желудка или канцерогенез желудка после резекции желудка или кишки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления воспалительным состоянием является NEC, и субъектом является новорожденный или недоношенный младенец. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъектом является младенец на энтеральном питании или искусственном питании.

В некоторых случаях агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, вводят субъекту, страдающему воспалительным состоянием кишечника. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, вводят субъекту, страдающему некротическим энтероколитом (NEC), гастритом, неспецифическим язвенным колитом, воспалительной болезнью кишечника, синдромом раздраженной толстой кишки, псевдомембранозным колитом, гастроэнтеритом, вызванным облучением энтеритом, вызванным химиотерапией энтеритом, гастроэзофагеальнорефлюксной болезнью (GERD), язвой желудка и двенадцатиперстной кишки, неязвенной диспепсией (NUD), глютеновой болезнью, глютеновой болезнью кишечника, желудочно-кишечными осложнениями после бариатрической хирургической операции, канцерогенезом желудка или канцерогенезом желудка после резекции желудка или кишки.

В некоторых случаях агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, уменьшает воспаление кишечника у субъекта (такого как человек). Согласно некоторым примерам агонист FXR уменьшает воспаление кишечника у субъекта на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях воспаление кишечника уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях уровень воспаления кишечника приведен относительно уровня воспаления кишечника у субъекта, для которого не проводилось лечение агонистом FXR.

Заболевания желудочно-кишечного тракта.

В соответствии с определенными вариантами осуществления в настоящем документе раскрыты способы лечения или профилактики заболевания желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающие введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR), как описано в настоящем документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления заболеванием желудочно-кишечного тракта является синдром раздраженной толстой кишки (IBS), синдром раздраженной толстой кишки с диареей (IBS-D), синдром раздраженной толстой кишки с констипацией (IBS-C), смешанный IBS (IBS-M), IBS с неопределенным подтипом (IBS-U) или хологенная диарея (BAD).

Синдром раздраженной толстой кишки.

Синдром раздраженной толстой кишки (IBS) характеризуется комбинацией симптомов, включающих боль в животе и изменение режима дефекации, что сохраняется в течение длительного периода времени, часто годами. Причины IBS остаются неясными, однако, полагают, что проблемы с перистальтикой кишечника, чувствительность к пище, генетические факторы, избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике и проблемы со связью кишечник-мозг играют потенциальную роль. В некоторых случаях IBS сопровождается диареей и подразделяется на IBS с диареей (IBS-D). В некоторых случаях IBS сопровождается констипацией и подразделяется на IBS с констипацией (IBS-C). В некоторых случаях IBS сопровождается чередованием диареи и констипации и подразделяется как смешанный IBS (IBS-M). В некоторых случаях IBS не сопровождается ни диареей, ни констипацией и подразделяется как IBS с неопределенным подтипом (IBS-U). В некоторых случаях IBS имеет четыре различных варианта: IBS-D, IBS-C, IBS-M и IBS-U.

В некоторых случаях симптомы IBS имитируются другим заболеванием. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления нарушение пищеварения в отношении сахара, глютенная болезнь, непереносимость глютена без глютенной болезни, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, микроскопический колит или мальабсорбция желчных кислот (BAM) имитируют IBS-D. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления анизмус, диссинергия тазового дна или пуборектальный спазм, или синдром опущения промежности имитируют IBS-C.

В некоторых случаях агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют для лечения IBS или любого из его вариантов у млекопитающего. Согласно некоторым примерам терапевтическое средство агонист FXR уменьшает симптомы IBS у млекопитающего на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более.

Мальабсорбция желчных кислот.

Мальабсорбция желчных кислот (BAM), также известная как хологенная диарея (BAD), диарея, вызванная желчными кислотами, связанная с холереей или желчегонным средством энтеропатия или мальабсорбция солей желчных кислот, представляет собой состояние, при котором присутствие желчных кислот в толстой кишке вызывает диарею. BAM вызвана рядом состояний, таких как болезнь Крона, холецистэктомия, глютенная болезнь, лучевая терапия и заболевания поджелудочной железы. В некоторых случаях BAM вызвана лекарственными средствами, такими как метформин. В некоторых случаях BAM вызвана сверхпродукцией желчных кислот. Синтез желчных кислот отрицательно регулируется гормоном подвздошной кишки фактором роста фибробластов 19 (FGF-19), низкие уровни FGF-19 приводят к увеличению желчных кислот. Активация FXR способствует синтезу FGF-19, следовательно, снижает уровень желчных кислот.

В некоторых случаях агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют для лечения BAM у млекопитающих. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, уменьшает синтез желчных кислот. В некоторых случаях агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, уменьшает уровни желчных кислот. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления агонист FXR и дополнительное терапевтическое средство, раскрытые в настоящем документе, приводят к профилактике BAD. Согласно некоторым примерам агонист FXR уменьшает симптомы BAM у млекопитающего на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более.

Реакция "трансплантат против хозяина" (GvHD).

Реакция "трансплантат против хозяина" (GvHD) представляет собой медицинское осложнение, которое возникает после трансплантации ткани или клеток от гисто-несовместимого донора (т.е. генетически или иммунологически отличного донора). Иммунные клетки в донорской ткани или клетках (трансплантате) распознают реципиента (хозяина) как чужеродного, иницируются и атакуют. Неограниченными примерами трансплантированной ткани или клеток, вызывающих GvHD, являются продукты крови, стволовые клетки, такие как клетки костного мозга, и органы. Существуют различные типы GvHD в зависимости от того, где проявляются или развиваются симптомы: GvHD кожи, GvHD печени, GvHD глаза, нервно-мышечная GvHD, GvHD мочеполовых путей и GvHD желудочно-кишечного тракта. Симптомы GvHD желудочно-кишечного тракта включают затрудненное глотание, боль при глотании, потерю веса, тошноту, рвоту, диарею и/или спазмы в животе. GvHD желудочно-кишечного тракта приводит к отслоению слизистой оболочки и тяжелому воспалению кишечника. Воспаление билиарного эпителия можно контролировать посредством ядерных рецепторов, таких как глюкокортикоидный рецептор (GR), FXR или рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPAR).

В некоторых случаях агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют для лечения GvHD или осложнения GvHD у млекопитающего. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют для лечения GvHD желудочно-кишечного тракта или осложнения GvHD желудочно-кишечного тракта у млекопитающего. Согласно некоторым примерам агонист FXR уменьшает GvHD желудочно-кишечного тракта или осложнение GvHD желудочно-кишечного тракта у млекопитающего на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях GvHD желудочно-кишечного тракта или осложнение GvHD желудочно-кишечного тракта уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, уменьшает воспаление кишечника, вызванное GvHD желудочно-кишечного тракта. В некоторых случаях агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, уменьшает воспаление кишечника, вызванное GvHD желудочно-кишечного тракта, на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%.

Заболевания почек.

В настоящем документе раскрыты способы лечения или профилактики заболевания почек у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающие введение субъекту агониста фарнезоидного X-рецептора (FXR), описанного в настоящем документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления заболевание почек связано с заболеванием печени. В некоторых случаях заболевание почек связано с фиброзным заболеванием печени. В некоторых случаях заболевание почек связано с метаболическим заболеванием печени. В некоторых случаях заболевание почек связано с метаболическим состоянием, таким как без ограничения диабет, метаболический синдром, NAFLD, резистентность к инсулину, нарушение метаболизма жирных кислот и холестаза. В некоторых случаях заболеванием почек является диабетическая нефропатия, заболевание почек, связанное с фиброзом, заболевание почек, не связанное с фиброзом, фиброз почек или любая их комбинация.

Диабетическая нефропатия.

Диабетическая нефропатия представляет собой заболевание почек, характеризующееся повреждением почечных клубочков. Диабет способствует чрезмерной продукции активных форм кислорода, что приводит к нефротическому синдрому и рубцеванию клубочков. По мере развития диабетической нефропатии барьер клубочковой фильтрации (GFB) все больше повреждается, и, следовательно, белки в крови просачиваются через барьер и накапливаются в пространстве Боумена.

В некоторых случаях агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют для лечения диабетической нефропатии у млекопитающего.

Фиброз почек.

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

В некоторых случаях агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, применяют для лечения фиброза почек у млекопитающего.

В настоящем документе описан способ лечения или профилактики заболевания или состояния почек у млекопитающего, предусматривающий введение млекопитающему агониста FXR, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых случаях заболеванием или состоянием почек является диабетическая нефропатия, заболевание почек, связанное с фиброзом, заболевание почек, не связанное с фиброзом, фиброз почек, заболевание почек, связанное с метаболическим заболеванием, хроническое заболевание почек, поликистозная болезнь почек, острое заболевание почек или любая их комбинация.

Заболевание, связанное с пролиферацией клеток.

Кроме того, в настоящем документе раскрыты способы профилактики или лечения заболеваний, связанных с пролиферацией клеток, например, при определенных типах рака. В некоторых случаях агонисты FXR, раскрытые в настоящем документе, применяют для профилактики или лечения аденокарцином или карциномы, происходящей из железистой ткани, или при которой опухолевые клетки образуют распознаваемые железистые структуры. В некоторых случаях аденокарциномы классифицируются в соответствии с преобладающим типом расположения клеток, как папиллярные, альвеолярные, или в соответствии с конкретным продуктом клеток, как муцинозная аденокарцинома. В некоторых случаях аденокарцинома наблюдаются, например, в ободочной кишке, почках, молочной железе, шейке матки, пищеводе, желудке, поджелудочной железе, предстательной железе или легком.

В некоторых случаях соединения, раскрытые в настоящем документе, применяют для профилактики или лечения рака кишечника, такого как рак ободочной кишки, например, рака, который формируется в тканях ободочной кишки (самая длинная часть толстой кишки), или рак другой части кишечника, например, тощей кишки и/или подвздошной кишки. В некоторых случаях рак ободочной кишки также называют "колоректальным раком". В некоторых случаях наиболее распространенным типом рака ободочной кишки является аденокарцинома ободочной кишки.

В некоторых случаях прогрессирование рака характеризуется стадиями или степенью рака в организме. Определение стадии обычно проводят на основании размера опухоли, наличия рака в лимфатических узлах и наличия рака в месте, отличном от первичного очага рака. Стадии рака ободочной кишки включают стадию I, стадию II, стадию III и стадию IV. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления аденокарцинома ободочной кишки находится на любой стадии. Согласно другим вариантам осуществления аденокарцинома ободочной кишки представляет собой рак стадии I, рак стадии II или рак стадии III.

В некоторых случаях агонист FXR, описанный в настоящем документе, вводят субъекту, страдающему раком стадии I, стадии II, стадии III или стадии IV. В некоторых случаях агонист FXR, описанный в настоящем документе, вводят субъекту, страдающему аденокарциномой ободочной кишки стадии I, стадии II или стадии III.

В некоторых случаях агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, дополнительно уменьшает опухолевую нагрузку у субъекта. Согласно некоторым примерам агонист FXR уменьшает опухолевую нагрузку (такую как опухолевая нагрузка рака ободочной кишки) у субъекта на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях опухолевая нагрузка уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях уровень опухолевой нагрузки приведен относительно уровня опухолевой нагрузки у субъекта, для которого не проводилось лечение агонистом FXR.

В некоторых случаях агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, дополнительно уменьшает размер и/или объем опухоли у субъекта. В некоторых случаях агонист FXR уменьшает размер и/или объем опухоли (такой как опухоль ободочной кишки) у субъекта на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях размер опухоли уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях размер опухоли приведен относительно размера опухоли у субъекта, для которого не проводилось лечение агонистом FXR.

В некоторых случаях агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, уменьшает эффекты кахексии в результате опухоли у субъекта. Согласно некоторым примерам агонист FXR уменьшает эффект кахексии (как например, в результате опухоли ободочной кишки) у субъекта на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях эффект кахексии уменьшается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях эффект кахексии приведен относительно эффекта кахексии у субъекта, для которого не проводилось лечение агонистом FXR.

В некоторых случаях агонист FXR, раскрытый в настоящем документе, увеличивает коэффициент выживаемости у субъекта с опухолью. В некоторых случаях агонист FXR увеличивает коэффициент выживаемости у субъекта с опухолью (такой как рак ободочной кишки) у субъекта на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50% или более. В некоторых случаях коэффициент выживаемости увеличивается на от приблизительно 5% до приблизительно 50%, на от приблизительно 5% до приблизительно 25%, на от приблизительно 10% до приблизительно 20% или на от приблизительно 10% до приблизительно 30%. В некоторых случаях коэффициент выживаемости приведен относительно коэффициента

выживаемости у субъекта, для которого не проводилось лечение агонистом FXR.

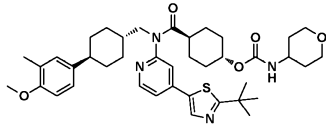
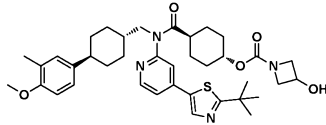
Соединения.

Соединения, описанные в настоящем изобретении, включая их фармацевтически приемлемые соли, представляют собой агонисты фарнезоидного X-рецептора.

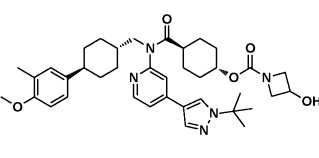
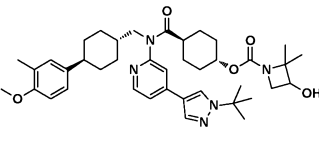
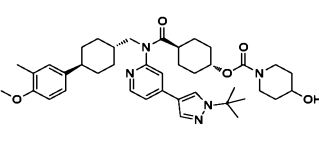
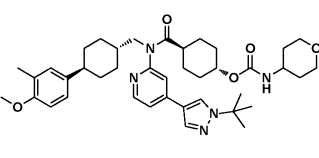
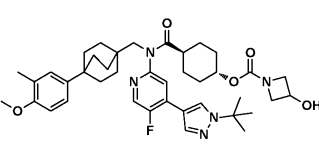
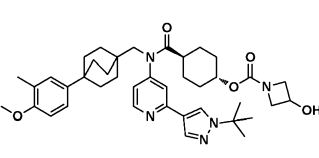
В настоящем изобретении рассматривают любую комбинацию групп, описанных выше для различных переменных. По всему описанию группы и их заместители выбраны специалистом настоящей области с обеспечением стабильных фрагментов и соединений.

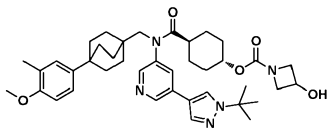
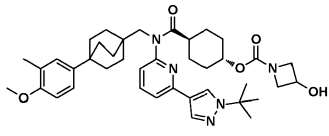
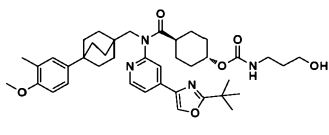
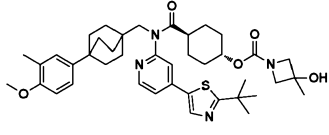
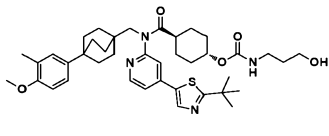
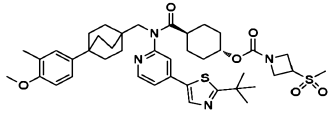
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении соединения включают в себя без ограничения соединения, описанные в табл. 1.

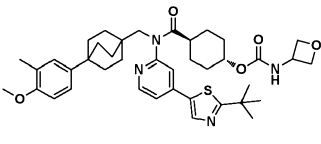
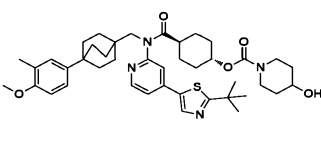
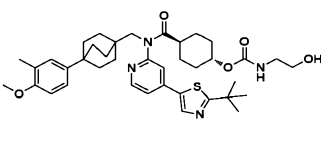
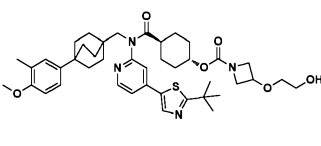
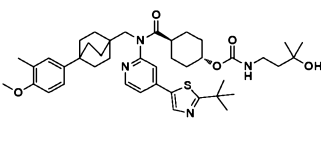
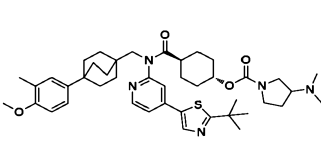
Таблица 1

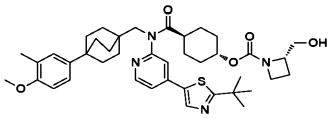
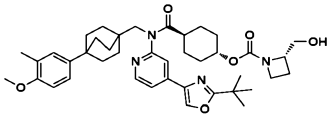
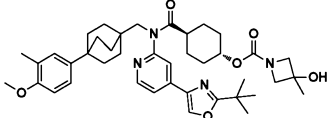
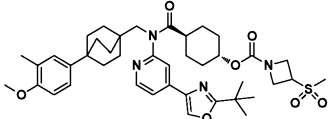
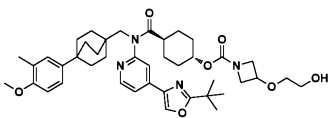
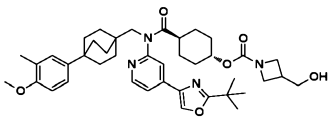
Соединение	Структура	Химическое название
1		<i>транс</i> -4-((4-(2-(<i>трет</i> -бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((<i>транс</i>)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)карбамат
1.01		<i>транс</i> -4-((4-(2-(<i>трет</i> -бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((<i>транс</i>)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат

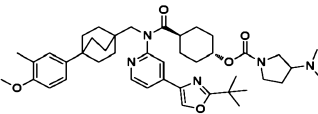
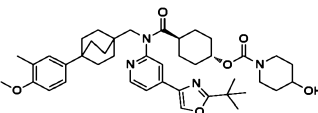
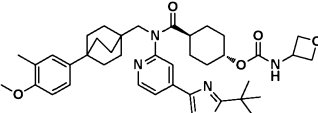
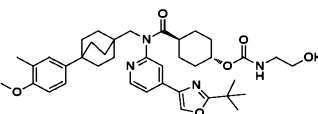
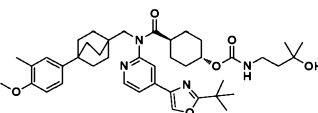
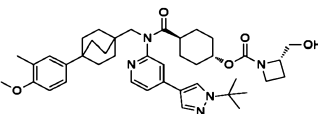
1.02		<i>транс</i> -4-((4-(2-(<i>трет</i> -бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((<i>транс</i>)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидрокси-2,2-диметилазетидин-1-карбоксилат
1.03		<i>транс</i> -4-((4-(2-(<i>трет</i> -бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((<i>транс</i>)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат
1.04		<i>транс</i> -4-((4-(2-(<i>трет</i> -бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((<i>транс</i>)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
1.05		<i>транс</i> -4-((4-(2-(<i>трет</i> -бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((<i>транс</i>)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидрокси-2,2-диметилазетидин-1-карбоксилат
1.06		<i>транс</i> -4-((4-(2-(<i>трет</i> -бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((<i>транс</i>)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат
1.07		<i>транс</i> -4-((4-(2-(<i>трет</i> -бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((<i>транс</i>)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)карбамат

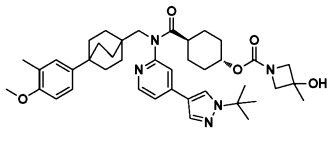
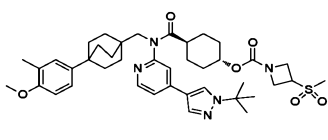
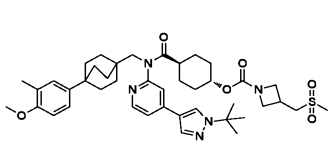
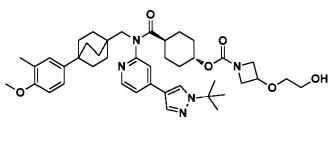
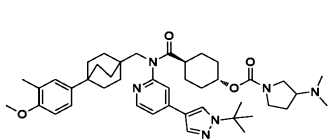
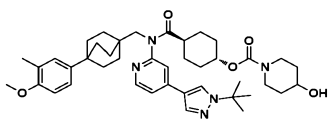
1.08		<p><i>транс</i>-4-((4-(1-(<i>трет</i>-бутил)-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил))((<i>транс</i>-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат</p>
1.09		<p><i>транс</i>-4-((4-(1-(<i>трет</i>-бутил)-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил))((<i>транс</i>-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидрокси-2,2-диметилазетидин-1-карбоксилат</p>
1.10		<p><i>транс</i>-4-((4-(1-(<i>трет</i>-бутил)-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил))((<i>транс</i>-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат</p>
1.11		<p><i>транс</i>-4-((4-(1-(<i>трет</i>-бутил)-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил))((<i>транс</i>-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил(тетрагидро-2<i>H</i>-пиран-4-ил)карбамат</p>
1.12		<p>4-((4-(1-(<i>трет</i>-бутил)-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-5-фторпиридин-2-ил))((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил(<i>транс</i>-циклогексил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат</p>
1.13		<p>4-((2-(1-(<i>трет</i>-бутил)-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил))((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил(<i>транс</i>-циклогексил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат</p>

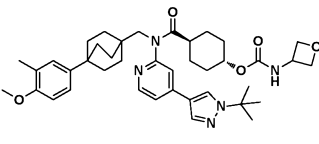
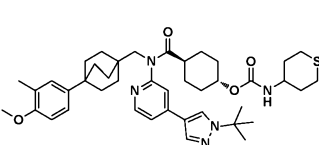
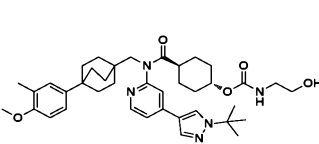
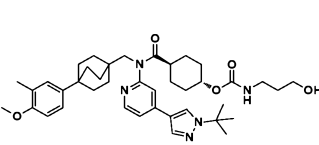
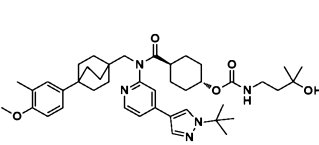
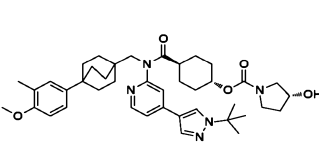
1.14		4-((5-(1-(<i>tert</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
1.15		4-((6-(1-(<i>tert</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
2		4-((4-(2-(<i>tert</i> -бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)(3-гидроксипропил)карбамат
2.01		4-((4-(2-(<i>tert</i> -бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-3-гидрокси-3-метилазетидин-1-карбоксилат
2.02		4-((4-(2-(<i>tert</i> -бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)(3-гидроксипропил)карбамат
2.03		4-((4-(2-(<i>tert</i> -бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-3-(метилсульфонил)азетидин-1-карбоксилат

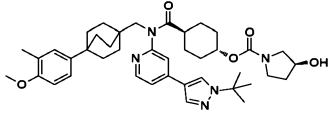
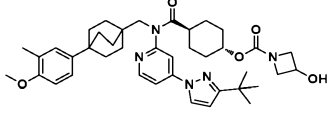
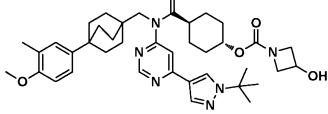
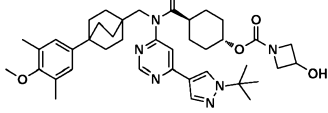
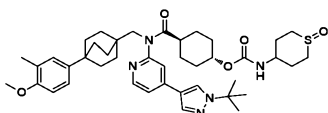
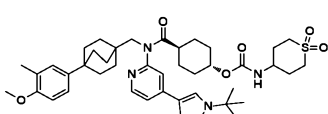
2.04		4-((4-(2-(<i>tert</i> -бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-оксетан-3-илкарбамат
2.05		4-((4-(2-(<i>tert</i> -бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-4-гидроксипиперидин- <i>транс</i> -1-карбоксилат
2.06		4-((4-(2-(<i>tert</i> -бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил(2-гидроксиэтил) <i>транс</i> -карбамат
2.07		4-((4-(2-(<i>tert</i> -бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-3-(2-гидроксиэтокси)азетидин-1-карбоксилат
2.08		4-((4-(2-(<i>tert</i> -бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)(3-гидрокси-3-метилбутил)карбамат
2.09		4-((4-(2-(<i>tert</i> -бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(диметиламино)пирролидин- <i>транс</i> -1-карбоксилат

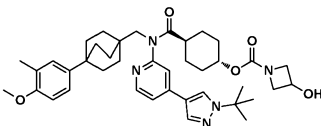
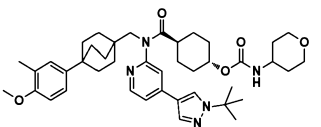
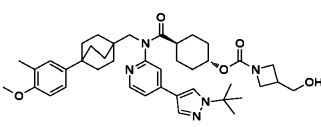
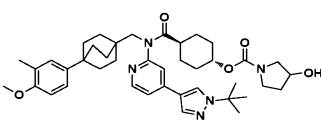
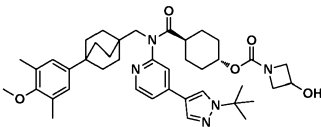
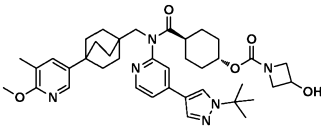
2.10		(S)-4-((4-(2-(<i>трет</i> -бутил)гиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-2-(гидроксиметил)азетидин- <i>транс</i> -1-карбоксилат
2.11		(S)-4-((4-(2-(<i>трет</i> -бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-2-(гидроксиметил)азетидин- <i>транс</i> -1-карбоксилат
2.12		4-((4-(2-(<i>трет</i> -бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил(<i>транс</i> -циклогексил)-3-гидрокси-3-метилазетидин-1-карбоксилат
2.13		4-((4-(2-(<i>трет</i> -бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил(<i>транс</i> -циклогексил)-3-(метилсульфонил)азетидин-1-карбоксилат
2.14		4-((4-(2-(<i>трет</i> -бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил(<i>транс</i> -циклогексил)-3-(2-гидроксиэтокси)азетидин-1-карбоксилат
2.15		4-((4-(2-(<i>трет</i> -бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил(<i>транс</i> -циклогексил)-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилат

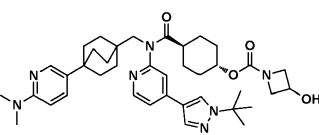
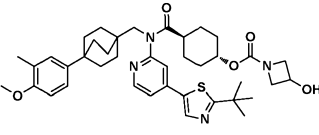
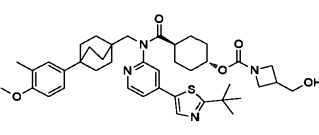
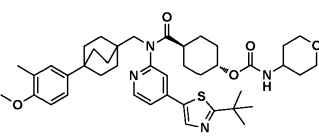
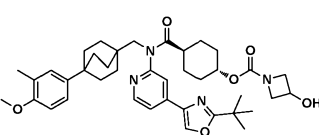
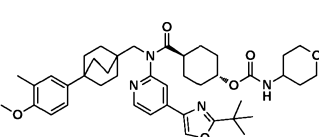
2.16		4-((4-(2-(<i>трет</i> -бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(диметиламино)пирролидин- <i>транс</i> -1-карбоксилат
2.17		4-((4-(2-(<i>трет</i> -бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-4-гидроксипиперидин- <i>транс</i> -1-карбоксилат
2.18		4-((4-(2-(<i>трет</i> -бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-оксетан-3-илкарбамат
2.19		4-((4-(2-(<i>трет</i> -бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил)- <i>транс</i> -карбамат
2.20		4-((4-(2-(<i>трет</i> -бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)(3-гидрокси-3-метилбутил)карбамат
2.21		(S)-4-((4-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-2-(гидроксиметил)азетидин- <i>транс</i> -1-карбоксилат

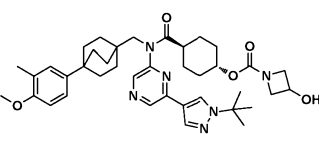
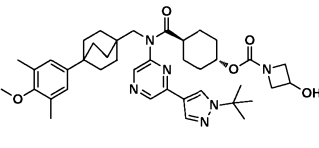
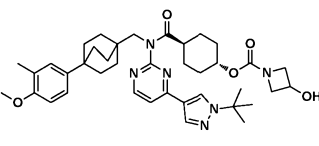
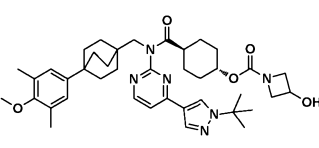
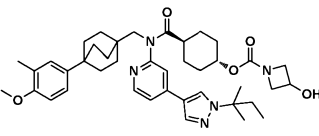
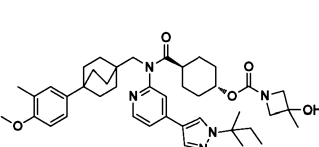
2.22		4-((4-(1-(<i>tert</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-3-гидрокси-3-метилазетидин-1-карбоксилат
2.23		4-((4-(1-(<i>tert</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-3-(метилсульфонил)азетидин-1-карбоксилат
2.24		4-((4-(1-(<i>tert</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-карбоксилат
2.25		4-((4-(1-(<i>tert</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-3-(2-гидроксиэтокси)азетидин-1-карбоксилат
2.26		4-((4-(1-(<i>tert</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(диметиламино)пирролидин- <i>транс</i> -1-карбоксилат
2.27		4-((4-(1-(<i>tert</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-4-гидроксиперидин- <i>транс</i> -1-карбоксилат

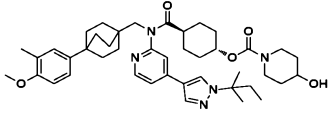
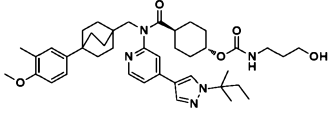
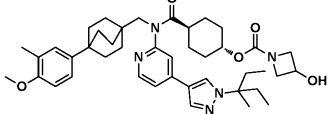
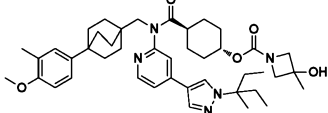
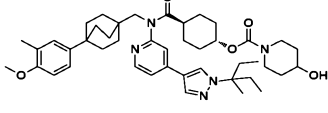
2.28		4-((4-(1-(<i>tert</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-оксетан-3-илкарбамат
2.29		4-((4-(1-(<i>tert</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил- <i>транс</i> (тетрагидро-2 <i>H</i> -тиопиран-4-ил)карбамат
2.30		4-((4-(1-(<i>tert</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-(2-гидроксиэтил) <i>транс</i> -карбамат
2.31		4-((4-(1-(<i>tert</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)(3-гидроксипропил)карбамат
2.32		4-((4-(1-(<i>tert</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)(3-гидрокси-3-метилбутил)карбамат
2.33		<i>(R)</i> -4-((4-(1-(<i>tert</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил- <i>транс</i> -3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилат

2.34		(S)-4-((4-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил))((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил- <i>транс</i> -3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилат
2.35		4-((4-(3-(<i>трет</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)пиридин-2-ил))((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил- <i>транс</i> -3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
2.36		4-((6-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил))((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил(<i>транс</i> -циклогексил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
2.37		4-((6-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил))((4-(4-метокси-3,5-диметилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил(<i>транс</i> -циклогексил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
2.38		(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((4-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил))((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-(1-оксидотетрагидро-2 <i>H</i> -тиопиран-4-ил)карбамат
2.39		4-((4-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил))((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил- <i>транс</i> -(1,1-диоксидотетрагидро-2 <i>H</i> -тиопиран-4-ил)карбамат

3		4-((4-(1-(<i>tert</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин- <i>транс</i> -1-карбоксилат
3.01		4-((4-(1-(<i>tert</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил) <i>транс</i> -карбамат
3.02		4-((4-(1-(<i>tert</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)(<i>транс</i> (4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилат
3.03		4-((4-(1-(<i>tert</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат
3.04		4-((4-(1-(<i>tert</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3,5-диметилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
3.05		4-((4-(1-(<i>tert</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(6-метокси-5-метилпиридин-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат

3.06		4-((4-(1-(<i>tert</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил(<i>транс</i> -циклогексил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
3.07		4-((4-(2-(<i>tert</i> -бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил- <i>транс</i> -3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
3.08		4-((4-(2-(<i>tert</i> -бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил(<i>транс</i> -циклогексил)-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилат
3.09		4-((4-(2-(<i>tert</i> -бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил) <i>транс</i> -карбамат
3.10		4-((4-(2-(<i>tert</i> -бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин- <i>транс</i> -1-карбоксилат
3.11		4-((4-(2-(<i>tert</i> -бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил) <i>транс</i> -карбамат

3.12		4-((6-(1-(<i>tert</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиразин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
3.13		4-((6-(1-(<i>tert</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиразин-2-ил)((4-(4-метокси-3,5-диметилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
3.14		4-((4-(1-(<i>tert</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
3.15		4-((4-(1-(<i>tert</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)((4-(4-метокси-3,5-диметилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
4		4-(((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(1-(<i>tert</i> -пентил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил- <i>транс</i> -3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
4.01		4-(((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(1-(<i>tert</i> -пентил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил- <i>транс</i> -3-гидрокси-3-метилазетидин-1-карбоксилат

4.02		4-(((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил- <i>транс</i> -4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат
4.03		4-(((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)4-(1-(<i>трет</i> -пентил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил- <i>транс</i> -(3-гидроксипропил)карбамат
4.04		4-(((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)4-(1-(3-метилпентан-3-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил- <i>транс</i> -3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
4.05		4-(((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)4-(1-(3-метилпентан-3-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил- <i>транс</i> -3-гидрокси-3-метилазетидин-1-карбоксилат
4.06		4-(((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)4-(1-(3-метилпентан-3-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил- <i>транс</i> -4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат

4.07		4-(((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(1-(3-метилпентан-3-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил- <i>транс</i> -(3-гидроксипропил)карбамат
4.08		4-(((4-(1-(3-этилпентан-3-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил- <i>транс</i> -3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
4.09		4-(((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил- <i>транс</i> -3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
4.10		4-(((4-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил- <i>транс</i> -3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат
4.11		4-(((4-(4-(<i>трет</i> -бутил)-1 <i>H</i> -имидазол-1-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил- <i>транс</i> -3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении представлена фармацевтически приемлемая соль соединения, описанного в табл. 1.

Согласно одному аспекту соединения, описанные в настоящем документе, имеют форму фармацевтически приемлемых солей.

Используемый в настоящем документе "фармацевтически приемлемый" относится к веществу, такому как носитель или разбавитель, который не отменяет биологическую активность или свойства соединения и является относительно нетоксичным, т.е. вещество вводят индивидууму без причинения нежелательных биологических эффектов или взаимодействия неблагоприятным образом с каким-либо из компонентов композиции, в которой он содержится.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к форме терапевтически активного средства, которое состоит из катионной формы терапевтически активного средства в комбинации с приемлемым анионом или в соответствии с альтернативными вариантами осуществления из анионной формы терапевтически активного средства в комбинации с приемлемым катионом. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich: Wiley-VCH/VHCA, 2002. Фармацевтические соли, как правило, более растворимы и быстрее растворимы в желудке и кишечном соке, чем неионные вещества, и поэтому являются применимыми в твердых лекарственных формах. Кроме того, поскольку их растворимость часто является функцией pH, возможно селективное растворение в той или иной части пищеварительного тракта, и этой возможностью можно управлять как одним аспектом поведения отсроченного и замедленного высвобождения. Кроме того, поскольку образующая соль молекула может находиться в равновесии с нейтральной формой, прохождение через биологические мембраны может быть регулируемым.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтически приемлемые соли получают путем осуществления взаимодействия соединения, описанного в настоящем документе, с кислотой

с получением "фармацевтически приемлемой кислотной-аддитивной соли". В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение, описанное в настоящем документе (т.е. в форме свободного основания), является основным и реагирует с органической кислотой или неорганической кислотой. Неорганические кислоты включают в себя без ограничения хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту, азотную кислоту и метафосфорную кислоту. Органические кислоты включают в себя без ограничения 1-гидрокси-2-нафтольную кислоту; 2,2-дихлоруксусную кислоту; 2-гидроксизансульфоновую кислоту; 2-оксоглутаровую кислоту; 4-ацетамидобензойную кислоту; 4-аминосалициловую кислоту; уксусную кислоту; адипиновую кислоту; аскорбиновую кислоту (L); аспарагиновую кислоту (L); бензолсульфоновую кислоту; бензойную кислоту; камфорную кислоту (+); камфор-10-сульфоновую кислоту (+); каприновую кислоту (декановую кислоту); капроновую кислоту (гексановую кислоту); каприловую кислоту (октановую кислоту); угольную кислоту; коричную кислоту; лимонную кислоту; цикламповую кислоту; додецилсерную кислоту; этан-1,2-дисульфоновую кислоту; этансульфоновую кислоту; муравьиновую кислоту; фумаровую кислоту; галактаровую кислоту; гентизиновую кислоту; глюкогептоновую кислоту (D); глюконовую кислоту (D); глюконовую кислоту (D); глицерофосфорную кислоту; гликолевую кислоту; гиппуровую кислоту; изомаляновую кислоту; молочную кислоту (DL); лактобионовую кислоту; лауриновую кислоту; малеиновую кислоту; яблочную кислоту (-L); малоновую кислоту; миндальную кислоту (DL); метансульфоновую кислоту; монометилфумарат, нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту; нафталин-2-сульфоновую кислоту; никотиновую кислоту; олеиновую кислоту; оксалиновую кислоту; пальмитиновую кислоту; памоевую кислоту; фосфорную кислоту; пропионовую кислоту; пироглутаминовую кислоту (-L); салициловую кислоту; себаиновую кислоту; стеариновую кислоту; янтарную кислоту; серную кислоту; винную кислоту (+L); тиоциановую кислоту; толуолсульфоновую кислоту (пара); и ундециленовую кислоту.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, описанное в настоящем документе, получают в виде хлоридной соли, сульфатной соли, бромидной соли, мезилатной соли, малеатной соли, цитратной соли или фосфатной соли.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтически приемлемые соли получают путем осуществления реагирования соединения, описанного в настоящем документе, с основанием с получением "фармацевтически приемлемой основно-аддитивной соли".

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, описанное в настоящем документе, является кислотным и реагирует с основанием. В таких ситуациях кислотный протон соединения, описанного в настоящем документе, замещается ионом металла, например, ионом лития, натрия, калия, магния, кальция или алюминия. В некоторых случаях соединения, описанные в настоящем документе, вступают в координационную связь с органическим основанием, таким как без ограничения этаноламин, диэтиламин, триэтиламин, триметамин, меглумин, N-метилглюкамин, дициклогексилламин, трис(гидроксиэтил)метиламин. В других случаях соединения, описанные в настоящем документе, образуют соли с аминокислотами, такими как без ограничения аргинин, лизин и т.п. Приемлемые неорганические основания, используемые для образования солей с соединениями, которые содержат кислотный протон, включают в себя без ограничения алюминия гидроксид, кальция гидроксид, калия гидроксид, натрия карбонат, калия карбонат, натрия гидроксид, лития гидроксид и т.п. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, представленные в настоящем документе, получают в виде соли натрия, соли кальция, соли калия, соли магния, соли меглумина, соли N-метилглюкамина или соли аммония.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, описанные в настоящем документе, обладают одним или более стереоцентрами, и каждый стереоцентр существует независимо либо в R, либо в S конфигурации. Соединения, представленные в настоящем документе, включают в себя все диастереомерные, энантиомерные, атропоизомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. Соединения и способы, представленные в настоящем документе, включают в себя все цис-, транс-, син-, анти-, расположенные с разных сторон (E) и с одной стороны (Z) изомеры, а также их соответствующие смеси.

Отдельные стереоизомеры получают при необходимости способами, такими как стереоселективный синтез и/или разделение стереоизомеров с помощью хиральных хроматографических колонок. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, описанные в настоящем документе, получают в виде их отдельных стереоизомеров путем осуществления взаимодействия рацемической смеси соединения с оптически активным расщепляющим средством с образованием пары диастереоизомерных соединений/солей, разделения диастереомеров и извлечения оптически чистых энантиомеров. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления расщепление энантиомеров выполняют с использованием ковалентных диастереомерных производных соединений, описанных в настоящем документе. В соответствии с другим вариантом осуществления диастереомеры разделяют с помощью методов разделения/расщепления на основании различий в растворимости. В соответствии с другими вариантами осуществления разделение стереоизомеров выполняют с помощью хроматографии или с помощью образования диастереомерных солей и разделения путем перекристаллизации, или хроматографии, или какой-либо их

комбинации. Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стереоизомеры получают стереоселективным синтезом.

Синтез соединений.

Описанные в настоящем изобретении соединения синтезировали с применением стандартных способов синтеза или с применением способов, известных из настоящей области техники, в комбинации с описанными в настоящем изобретении способами.

Если не отмечено иное, использовали традиционные способы масс-спектропии, ЯМР, HPLC, химии белков, биохимии, технологии рекомбинантных ДНК и фармакологии.

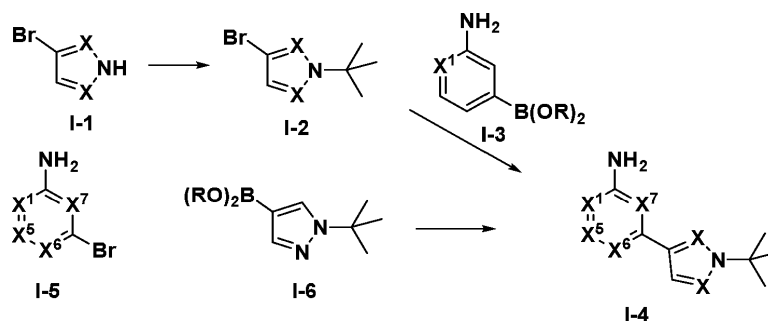
Соединения получали с применением стандартных технологий органической химии, таких, которые описаны в, например, March's Advanced Organic Chemistry, 6th Edition, John Wiley and Sons, Inc. Могут быть использованы описанные в настоящем изобретении альтернативные реакционные условия для превращений синтеза, такие как вариации растворителя, температура реакции, время реакции, а также различные химические реагенты и другие условия реакций. Исходные вещества доступны из коммерческих источников или являются легко получаемыми.

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

Описанные в настоящем изобретении соединения получали общими путями синтеза, описанными ниже на схемах 1-11.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления промежуточные соединения, используемые в получении описанных в настоящем изобретении соединений, получали, как изложено на схеме 1.

Схема 1



На схеме 1, X¹, X⁵, X⁶ и X⁷ описаны в настоящем изобретении. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления X представляет собой CH или N. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления X представляет собой CH. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления X представляет собой N. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R представляет собой алкильную группу. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R независимо представляет собой алкильную группу или водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления алкильные группы, связанные с тем же атомом бора через соответствующие атомы кислорода при том же атоме бора, пред-

ставляют собой алкиленовую группу, несущую два атома кислорода при том же атоме бора. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления атом бора, два атома кислорода при том же атоме бора и атом углерода алкиленовой группы, что является мостиком между двумя атомами кислорода, образуют пяти- или шестичленное кольцо. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления мостиковая алкиленовая группа представляет собой $-C(CH_3)_2C(CH_3)_2-$ и является частью пятичленного кольца.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления осуществляют взаимодействие гетероарила I-1 при подходящих условиях S_N1 с получением гетероарилгалогенида I-2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие условия S_N1 включают в себя осуществление взаимодействия соединения I-1 с $tBuOH$ и подходящей кислотой при подходящей температуре в течение подходящего времени. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая кислота является сильной кислотой. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления сильной кислотой является серная кислота, хлористоводородная кислота или бромистоводородная кислота. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления сильной кислотой является серная кислота. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления сильной кислотой является концентрированная серная кислота. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее время составляет от приблизительно 1 ч до приблизительно 12-18 ч, где диапазон времени от приблизительно 12 до 18 ч в настоящем описании взаимозаменяемо называется "всю ночь". В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая температура составляет от приблизительно $60^\circ C$ до приблизительно $110^\circ C$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая температура составляет от приблизительно $80^\circ C$ до приблизительно $90^\circ C$.

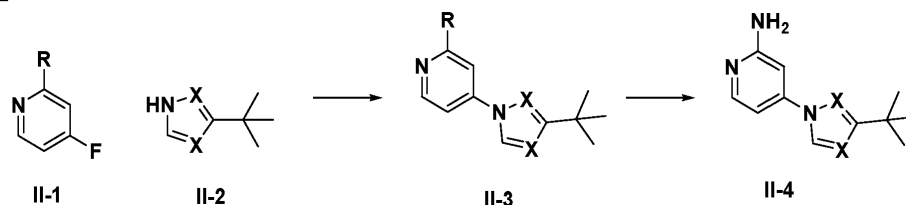
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления осуществляют взаимодействие борного реагента 1-3 с гетероарилгалогенидом 1-2 при подходящих катализируемых металлом реакционных условиях кросс-сочетания с получением соединения 1-4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления борный реагент представляет собой арилбороновую кислоту. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления борный реагент представляет собой сложный эфир арилбороновой кислоты. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления борный реагент представляет собой замещенную пиридинбороновую кислоту. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероарилгалогенид представляет собой пиразолилбромид. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероарилгалогенид представляет собой 3-бромпиразол. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероарилгалогенид представляет собой 4-бромпиразол. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие катализируемые металлом реакционные условия кросс-сочетания включают в себя палладий. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие катализируемые металлом реакционные условия кросс-сочетания включают в себя палладий, соответствующее основание и соответствующий растворитель в течение соответствующего периода времени и при соответствующей температуре. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления палладий получали в форме $Pd(dppf)Cl_2$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее основание представляет собой неорганическое основание. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления неорганическое основание представляет собой карбонат, фосфат, оксид или гидроксид. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления неорганическое основание представляет собой неорганическое основание щелочного металла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления щелочной металл представляет собой натрий, калий, цезий или их комбинации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления неорганическое основание представляет собой Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 или их комбинации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления комбинация представляет собой комбинацию Na_2CO_3 и K_2CO_3 . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления неорганическое основание представляет собой K_2CO_3 . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления неорганическое основание представляет собой Cs_2CO_3 . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой водный растворитель. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой смесь воды и органического растворителя. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления органический растворитель в смеси представляет собой C_{1-4} -спирт, THF, 2-MeTHF, DMF, диоксан или их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления органический растворитель в смеси представляет собой диоксан. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее время составляет от приблизительно 1 ч до приблизительно 12-18 ч. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая температура составляет от приблизительно $50^\circ C$ до приблизительно $115^\circ C$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая температура составляет приблизительно $80^\circ C$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления реакцию проводили при микроволновом облучении. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее время составляет от приблизительно 10 минут до приблизительно 30 минут. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая температура составляет от приблизительно $130^\circ C$ до приблизительно $170^\circ C$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая температура составляет от приблизительно $150^\circ C$ до приблизительно $160^\circ C$.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления осуществляли взаимодействие арилгалог-

гена 1-5 с борным реагентом 1-6 при подходящих катализируемых металлом реакционных условиях кросс-сочетания с получением соединения 1-4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления арилгалогенид представляет собой арилбромид. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления арилгалогенид представляет собой замещенный пиридилгалогенид. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления арилгалогенид представляет собой замещенный пиридилбромид. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления арилгалогенид представляет собой замещенный 4-бромпиридин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления борный реагент представляет собой гетероарилбороновую кислоту. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления борный реагент представляет собой сложный эфир гетероарилбороновой кислоты. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления борный реагент представляет собой сложный эфир гетероарилпинаколилбороновой кислоты. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероарилбороновый реагент представляет собой пиразолилбороновый реагент. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие катализируемые металлом реакционные условия кросс-сочетания включают в себя палладий, соответствующее основание и соответствующий растворитель в течение соответствующего периода времени и при соответствующей температуре. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления палладий получали в форме Pd(dppf)Cl₂. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее основание представляет собой неорганическое основание. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления неорганическое основание представляет собой карбонат, фосфат, оксид или гидроксид. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления неорганическое основание представляет собой неорганическое основание щелочного металла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления щелочной металл представляет собой натрий, калий, цезий или их комбинации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления неорганическое основание представляет собой Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ или их комбинации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления комбинация представляет собой комбинацию Na₂CO₃ и K₂CO₃. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления неорганическое основание представляет собой K₂CO₃. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления неорганическое основание представляет собой Cs₂CO₃. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой водный растворитель. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой смесь воды и органического растворителя. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления органический растворитель в смеси представляет собой C₁₋₄-спирт, THF, 2-MeTHF, DME, DMF, диоксан или их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления органический растворитель в смеси представляет собой диоксан. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления органический растворитель в смеси представляет собой 2-MeTHF. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления органический растворитель в смеси представляет собой DME. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее время и соответствующая температура от приблизительно 2 ч до всей ночи и при приблизительно 90°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления реакцию проводили при микроволновом облучении. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее время составляет от приблизительно 10 минут до приблизительно 30 минут. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая температура составляет от приблизительно 130°C до приблизительно 170°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая температура от приблизительно 150°C до приблизительно 160°C.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления промежуточные соединения, используемые в получении описанных в настоящем изобретении соединений, получали, как изложено на схеме 2.

Схема 2



На схеме 2 X представляет собой C-H или N. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления 5-членный гетероцикл соединения II-2 представляет собой пиразолил, пирролил, имидазолил или триазолил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R представляет собой NHBoc, йодид, бромид, хлорид или трифторметансульфонат (трифлат, -OTf, CF₃SO₃-). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R представляет собой NHBoc. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R представляет собой бромид или хлорид. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R представляет собой хлорид.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления осуществляли взаимодействие арилфторида II-1 с гетероарилом II-2 при подходящих реакционных условиях S_NAr с получением соединения II-

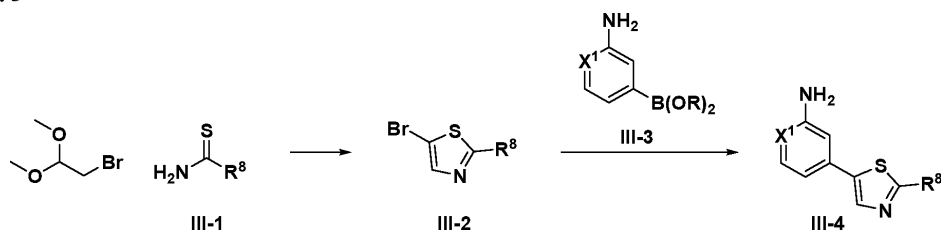
3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления осуществляли взаимодействие гетероарила II-2 с арилфторидом II-1, где R представляет собой хлор. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления осуществляли взаимодействие гетероарила II-2 с арилфторидом II-1, где R представляет собой NH₂OC. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие реакционные условия S_NAr включают в себя соответствующее основание и соответствующий растворитель, в течение соответствующего периода времени при соответствующей температуре. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее основание представляет собой неорганическое основание. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления неорганическое основание представляет собой карбонатное основание. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления карбонатное основание представляет собой карбонат щелочного металла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления карбонат щелочного металла представляет собой K₂CO₃. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой DMSO, NMP, толуол или их комбинации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой смесь воды и DMSO, NMP, толуол или их комбинации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой NMP. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее время и соответствующая температура представляют собой всю ночь и приблизительно 100°C.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение II-3 подвергали подходящим катализированным палладием реакционным условиям кросс-сочетания в присутствии подходящего источника аммония с получением соединения II-4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения II-3, где R представляет собой галоген, подвергали подходящим катализированным палладием реакционным условиям кросс-сочетания в присутствии подходящего источника аммония с получением соединения II-4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения II-3, где R представляет собой бром или хлор, подвергали подходящим катализированным палладием реакционным условиям кросс-сочетания в присутствии подходящего источника аммония с получением соединения II-4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения II-3, где R представляет собой хлор, подвергали подходящим катализированным палладием реакционным условиям кросс-сочетания в присутствии подходящего источника аммония с получением соединения II-4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящий источник аммония представляет собой LiHMDS. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие катализированные палладием реакционные условия кросс-сочетания включают в себя трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0), соответствующий лиганд и соответствующий растворитель в течение соответствующего периода времени при соответствующей температуре. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий лиганд представляет собой 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой диоксан или THF. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее время и соответствующая температура составляют от приблизительно 2 ч до всей ночи и приблизительно 100°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее время и соответствующая температура представляют собой всю ночь и приблизительно 60°C.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие условия реакции гидролиза достаточны для снятия защитных групп с трет-бутилоксикарбонилзащищенного анилина II-3 и получения соединения II-4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие условия реакции гидролиза достаточны для снятия защитных групп с трет-бутилоксикарбонилзащищенного анилина II-3, где R представляет собой NH₂OC, и получения соединения II-4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие условия реакции гидролиза включают в себя соответствующую кислоту и соответствующий растворитель, в течение соответствующего периода времени при соответствующей температуре. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая кислота представляет собой водную HCl. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой метанол. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой EtOAc. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая кислота представляет собой HCl в EtOAc. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее время и соответствующая температура представляют собой приблизительно всю ночь и 50°C.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления промежуточные соединения, используемые в получении описанных в настоящем изобретении соединений, получали, как изложено на схеме 3.

Схема 3



На схеме 3 X^1 и R^8 описаны в настоящем изобретении. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R представляет собой алкильную группу. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R независимо представляет собой алкильную группу или водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления алкильные группы, связанные с тем же атомом бора через соответствующие атомы кислорода при том же атоме бора, представляют собой алкиленовую группу, несущую два атома кислорода на том же атоме бора. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления атом бора, два атома кислорода при том же атоме бора и атом углерода алкиленовой группы, которая является мостиком между двумя атомами кислорода, образуют пяти- или шестичленное кольцо. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления мостиковая алкиленовая группа представляет собой $-C(CH_3)_2C(CH_3)_2-$ и является частью пятичленного кольца.

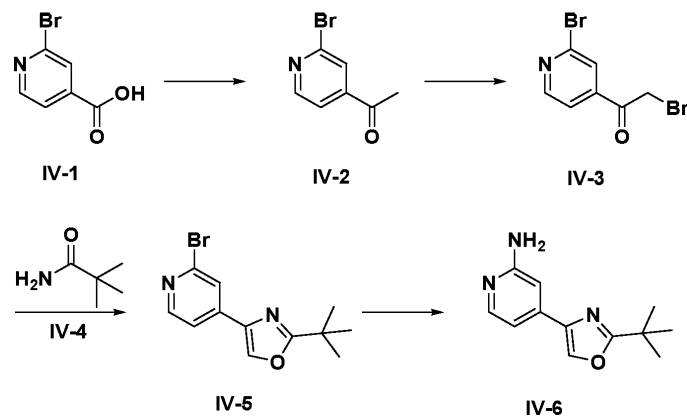
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления осуществляли взаимодействие тиоамида III-1 с бромацетальдегиддиметилацеталем (2-бром-1,1-диметоксиэтан) при подходящих реакционных условиях конденсации с последующими подходящими реакционными условиями бромирования с получением 2-замещенного бромтиазола III-2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие условия реакции конденсации достаточны для получения промежуточного соединения 2-замещенного тиазола, что обеспечивает 2-замещенный бромтиазол III-2 после бромирования при подходящих условиях реакции бромирования. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие условия реакции конденсации включают в себя соответствующий кислотный катализатор и соответствующий растворитель в течение соответствующего периода времени при соответствующей температуре. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая кислота представляет собой пара-толуолсульфоновую кислоту. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой уксусную кислоту. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее время и соответствующая температура представляют собой всю ночь и приблизительно 120°C . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие условия реакции бромирования достаточны для бромирования промежуточного соединения 2-замещенного тиазола и получения соединения III-2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие условия реакции бромирования включают в себя соответствующее бромирующее средство и соответствующий растворитель в течение соответствующего периода времени при соответствующей температуре. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее бромирующее средство представляет собой NBS. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой DMF. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее время и соответствующая температура представляют собой приблизительно 1 ч и комнатную температуру.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления осуществляли взаимодействие борного реагента III-3 с 2-замещенным бромтиазолом III-2 при подходящих катализируемых металлом реакционных условиях кросс-сочетания с получением соединения III-4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления 2-замещенный бромтиазол представляет собой 5-бром-2-замещенный тиазол. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие катализируемые металлом реакционные условия кросс-сочетания включают в себя палладий. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие катализируемые металлом реакционные условия кросс-сочетания включают в себя палладий, соответствующее основание и соответствующий растворитель в течение соответствующего периода времени и при соответствующей температуре. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления палладий получали в форме $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее основание представляет собой неорганическое основание. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления неорганическое основание представляет собой карбонат, фосфат, оксид или гидроксид. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления неорганическое основание представляет собой неорганическое основание щелочного металла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления щелочной металл представляет собой натрий, калий, цезий или их комбинации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления неорганическое основание представляет собой Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 или их комбинации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления комбинация представляет собой комбинацию Na_2CO_3 и K_2CO_3 . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления неорганическое основание представляет собой K_2CO_3 . В соответствии с неко-

торыми вариантами осуществления неорганическое основание представляет собой Cs_2CO_3 . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой водный растворитель. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой смесь воды и органического растворителя. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления органический растворитель в смеси представляет собой C_{1-4} -спирт, THF, DMF, диоксан или их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления органический растворитель в смеси представляет собой диоксан. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее время и соответствующая температура представляют собой всю ночь и приблизительно 80°C .

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления промежуточные соединения, используемые в получении описанных в настоящем изобретении соединений, получали, как изложено на схеме 4.

Схема 4



В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пиридинкарбоновую кислоту IV-1 превращали в метилкетон IV-2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение IV-1 превращали в соединение IV-2 с применением последовательности реакций, упоминаемой альтернативно как синтез кетонов по Вайнребу. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления осуществляли взаимодействие соединения IV-1 при серии подходящих реакционных условий с получением соединения IV-2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления серия включает в себя подходящие условия реакции активации карбоновой кислоты, подходящие условия реакции образования амидов по Вайнребу и подходящие условия реакции алкилирования, относящиеся к такой последовательности. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления условия реакции активации карбоновой кислоты включают в себя соответствующее активирующее средство карбоновой кислоты и растворитель в течение соответствующего периода времени и при соответствующей температуре. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления активирующее средство карбоновой кислоты представляет собой карбонилдидимидазол. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления растворитель представляет собой DCE или DCM. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления время и температура представляют собой от 15 мин до 60 мин и комнатную температуру. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления условия реакции образования амидов по Вайнребу включают в себя кислотную соль N_2O -диметилгидроксиламина и соответствующий растворитель в течение соответствующего периода времени при соответствующей температуре. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кислотная соль N_2O -диметилгидроксиламина представляет собой гидрохлоридную соль. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления растворитель является таким же, что включен в условия реакции активации карбоновой кислоты. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления время и температура представляют собой всю ночь и комнатную температуру. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления условия реакции алкилирования включают в себя соответствующее алкилметаллорганическое средство и растворитель в течение соответствующего периода времени и при соответствующей температуре. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления алкилметаллорганическое средство представляет собой CH_3MgBr , CH_3MgCl , CH_3MgI , $(\text{CH}_3)_2\text{Mg}$ или CH_3Li . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления алкилметаллорганическое средство представляет собой CH_3MgBr . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления растворитель представляет собой THF, Et_2O или их комбинации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления растворитель представляет собой THF. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления время и температура представляют собой всю ночь и от 0°C до комнатной температуры. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления начальную температуру поддерживали в первый раз, после чего температуру оставляли нагреваться до второй температуры во второй раз. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления начальная температура составляет приблизительно 0°C , первое время составляет от 15 мин до 60 мин, вторая температура представляет собой комнатную температуру и второе время представляет собой всю ночь.

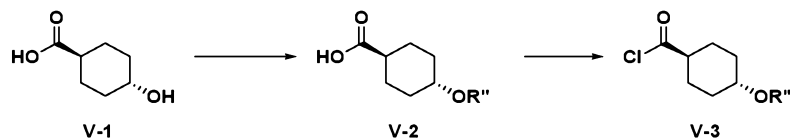
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления α -бромкетон IV-3 получали подверганием кетона IV-2 подходящим условиям бромирования. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие условия бромирования включают в себя бром, HBr и уксусную кислоту в течение подходящего времени при подходящей температуре. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящее время представляет собой всю ночь. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящая температура представляет собой приблизительно комнатную температуру.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления α -галогенкетон IV-3 обрабатывали амидом IV-4 и соответствующей солью серебра в соответствующем растворителе в течение соответствующего периода времени при соответствующей температуре с получением соединения IV-5. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соль серебра представляет собой AgOTf, AgBF₄, AgClO₄ или AgSbF₆. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соль серебра представляет собой AgSbF₆. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соль серебра представляет собой AgOTf. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления растворитель представляет собой EtOAc, диоксан или DCE. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления время представляет собой всю ночь. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления температура составляет от приблизительно 50°C до приблизительно 100°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления температура составляет приблизительно 70°C или приблизительно 100°C.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения IV-5 подвергали подходящим катализированным палладием реакционным условиям кросс-сочетания в присутствии подходящего источника аммония с получением соединения IV-6. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящий источник аммония представляет собой LiHMDS. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие катализированные палладием реакционные условия кросс-сочетания включают в себя трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0), соответствующий лиганд и соответствующий растворитель в течение соответствующего периода времени при соответствующей температуре. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий лиганд представляет собой 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой диоксан или THF. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее время и соответствующая температура представляют собой от приблизительно 2 ч до всей ночи и приблизительно 100°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее время и соответствующая температура представляют собой всю ночь и приблизительно 60°C.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления промежуточные соединения, используемые в получении описанных в настоящем изобретении соединений, получали, как изложено на схеме 5.

Схема 5



В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R" представляет собой защитную группу для спирта. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления защитная группа для спирта представляет собой метил, замещенную металльную группу, замещенную этильную группу, замещенную бензильную группу или силильную группу, как описано в, например, Wuts, P. G. M. "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" (2014) John Wiley & Sons ISBN: 978-1-118-05748-3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления защитная группа для спирта представляет собой силильную группу. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления силильная группа представляет собой трет-бутилдиметилсилил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения V-1 подвергали подходящим условиям реакции защиты спирта с образованием бис-силильного промежуточного соединения с последующими подходящими условиями реакциями гидролиза с получением соединения V-2 в случае, если R" представляет собой силильную группу. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R" представляет собой трет-бутилдиметилсилил и условия реакций защиты спирта включают в себя трет-бутилдиметилсилилгалогенид и соответствующее основание в соответствующем растворителе в течение соответствующего периода времени при соответствующей температуре. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления трет-бутилдиметилсилилгалогенид представляет собой трет-бутилдиметилсилилхлорид. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления основание представляет собой имидазол. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления растворитель представляет собой DMF. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления время представляет собой приблизительно 2 ч, и температура представляет собой приблизительно комнатную температуру. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления бис-силильное промежуточное соединение (силильный сложный эфир) подвергали подходящим реакционным условиям гидролиза с образованием соединения V-2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие условия реакции

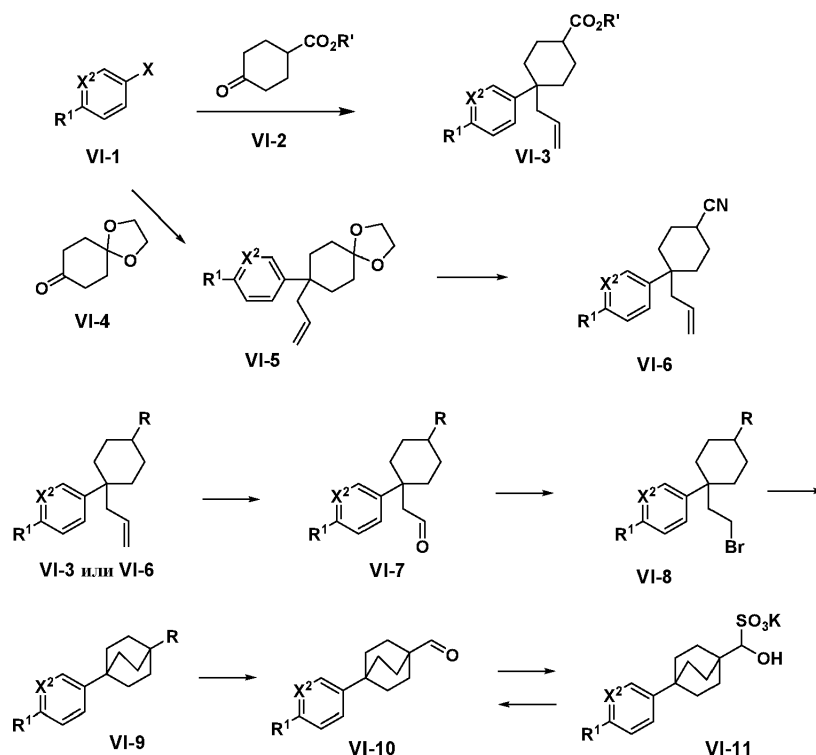
гидролиза включают в себя основание в соответствующем растворителе в течение соответствующего периода времени при соответствующей температуре. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления основание представляет собой K_2CO_3 . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления растворитель представляет собой смесь воды, этанола и THF. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления растворитель представляет собой водный этанол, водный THF или их комбинации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления время представляет собой 3 ч, и температура представляет собой приблизительно комнатную температуру.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, где R" представляет собой метил, замещенную металльную группу, замещенную этильную группу или замещенную бензильную группу, соединение V-1 подвергали подходящим условиям реакции защиты спирта с образованием бис-алкильного промежуточного соединения (где и карбоновая кислота, и спирт -ОН являются алкилированными, с образованием сложного эфира и эфира, соответственно, и, в целях схемы 5, и схем, ссылающихся на схему 5, или схем, ссылающихся на промежуточные соединения или продукты, раскрытые на схеме 5, алкильные группы на бис-алкильном промежуточном соединении представляют собой метил, замещенную металльную группу, замещенную этильную группу или замещенную бензильную группу) с последующими подходящими реакционными условиями гидролиза с получением соединения V-2.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления защищенный спирт V-2 превращали в хлорангидрид V-3 при подходящих реакционных условиях хлорирования. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления реакционные условия хлорирования включают в себя (хлорметилен)диметилиминий хлорид и соответствующее основание в соответствующем растворителе в течение соответствующего периода времени при соответствующей температуре. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления основание представляет собой безводный K_2CO_3 . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления растворитель представляет собой толуол. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления время составляет от приблизительно 0,5 ч до приблизительно 2 ч. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления температура представляет собой приблизительно $0^\circ C$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления температура представляет собой комнатную температуру.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления промежуточные соединения, используемые в получении описанных в настоящем изобретении соединений, получали, как изложено на схеме 6.

Схема 6



На схеме 6 X^2 и R^1 описаны в настоящем изобретении. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления X представляет собой галогенид. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления галогенид представляет собой хлорид, бромид или йодид. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления галогенид представляет собой бромид. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R представляет собой $-CO_2R'$ или $-CN$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R' представляет собой $-C_{1-6}$ алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R^1 представляет собой $-CH_3$, $-C(CH_3)_3$ или $-CH_2CH_3$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R''

представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления галогенид VI-1 охлаждали до соответствующей температуры, осуществляли взаимодействие при подходящих условиях обмена металл-галоген с соответствующим растворителем в течение соответствующего периода времени и при соответствующей температуре, а затем позже осуществляли взаимодействие с соответствующим кетоном VI-2 в течение соответствующего периода времени и при соответствующей температуре с получением третичного спирта. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие условия обмена металл-галоген включают в себя металлоорганическое средство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой THF. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления металлоорганическое средство представляет собой алкиллитий. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления алкиллитий представляет собой *n*-бутиллитий. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения VI-1 охлаждали до приблизительно -78°C перед добавлением металлоорганического средства. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления осуществляли взаимодействие соединения VI-1 в течение приблизительно одного часа при приблизительно -78°C перед добавлением кетона VI-2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления осуществляли взаимодействие соединения VI-1 в течение приблизительно 2 ч после добавления кетона VI-2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая температура для реакции соединения VI-1 и кетона VI-2 составляет приблизительно -78°C . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления осуществляли взаимодействие третичного спирта при соответствующих условиях аллилирования, которые включают в себя применение аллилирующего средства и кислоты Льюиса, в соответствующем растворителе в течение соответствующего периода времени и при соответствующей температуре с образованием соединения VI-3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее аллилирующее средство представляет собой аллилтриметилсилан. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая кислота Льюиса представляет собой $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой DCM. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая температура в течение соответствующего времени представляет собой приблизительно -78°C в течение приблизительно 1 ч. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления реакцию дополнительно подогрели до приблизительно комнатной температуры всю ночь. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая температура в течение соответствующего времени представляет собой приблизительно 0°C в течение всей ночи.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления галогенид VI-1 охлаждали до соответствующей температуры, осуществляли взаимодействие при подходящих условиях обмена металл-галоген с соответствующим растворителем в течение соответствующего периода времени и при соответствующей температуре, а затем позже осуществляли взаимодействие с соответствующим кетоном VI-4 в течение соответствующего периода времени и при соответствующей температуре с получением третичного спирта. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие условия обмена металл-галоген включают в себя металлоорганическое средство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой THF. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления металлоорганическое средство представляет собой алкиллитий. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления алкиллитий представляет собой *n*-бутиллитий. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения VI-1 охлаждали до приблизительно -60°C перед добавлением металлоорганического средства. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения VI-4 медленно добавляли в течение приблизительно 45 мин при приблизительно -60°C . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления осуществляли взаимодействие соединения VI-1 в течение приблизительно 1 ч при -60°C после полного добавления кетона VI-4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая температура для осуществления взаимодействия соединения VI-1 и кетона VI-4 составляет приблизительно -60°C . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления осуществляли взаимодействие третичного спирта при подходящих условиях аллилирования, которые включают в себя применение аллилирующего средства и кислоты Льюиса, в соответствующем растворителе в течение соответствующего периода времени и при соответствующей температуре с образованием соединения VI-5. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее аллилирующее средство представляет собой аллилтриметилсилан. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая кислота Льюиса представляет собой $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой DCM. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая температура в течение соответствующего времени представляет собой приблизительно -65°C в течение приблизительно 1 ч.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления осуществляли взаимодействие соединения VI-5 при 1,3-диоксалановых условиях снятия защитных групп в течение соответствующего периода времени в соответствующем растворителе и при соответствующей температуре, с последующим восстановительным цианированием полученного кетонового промежуточного соединения в течение соответствующего периода времени в соответствующем растворителе и при соответствующей температуре с по-

лучением соединения VI-6. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления 1,3-диоксалановые условия снятия защитных групп включают в себя применением соответствующей кислоты. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая кислота представляет собой муравьиную кислоту. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой смесь THF/воды. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая температура в течение соответствующего времени составляет от приблизительно 40°C до приблизительно 65°C всю ночь. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления осуществляли взаимодействие полученного кетона при соответствующих условиях восстановительного цианирования в течение соответствующего периода времени в соответствующем растворителе и при соответствующей температуре с образованием соединения VI-6. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующие условия восстановительного цианирования включают в себя применение соответствующего средства цианирования и соответствующего основания. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее средство цианирования представляет собой соответствующий изоцианид. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий изоцианид представляет собой толуолсульфонилметила изоцианид (Tos-MIC). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее основание представляет собой сильное, не нуклеофильное основание. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления сильное, не нуклеофильное основание представляет собой трет-BuOK. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой DME. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кетоновое промежуточное соединение и соответствующее средство цианирования охлаждали до приблизительно 0 - 5°C перед добавлением соответствующего основания. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее основание медленно добавляли в течение приблизительно 1 ч при приблизительно 0 - 5°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления реакция восстановительного цианирования проходит в течение приблизительно 1 ч при 25°C после полного добавления основания. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления реакция восстановительного цианирования проходит в течение приблизительно 2 ч при 25°C после завершения добавления основания. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая температура для реакции восстановительного цианирования представляет собой приблизительно 25°C.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления осуществляли взаимодействие соединения VI-3 или соединения VI-6 при подходящих условиях окислительного расщепления в течение соответствующего периода времени в соответствующем растворителе и при соответствующей температуре с получением соединения VI-7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления условия окислительного расщепления включают в себя применение осмиевого средства и N-метилморфолин-N-оксида с образованием промежуточного диольного соединения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления осмиевое средство представляет собой OsO₄ или K₂OsO₄·2H₂O. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой смесь ACN/воды. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой смесь ацетона/воды. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая температура в течение соответствующего времени составляет от приблизительно 0°C до приблизительно комнатной температуры в течение всей ночи. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая температура в течение соответствующего времени составляет от приблизительно 0°C до приблизительно комнатной температуры в течение 2 ч. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая температура в течение соответствующего времени представляет собой приблизительно комнатную температуру в течение 2 ч. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления диол отщепляли с образованием соединения VI-7 при соответствующих условиях окислительного расщепления в течение соответствующего периода времени в соответствующем растворителе и при соответствующей температуре. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующие условия окислительного расщепления включают в себя применение NaIO₄. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой смесь THF/воды. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления NaIO₄ добавляли к диольному промежуточному соединению в течение приблизительно 0,5 ч при приблизительно 0-5°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая температура в течение соответствующего времени после завершения добавления NaIO₄ составляет от приблизительно 0°C до приблизительно комнатной температуры в течение 3 ч. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая температура в течение соответствующего времени после завершения добавления NaIO₄ представляет собой приблизительно комнатную температуру в течение 3 ч.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения VI-7 восстанавливали до первичного спирта при подходящих условиях восстановления, а затем галогенировали при подходящих условиях галогенирования с получением соединения VI-8. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие условия восстановления включают в себя применение боргидридного средства. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления условия восстановления включают в себя применение NaBH₄ в соответствующем растворителе, при соответствующей температуре в течение соответ-

ствующего периода времени. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой THF. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая температура в течение соответствующего времени представляет собой приблизительно 0°C в течение приблизительно 1 ч. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления реакцию нагревали до приблизительно комнатной температуры в течение приблизительно 3 ч. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления осуществляли взаимодействие первичного спирта при подходящих условиях галогенирования с получением алкилгалогенида. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие условия галогенирования представляют собой условия бромирования, которые включают в себя применение CBr_4 в соответствующем растворителе при соответствующей начальной температуре с последующим PPh_3 в соответствующем растворителе при соответствующей температуре в течение соответствующего периода времени. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой галогенированный растворитель, такой как DCM. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая начальная температура представляет собой приблизительно 0°C . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая начальная температура представляет собой приблизительно 0°C , и PPh_3 медленно добавляли в течение приблизительно 1 ч. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая температура и время после завершения добавления PPh_3 представляет собой приблизительно 25°C в течение приблизительно 1,5 ч. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель для добавления PPh_3 представляет собой THF. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления реакцию дополнительно нагревали до приблизительно комнатной температуры в течение всей ночи.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение VI-8 подвергали внутримолекулярным условиям алкилирования с образованием соединения VI-9. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления внутримолекулярные условия алкилирования включают в себя подходящее основание в соответствующем растворителе при соответствующей температуре в течение соответствующего периода времени. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящее основание представляет собой диизопропиламид лития. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой смесь HMPA и THF. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящее основание медленно добавляли в течение 1 ч при приблизительно -65°C . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая температура в течение соответствующего периода времени после завершения добавления соответствующего основания представляет собой приблизительно -65°C в течение приблизительно 3 ч.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, если R представляет собой $-\text{CN}$, соединение VI-9 восстанавливали до альдегида VI-10 подходящими условиями восстановления. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, если R представляет собой $-\text{CO}_2\text{Et}$, соединение VI-9 восстанавливали подходящими условиями восстановления, а затем окислением до альдегида VI-10 подходящими условиями окисления. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие условия восстановления включают в себя применение DIBALH в соответствующем растворителе при соответствующей температуре в течение соответствующего периода времени. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой толуол. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления DIBALH добавляли при соответствующей температуре в течение соответствующего времени. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления DIBALH медленно добавляли в течение 1 ч при приблизительно -65°C . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая температура в течение соответствующего времени после завершения добавления DIBALH представляет собой приблизительно -65°C в течение приблизительно 1 ч. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие условия окисления представляют собой окисления на основе хрома. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие условия окисления включают в себя применение PCC в соответствующем растворителе при соответствующей температуре в течение соответствующего периода времени. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления добавляли силикагель. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой DCM. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая температура представляет собой приблизительно комнатную температуру в течение приблизительно 2 ч. Альтернативно, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления условия окисления включают в себя применение оксалилхлорида и DMSO с аминовым основанием в соответствующем растворителе при соответствующей температуре в течение соответствующего периода времени. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее аминовое основание представляет собой TEA. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой DCM. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая температура в течение соответствующего периода времени представляет собой приблизительно -78°C в течение приблизительно 1 ч.

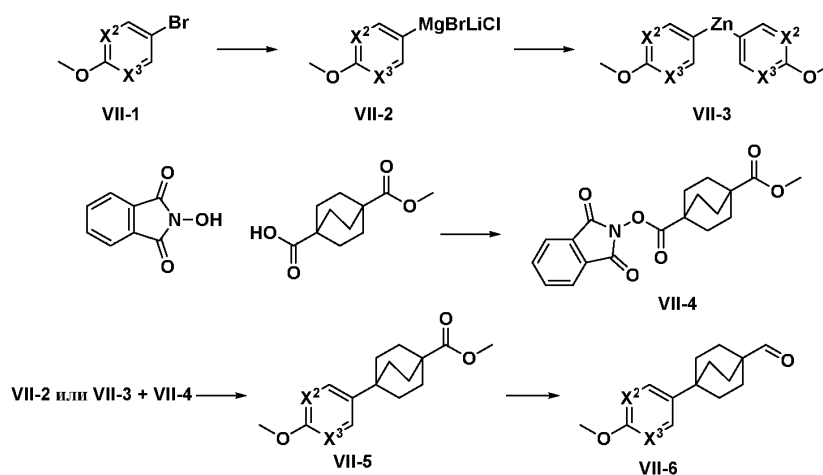
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления альдегид VI-10 превращали в бисульфитный аддукт VI-11 при подходящих условиях. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления

подходящие условия включают в себя применение соответствующего реагента в соответствующем растворителе при соответствующей температуре в течение соответствующего периода времени. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий реагент представляет собой водный метабисульфит калия. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой THF. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая температура и время представляет собой приблизительно 45°C в течение представляет собой 3,5 ч. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления реакцию дополнительно охлаждали до приблизительно комнатной температуры в течение всей ночи.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления бисульфитный аддукт VI-11 превращали снова в альдегид VI-10 при подходящих условиях. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие условия включают в себя применение соответствующего основания в соответствующем растворителе при соответствующей температуре в течение соответствующего периода времени. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее основание представляет собой карбонатную соль. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее основание представляет собой водный карбонат натрия. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой DCM. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая температура и время представляют собой приблизительно 25°C в течение приблизительно 1 ч.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления промежуточные соединения, используемые в получении описанных в настоящем изобретении соединений, получали, как изложено на схеме 7.

Схема 7



На схеме 7 X^2 , X^3 , X^4 , R^1 и R^2 описаны в настоящем изобретении. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления оба X^2 и X^3 представляют собой N. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления или X^2 , или X^3 представляет собой N, а другой представляет собой CR^2 . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления оба X^2 и X^3 представляют собой CR^2 .

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления галогенид VII-1 охлаждали до соответствующей температуры и осуществляли взаимодействие при подходящих условиях обмена металл-галоген с соответствующим растворителем в течение соответствующего периода времени и при соответствующей температуре с получением арил- или гетероарилмагния бромидной соли VII-2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие условия обмена металл-галоген включают в себя реагент металла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой THF. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления реагент металла представляет собой магний. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие условия обмена металл-галоген включают в себя хлорид лития. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие условия обмена металл-галоген включают в себя активирующий реагент магния. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящий активирующий реагент магния включает в себя DIBAL-H. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящий металл, подходящую соль и подходящий растворитель объединяли при 10°C или при комнатной температуре. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления магний, хлорид лития и THF объединяли при 10°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления магний, хлорид лития и THF объединяли при комнатной температуре. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления DIBAL-H добавляли к смеси подходящего металла, подходящей соли и подходящего растворителя при 10°C или при комнатной температуре, и реакционную смесь перемешивали в течение приблизительно 15 мин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления температуру понижали или поддерживали. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления температуру понижали до 0°C. В соответствии с

некоторыми вариантами осуществления раствор соединения VII-1 в THF добавляли к реакции. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления осуществляли взаимодействие соединения VII-1 в течение от приблизительно 1 ч до двух ч после добавления соединения VII-1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления осуществляли взаимодействие соединения VII-1 в течение приблизительно 1 ч при приблизительно 10°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая температура для осуществления взаимодействия соединения VII-1 представляет собой приблизительно 25°C.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления осуществляли взаимодействие арил- или гетероарилмагния бромидной соли VII-2 при подходящих условиях замены цинка соответствующим растворителем в течение соответствующего периода времени и при соответствующей температуре с получением цинкового арильного или гетероарильного димера VII-3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие условия замены цинка включают в себя галогенидную соль цинка. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие условия замены цинка включают в себя хлорид цинка. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой THF. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления осуществляли взаимодействие соединения VII-2 в течение приблизительно 1 ч после добавления галогенидной соли цинка. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления осуществляли взаимодействие соединения VII-2 в течение приблизительно 1 ч при приблизительно 25°C после добавления галогенидной соли цинка. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая температура для осуществления взаимодействия соединения VII-2 представляет собой приблизительно 25°C.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления осуществляли взаимодействие 1,4-эндостиленициклогексилкарбоновой кислоты N-гидроксифталимидом при подходящих условиях реакции сочетания с получением соединения VII-4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие условия реакции сочетания включают в себя соответствующее средство сочетания, соответствующее основание и соответствующий растворитель в течение соответствующего периода времени и при соответствующей температуре. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления средство сочетания представляет собой N,N-диизопропилкарбодиимид. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления основание представляет собой DMAP. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления растворитель представляет собой DCM или DCE. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления время и температура представляют собой всю ночь и комнатную температуру.

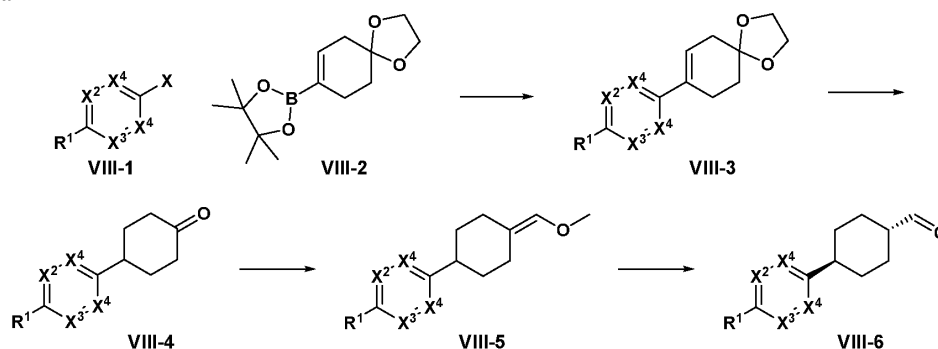
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления осуществляли взаимодействие соединения VII-2 и соединения VII-4 при подходящих реакционных условиях кросс-сочетания арил-алкил с получением арил-алкила VII-5. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления осуществляли взаимодействие соединения VII-3 и соединения VII-4 при подходящих реакционных условиях кросс-сочетания арил-алкил с получением арил-алкила VII-5. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления осуществляли взаимодействие соединения VII-4 при подходящих реакционных условиях кросс-сочетания арил-алкил с получением арил-алкила VII-5. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие реакционные условия кросс-сочетания арил-алкил включают в себя никель. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие реакционные условия кросс-сочетания арил-алкил включают в себя никель, где X^2 представляет собой -CMe и X^3 представляет собой -CMe, или где X^2 представляет собой -CMe и X^3 представляет собой -CH. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие реакционные условия кросс-сочетания арил-алкил включают в себя никель, где X^2 представляет собой -CMe и X^3 представляет собой -CMe. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие реакционные условия кросс-сочетания арил-алкил включают в себя никель, где X^2 представляет собой -CMe и X^3 представляет собой -CH. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие реакционные условия кросс-сочетания арил-алкил включают в себя подходящий источник Ni, подходящий арилцинковый или гетероарилцинковый реагент, подходящий вспомогательный лиганд и растворитель в течение соответствующего периода времени при соответствующей температуре. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления источник Ni представляет собой ацетилацетонат никеля (II). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления источник Ni представляет собой Ni(II) галогенид или его сольват. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления Ni(II) галогенид представляет собой Ni(II) хлорид или Ni(II) бромид. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления арилцинковый реагент представляет собой замещенный фенилцинковый реагент. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления замещенный фенилцинковый реагент представляет собой метоксифенилцинковый реагент. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления метоксифенилцинковый реагент представляет собой бис(4-метокси-3-метилфенил)цинк или бис(4-метокси-3,5-диметилфенил)цинк. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероарилцинковый реагент представляет собой замещенный пиридинилцинковый реагент. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления замещенный пиридинилцинковый реагент представляет собой метоксипиридинилцинковый реагент. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления метоксипиридинилцинковый реагент представляет собой бис(6-метокси-5-метилпиридин-3-ил)цинк. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления вспомогательный лиганд представляет собой

2,2'-бипиридин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, если X^2 представляет собой -СМе и X^3 представляет собой -СМе, вспомогательный лиганд представляет собой 2,2'-бипиридин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления вспомогательный лиганд представляет собой алкилзамещенный 2,2'-бипиридин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления алкилзамещенный 2,2'-бипиридин представляет собой 6,6'-диметил-2,2'-бипиридин или 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления алкилзамещенный 2,2'-бипиридин представляет собой 6,6'-диметил-2,2'-бипиридин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, если X^2 представляет собой -СМе и X^3 представляет собой -СН, алкилзамещенный 2,2'-бипиридин представляет собой 6,6'-диметил-2,2'-бипиридин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие реакционные условия кросс-сочетания арил-алкил включают в себя железо. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие реакционные условия кросс-сочетания арил-алкил включают в себя железо, где X^2 представляет собой -СМе и X^3 представляет собой N. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие реакционные условия кросс-сочетания арил-алкил включают в себя железо, где соединение VII-2 представляет собой X^2 , который представляет собой -СМе и X^3 представляет собой N, и осуществляли взаимодействие с соединением VII-4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил, N,N'-диметилпропиленмочевину (DMPU), DMF, THF или их комбинации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления растворитель представляет собой DMPU. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления время и температура представляют собой всю ночь и 25°C.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления арил-алкильное соединение VII-5 восстанавливали до спирта подходящими условиями восстановления с последующим окислением до альдегида VII-6 подходящими условиями окисления. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие условия восстановления включают в себя применение DIBALH в соответствующем растворителе при соответствующей температуре в течение соответствующего периода времени. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой DCM. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая температура в течение соответствующего времени представляет собой приблизительно -78°C в течение приблизительно 1 ч. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления реакцию дополнительно нагревали до приблизительно комнатной температуры в течение приблизительно двух часов с получением спирта. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие условия окисления представляют собой окисления на основе хрома. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие условия окисления включают в себя применение PCC в соответствующем растворителе при соответствующей температуре в течение соответствующего периода времени. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления добавляли силикагель. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой DCM. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая температура представляет собой приблизительно комнатную температуру в течение приблизительно 2 ч. Альтернативно, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления условия окисления включают в себя применение оксалилхлорида и DMSO с аминовым основанием в соответствующем растворителе при соответствующей температуре в течение соответствующего периода времени. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее аминовое основание представляет собой TEA. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой DCM. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая температура в течение соответствующего периода времени представляет собой приблизительно -78°C в течение приблизительно 1 ч.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления промежуточные соединения, используемые в получении описанных в настоящем изобретении соединений, получали, как изложено на схеме 8.

Схема 8



На схеме 8 заместители X^2 , X^3 , X^4 , R^1 , R^2 и R^3 описаны в настоящем изобретении. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления X^2 представляет собой C- R^2 , X^3 представляет собой C-H и каждый X^4 представляет собой C-H. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления X представля-

ет собой галогенид. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления галогенид представляет собой хлорид, бромид или йодид.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления осуществляли взаимодействие сложного эфира бороновой кислоты VIII-2 с галогенидом VIII-1 при подходящих катализируемых металлом реакционных условиях кросс-сочетания с получением соединения VIII-3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие катализируемые металлом условия кросс-сочетания включают в себя палладий. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие катализируемые металлом реакционные условия кросс-сочетания включают в себя палладий, соответствующее основание и соответствующий растворитель в течение соответствующего периода времени и при соответствующей температуре. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления палладий получали в форме Pd(dppf)Cl₂ или Pd(PPh₃)₄. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее основание представляет собой неорганическое основание. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления неорганическое основание представляет собой карбонат, фосфат, оксид или гидроксид. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления неорганическое основание представляет собой натрий, калий, цезий или их комбинации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления неорганическое основание представляет собой Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ или их комбинации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления комбинация представляет собой комбинацию Na₂CO₃ и K₂CO₃. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления неорганическое основание представляет собой K₂CO₃. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления неорганическое основание представляет собой Cs₂CO₃. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой водный растворитель. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой смесь воды и органического растворителя. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления органический растворитель в смеси представляет собой C₁₋₄-спирт, THF, DMF, DME, диоксан, ацетонитрил или их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления органический растворитель в смеси представляет собой диоксан. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее время составляет от приблизительно 1 ч до всей ночи. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая температура составляет от приблизительно 50°C до приблизительно 115°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая температура представляет собой приблизительно 50°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая температура представляет собой приблизительно 100°C.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение VIII-3 подвергали подходящим условиям гидрирования с последующей обработкой при соответствующих кислотных условиях с получением циклогексанона VIII-4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие условия гидрирования включают в себя палладиевый катализатор. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления катализируемые палладием условия гидрирования включают в себя 10% Pd/C в атмосфере, включающей в себя газообразный водород, в соответствующем растворителе в течение соответствующего периода времени при соответствующей температуре. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления газообразный водород присутствует в атмосфере при парциальном давлении приблизительно 1 атм. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления растворитель представляет собой EtOAc, этанол, метанол или их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее время составляет от приблизительно 4,5 ч до всей ночи, и соответствующая температура представляет собой приблизительно комнатную температуру. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кислотные условия включают в себя муравьиную кислоту в смеси воды и толуола в течение соответствующего периода времени при соответствующей температуре. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее время представляет собой приблизительно 4 ч, и соответствующая температура представляет собой приблизительно 120°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее время представляет собой всю ночь, и соответствующая температура представляет собой точку кипения растворителя. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кислотные условия включают в себя PPTS в смеси ацетона и воды в течение соответствующего периода времени при соответствующей температуре. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее время представляет собой приблизительно 10 ч, и соответствующая температура представляет собой приблизительно 60°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кислотные условия включают в себя 3 M HCl и THF в течение соответствующего периода времени при соответствующей температуре. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее время составляет от приблизительно от 3 ч до всей ночи, и соответствующая температура представляет собой приблизительно 60°C.

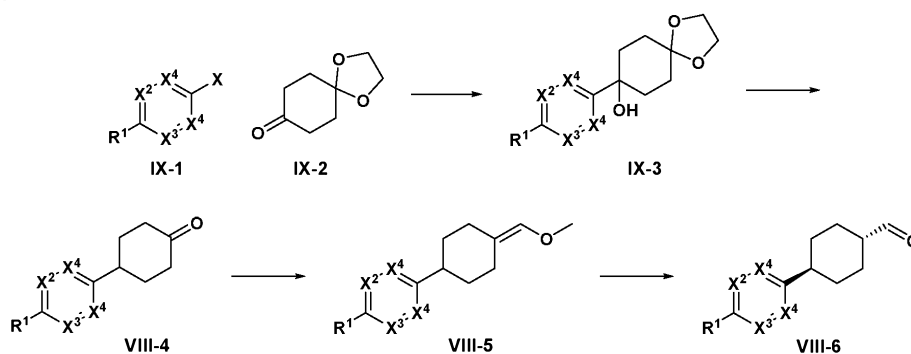
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления осуществляли взаимодействие соединения VIII-4 при подходящих условиях гомологизации с увеличением углеродной цепи на один атом с получением енольного эфира VIII-5. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие условия гомологизации с увеличением углеродной цепи на один атом включают в себя депротонирова-

ние соли фосфония соответствующим основанием в соответствующем растворителе в течение соответствующего первого времени при соответствующей первой температуре перед добавлением циклогексанола VIII-4 в течение второго времени при второй температуре. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фосфониевая соль представляет собой алкилтрифенилфосфониевую соль. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления алкилтрифенилфосфониевая соль представляет собой алкилтрифенилфосфония хлорид. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления алкилтрифенилфосфония хлорид представляет собой (метоксиметил)трифенилфосфония хлорид $[\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{OCH}_3 \text{ Cl}^-]$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее основание представляет собой LiHMDS, NaHMDS или KHMDS. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее основание представляет собой NaHMDS. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой THF. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее первое время составляет от приблизительно 0,5 ч до приблизительно 2 ч, и соответствующая первая температура представляет собой приблизительно 0°C . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее второе время составляет от приблизительно 0,5 ч до приблизительно 3 ч, и соответствующая первая температура представляет собой приблизительно 0°C . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее второе время составляет всю ночь, и соответствующая вторая температура начинается при 0°C и ее оставляли повышаться до приблизительно комнатной температуры в течение второго времени.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления енольный эфир VIII-5 гидролизуют при подходящих кислотных условиях с получением смеси цис- и транс-альдегидов, где транс-альдегид представляет собой соединение VIII-6. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие кислотные условия включают в себя соответствующую кислоту в соответствующем растворителе в течение соответствующего периода времени при соответствующей температуре. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кислота представляет собой муравьиную кислоту, растворитель представляет собой смесь воды и толуола, время составляет от приблизительно 2 ч до всей ночи и температура представляет собой от приблизительно 120°C до приблизительно 130°C . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кислота представляет собой HCl, растворитель представляет собой THF, время составляет от приблизительно 1 ч до приблизительно 6 ч, и температура представляет собой приблизительно 60°C . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления обработкой смеси цис- и транс-альдегидов при подходящих основных условиях получали смесь дополнительно обогащенного транс-альдегидом соединения VIII-6. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие основные условия включают в себя соответствующее основание в соответствующем растворителе в течение соответствующего периода времени при соответствующей температуре. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления основание представляет собой NaOH. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления растворитель представляет собой водную смесь растворителей, которая включает в себя EtOH, толуол, THF или их комбинации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления водная смесь растворителей включает в себя толуол. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления водная смесь растворителей включает в себя THF. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее время составляет от приблизительно 5 ч до всей ночи, и соответствующая температура представляет собой приблизительно комнатную температуру. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления основание представляет собой NaOMe. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления растворитель представляет собой C_{1-4} спирт или их смеси. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления растворитель представляет собой метанол или этанол. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующее время составляет от 4 ч до всей ночи, и соответствующая температура представляет собой приблизительно комнатную температуру. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дополнительной очисткой смеси цис- и транс-альдегидов получали транс-альдегид VIII-6. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дополнительная очистка включает в себя методики кристаллизации, хроматографии или их комбинации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дополнительная очистка включает в себя кристаллизацию.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления промежуточные соединения, используемые в получении описанных в настоящем изобретении соединений, получали, как изложено на схеме 9.

Схема 9



На схеме 9 заместители X^2 , X^3 , X^4 , R^1 , R^2 , R^3 и m описаны в настоящем изобретении. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления X^2 представляет собой $C-R^2$, X^3 представляет собой $C-H$ и каждый X^4 представляет собой $C-H$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления X представляет собой галогенид. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления галогенид представляет собой хлорид, бромид или йодид.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение IX-1 охлаждали до соответствующей температуры, осуществляли взаимодействие при подходящих условиях обмена металл-галоген в соответствующем растворителе в течение соответствующего первого времени и при соответствующей первой температуре, а затем позже осуществляли взаимодействие с соответствующим кетоном IX-2 в течение соответствующего второго времени и при соответствующей второй температуре с получением соединения IX-3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие условия обмена металл-галоген включают в себя металлорганическое средство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления металлорганическое средство представляет собой алкиллитиевый реагент. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления алкиллитиевый реагент представляет собой *n*-бутиллитий. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий растворитель представляет собой THF. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение IX-1 охлаждали до приблизительно -78°C перед добавлением металлорганического средства. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления первое время составляет от приблизительно 1 ч до приблизительно 2 ч, и первая температура представляет собой -78°C . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления второе время представляет собой приблизительно 3 ч, и вторая температура представляет собой приблизительно -78°C . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления второе время представляет собой всю ночь, и вторая температура изначально представляет собой приблизительно -78°C и ее оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение второго времени.

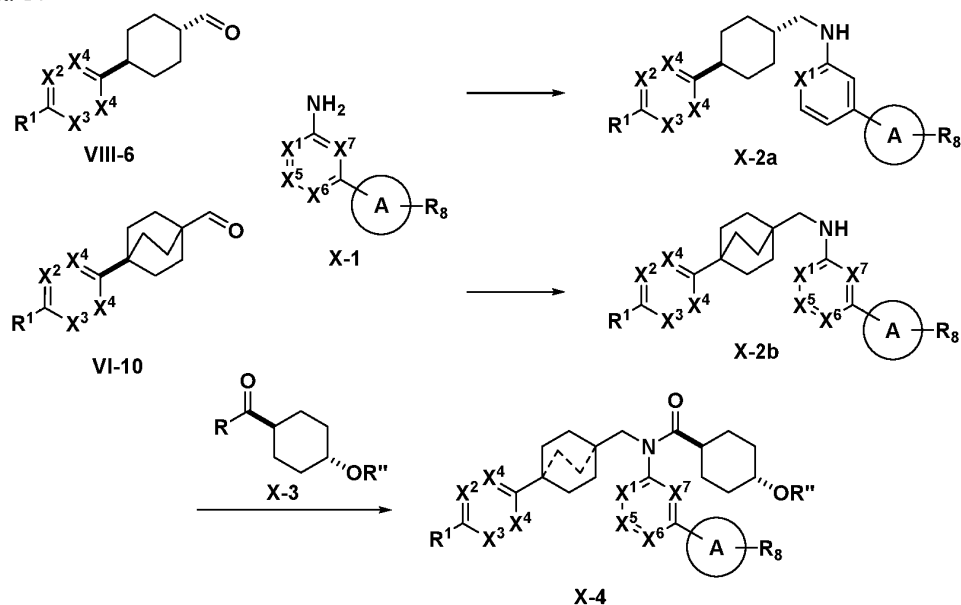
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления осуществляли взаимодействие спирта IX-3 при подходящих условиях восстановления с образованием смеси насыщенных и ненасыщенных замещенных циклогексилкеталей, полученных из соединения IX-3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие условия восстановления включают в себя соответствующее восстанавливающее средство и соответствующую кислоту в соответствующем растворителе в течение соответствующего периода времени и при соответствующей температуре. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления восстанавливающее средство представляет собой силилгидрид и кислота представляет собой трифторуксусную кислоту. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления силилгидрид представляет собой триэтилсилан. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления растворитель представляет собой дихлорметан. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления время составляет от приблизительно 1 ч до всей ночи. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления температура составляет от приблизительно 0°C до приблизительно комнатной температуры. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления температура представляет собой приблизительно 0°C . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления осуществляли взаимодействие смеси насыщенных и ненасыщенных замещенных циклогексилкеталей, полученных из соединения IX-3, при подходящих реакционных условиях гидролиза с образованием смеси насыщенных и ненасыщенных замещенных циклогексилкетонов, включающих в себя насыщенный кетон VIII-4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие условия реакции гидролиза включают в себя соответствующую кислоту в соответствующем растворителе в течение соответствующего периода времени при соответствующей температуре. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кислота представляет собой муравьиную кислоту, растворитель представляет собой смесь толуола/воды, температура представляет собой приблизительно 130°C и время представляет собой всю ночь. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кислота представляет собой муравьиную кислоту, растворитель представляет собой смесь THF/воды, температура представляет собой приблизительно 80°C и время представляет собой всю ночь. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления смесь насыщенных и ненасыщенных замещенных циклогексилкетонов, включающих в себя насыщенный кетон VIII-4, восста-

навливали при подходящих реакционных условиях восстановления для превращения ненасыщенных компонентов в соединение VIII-4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие реакционные условия восстановления включают в себя соответствующее восстанавливающее средство и соответствующий растворитель в течение соответствующего периода времени при соответствующей температуре. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления восстанавливающее средство представляет собой водород. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления водород доставляли при давлении от приблизительно 15 фунт/кв. дюйм до приблизительно 30 фунт/кв. дюйм. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие реакционные условия восстановления включают в себя катализатор. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления катализатор включает в себя палладий. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления катализатор, который включает в себя палладий, представляет собой 10% палладий на углеродной подложке. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления растворитель представляет собой этилацетат и концентрированную HCl. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления растворитель представляет собой этилацетат. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления время составляет от приблизительно 30 мин до приблизительно всей ночи. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления температура представляет собой приблизительно комнатную температуру.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кетон VIII-4 превращали в транс-альдегид VIII-6 при реакционных условиях, также подходящих для превращения кетона VIII-4 в транс-альдегид VIII-6, как описано на схеме 8.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления промежуточные соединения, используемые в получении описанных в настоящем изобретении соединений, получали, как изложено на схеме 10.

Схема 10



На схеме 10 кольцо A, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶ и X⁷ и заместители R¹, R² и R⁸ описаны в настоящем изобретении. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R представляет собой галогенид или -ОН. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления галогенид представляет собой йод, бром или хлор. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления галогенид представляет собой хлор. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R представляет собой -ОН. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R'' представляет собой защитную группу для спирта. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления защитная группа для спирта представляет собой метил, замещенную металльную группу, замещенную этильную группу, замещенную бензильную группу или силильную группу, как описано в, например, Wuts, P. G. M. "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" (2014) John Wiley & Sons ISBN: 978-1-118-05748-3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления защитная группа для спирта представляет собой силильную группу. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления силильная группа представляет собой трет-бутилдиметилсилил.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления осуществления осуществляли взаимодействие альдегида VIII-6 (как на схеме 8, где X³ и каждый X⁴ представляют собой CH, например) с анилином X-1 при подходящих реакционных условиях восстановительного аминирования с получением соединения X-2a. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие реакционные условия восстановительного аминирования включают в себя соответствующее восстанавливающее средство и соответствующий растворитель, при соответствующей температуре в течение соответствующего периода времени. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления восстанавливающее средство представляет собой пиколинаборан, боргидрид натрия или триацетоксиборгидрид натрия. В соответствии с некото-

рыми вариантами осуществления восстанавливающее средство представляет собой триацетоксиборогидрид натрия. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления растворитель представляет собой DCM, DCE, THF, ацетонитрил, DMF или N,N-диметилацетамид. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления растворитель представляет собой DCM, DCE или их комбинации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления растворитель представляет собой DCM. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления время составляет от приблизительно 30 мин до всей ночи, и температура изначально представляет собой приблизительно 0°C и повышали до приблизительно комнатной температуры в течение времени. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления температура представляет собой приблизительно комнатную температуру.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления осуществляли взаимодействие альдегида VI-10 (как на схеме 6, где X³ и каждый X⁴ представляют собой CH, например) с анилином X-1 при подходящих реакционных условиях восстановительного аминирования с получением соединения X-2b. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие реакционные условия восстановительного аминирования включают в себя необязательно соответствующий катализатор конденсации, соответствующее восстанавливающее средство и соответствующий растворитель, при соответствующей температуре в течение соответствующего периода времени. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие реакционные условия восстановительного аминирования включают в себя удерживание соединения VI-10, соединения X-1 и катализатора конденсации в соответствующем растворителе при первой температуре в течение первого периода времени, и последующее добавление восстанавливающего средства и удерживание полученной смеси при второй температуре в течение второго периода времени. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления растворитель представляет собой спирт. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления растворитель представляет собой метанол. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления катализатор конденсации представляет собой уксусную кислоту. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления первая температура составляет от приблизительно комнатной температуры до приблизительно 60°C и первый период времени составляет от приблизительно 3 ч до приблизительно 68 ч. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления первая температура представляет собой приблизительно комнатную температуру и первый период времени представляет собой всю ночь. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления первая температура представляет собой приблизительно 60°C и первый период времени представляет собой приблизительно 4 ч. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления восстанавливающее средство представляет собой пиколин-BH₃. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления вторая температура представляет собой комнатную температуру. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления вторая температура представляет собой приблизительно 40°C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления второй период времени составляет от всей ночи до приблизительно 4 суток.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие реакционные условия восстановительного аминирования включают в себя добавление подходящего восстанавливающего средства к смеси соединения VI-10, соединения X-1 и соответствующего растворителя и удерживание полученной смеси при соответствующей температуре в течение соответствующего периода времени. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления восстанавливающее средство представляет собой триацетоксиборогидрид натрия. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления 1 эквивалент AcOH добавляли перед восстанавливающим средством. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления растворитель представляет собой DCM или DCE. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления время представляет собой приблизительно всю ночь, и температура представляет собой приблизительно комнатную температуру. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления температура представляет собой представляет собой 45°C.

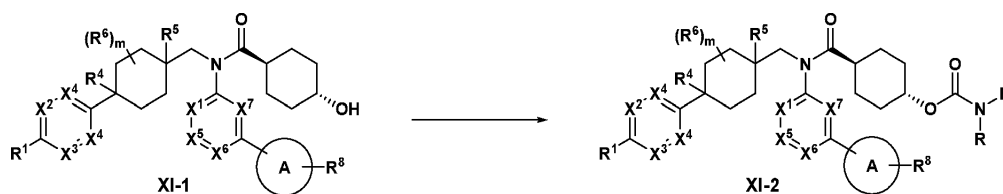
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления осуществляли взаимодействие амина X-2a или амина X-2b (упоминаемый обобщенно и альтернативно как "X-2" в настоящем изобретении по отношению к схеме 10) с циклогексаном X-3 (как на схеме 10, например) при подходящих реакционных условиях ацилирования с последующими подходящими реакционными условиями гидролиза с получением соединения X-4, соответственно. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления циклогексан X-3 представляет собой хлорангидрид или карбоновую кислоту. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, если соединение X-3 представляет собой хлорангидрид, подходящие реакционные условия ацилирования являются достаточными для получения промежуточного соединения с защитными группами циклогексилового спирта, что обеспечивает соединение X-4 после снятия защитных групп при подходящих реакционных условиях гидролиза. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления X¹ представляет собой N или CH, и реакционные условия ацилирования включают в себя соответствующее основание, соответствующий растворитель и необязательно DMAP, при соответствующей температуре в течение соответствующего периода времени. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления основание представляет собой TEA или пиридин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления растворитель представляет собой DCE, DCM, толуол, пиридин или их комбинации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления растворитель представляет собой

DCM. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления растворитель представляет собой толуол. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления температура представляет собой 80°C и время составляет от приблизительно 1 ч до всей ночи. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления температура представляет собой комнатную температуру и время составляет от 1 ч до всей ночи. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления начальная температура представляет собой 0°C и реакцию нагревали до комнатной температуры, и время составляет от приблизительно 15 мин до приблизительно 5 ч. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления реакционные условия включают в себя DMAP. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления X¹ представляет собой N, реакционные условия включают в себя DMAP, основание представляет собой TEA, растворитель представляет собой толуол, температура представляет собой приблизительно 80°C и время составляет от приблизительно 1 ч до приблизительно 2 ч. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления X¹ представляет собой N, реакционные условия включают в себя DMAP, основание представляет собой пиридин, растворитель представляет собой толуол, температура представляет собой приблизительно 80°C и время составляет от приблизительно 1 ч до всей ночи. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления X¹ представляет собой CH, основание представляет собой TEA, растворитель представляет собой толуол, температура представляет собой приблизительно комнатную температуру и время составляет от приблизительно 1 ч до приблизительно 2 ч. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления X¹ представляет собой CH, основание представляет собой пиридин, растворитель представляет собой толуол, температура представляет собой приблизительно комнатную температуру и время составляет от приблизительно 1 ч до всей ночи. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, если соединение X-3 представляет собой карбоновую кислоту, использовали реагент сочетания. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления реагент сочетания представляет собой HATU, EDC, T3P, HBTU, BOSTU или ruBOP. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение X-3 представляет собой карбоновую кислоту, основание представляет собой триэтиламин, растворитель представляет собой DCM, реагент сочетания представляет собой T3P и необязательно DMAP, при соответствующей температуре в течение соответствующего периода времени. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления основание представляет собой TEA или пиридин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления растворитель представляет собой DCE, DCM, толуол, пиридин или их комбинации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления растворитель представляет собой DCM. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления температура представляет собой 40°C и время составляет от приблизительно 2 ч до приблизительно 63 ч. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления температура представляет собой комнатную температуру и время составляет от 1 ч до всей ночи. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления начальная температура представляет собой 25°C и реакцию нагревали до 40°C, и время составляет от приблизительно 2 ч до приблизительно 63 ч. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления реакционные условия включают в себя DMAP.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящие условия реакции гидролиза являются достаточными для снятия защитных групп с промежуточного соединения с защищенным циклогексильным спиртом и получали соединение X-4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления реакционные условия гидролиза включают в себя соответствующую кислоту, соответствующий растворитель, при соответствующей температуре в течение соответствующего периода времени. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления кислотой является водная HCl. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления концентрация водной HCl составляет приблизительно 1 М. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления растворитель представляет собой THF, метанол или их комбинации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления температура составляет от приблизительно 0°C до приблизительно комнатной температуры и время составляет от приблизительно 1 ч до приблизительно 4 ч. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R" представляет собой трет-бутилдиметилсилил, кислота представляет собой 1 М HCl, растворитель представляет собой комбинацию THF и метанола, температура составляет от приблизительно 0°C до приблизительно комнатной температуры и время составляет от приблизительно 1 ч до приблизительно 19 ч. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R" является отличным от трет-бутилдиметилсилила, и защитную группу, R", удаляли с получением соединения X-4 согласно соответствующим способам, как раскрыто, например, в "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis".

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления промежуточные соединения, используемые в получении описанных в настоящем изобретении соединений, получали, как изложено на схеме 11.

Схема 11



На схеме 11 кольцо А и заместители X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 и m описаны в настоящем изобретении. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R независимо представляет собой алкил, гетероалкил, гидроксилалкил или водород или оба R взяты вместе с образованием замещенного или незамещенного конденсированного 4-, 5- или 6-членного кольца с 1-3 атомами N и 0-2 атомами O или S в кольце.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение XI-2 получали из соединения XI-1 и амина, NHR_2 . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения XI-1 подвергали действию карбонилдиимидазола в соответствующем растворителе, таком как ACN , при соответствующей температуре, такой как при приблизительно от комнатной температуры до приблизительно $80^\circ C$, в течение соответствующего периода времени с получением промежуточного соединения карбамоилимидазол. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий период времени составляет от приблизительно 2 ч до приблизительно 6 ч или приблизительно в течение всей ночи. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления промежуточное соединение карбамоилимидазол обрабатывали NHR_2 в подходящем растворителе, и реакцию оставляли проходить в течение соответствующего периода времени при соответствующей температуре. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящий растворитель представляет собой ацетонитрил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления подходящий растворитель представляет собой $MeOH$, THF или DCM . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления NHR_2 добавляли в виде раствора в $MeOH$, THF или DCM . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления NHR_2 добавляли чистым. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий период времени при соответствующей температуре составляет от приблизительно 15 мин до всей ночи при приблизительно комнатной температуре. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующий период времени составляет от приблизительно 1 суток до приблизительно 7 суток. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соответствующая температура составляет от приблизительно комнатной температуры до приблизительно $50^\circ C$ или от приблизительно комнатной температуры до приблизительно $100^\circ C$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления амин, NHR_2 , доставляли в виде соли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соль представляет собой гидрохлоридную соль. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, если амин, NHR_2 , доставляли в виде гидрохлоридной соли, тогда подходящее основание, такое как H_3O-Pr_2NEt , объединяли с промежуточным соединением карбонилимидазола перед добавлением гидрохлоридной соли.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения получали, как описано в примерах.

Определенная терминология.

Если не отмечено иное, следующие термины, используемые в настоящем изобретении, характеризуются определениями, представленными ниже. Применение термина "включающий в себя", а также других форм, таких как "включать в себя", "включает в себя" и "включенный", не ограничено. Используемые в настоящем описании заголовки разделов представлены только в организационных целях и не рассматриваются как ограничивающие описанный объект изобретения.

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

"Алкильная" группа относится к алифатической углеводородной группе. Алкильная группа представляет собой разветвленную или неразветвленную цепь. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления "алкильная" группа содержит от 1 до 10 атомов углерода, т.е. C_1-C_{10} -алкил. Во всех случаях, где это встречается, область числовых значений, например "от 1 до 10", относится к каждому целому числу в представленном диапазоне; например, "от 1 до 10 атомов углерода" означает, что алкильная группа состоит из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода, 6 атомов углерода и т.п., вплоть до и включая 10 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает встречаемость термина "алкил", где не обозначена область числовых значений. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления алкил представляет собой C_1-C_6 -алкил. В соответствии с одним аспектом алкил представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил,

втор-бутил или трет-бутил. Типичные алкильные группы включают в себя без ограничения метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, третичный бутил, пентил, неопентил или гексил.

"Алкиленовая" группа относится к двухвалентной алкильной группе. Любая из вышеупомянутых моновалентных алкильных групп может быть алкиленовой путем отщепления второго атома водорода от алкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления алкилен представляет собой C_1 - C_6 -алкилен. В соответствии с другими вариантами осуществления алкилен представляет собой C_1 - C_4 -алкилен. В соответствии с определенными вариантами осуществления алкилен содержит от одного до четырех атомов углерода (например, C_1 - C_4 -алкилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкилен содержит от одного до трех атомов углерода (например, C_1 - C_3 -алкилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкилен содержит от одного до двух атомов углерода (например, C_1 - C_2 -алкилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкилен содержит один атом углерода (например, C_1 алкилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкилен содержит два атома углерода (например, C_2 алкилен). В соответствии с другими вариантами осуществления алкилен содержит от двух до четырех атомов углерода (например, C_2 - C_4 -алкилен). Типичные алкиленовые группы включают в себя без ограничения $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ и т.п.

"Дейтероалкил" относится к алкильной группе, где 1 или более атомов водорода алкила заменены дейтерием.

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

Термин "алкинил" относится к типу алкильной группы, в которой присутствует по меньшей мере одна тройная связь углерод-углерод. В соответствии с одним вариантом осуществления алкинильная группа характеризуется формулой $-C\equiv C-R$, где R относится к оставшимся частям алкинильной группы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления R представляет собой H или алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления алкинил выбран из этинила, пропинила, бутинила, пентинила, гексинила и т. п. Неограничивающие примеры алкинильной группы включают в себя $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, $-C\equiv CCH_2CH_3$, $-CH_2C\equiv CH$.

"Алкокси" группа относится к (алкил)O-группе, где алкил определен в настоящем описании.

Термин "алкиламин" относится к $-N(\text{алкил})_xN_y$ группе, где x представляет собой 0 и y представляет собой 2, или где x представляет собой 1 и y представляет собой 1, или где x представляет собой 2 и y представляет собой 0.

Термин "ароматический" относится к плоскому кольцу с делокализованной π -электронной системой, содержащей $4n+2$ π электронов, где n представляет собой целое число. Термин "ароматический" включает в себя как карбоциклические арильные ("арил", например, фенил), так и гетероциклические арильные (или "гетероарильные" или "гетероароматические") группы (например, пиридин). Термин включает в себя моноциклические или с конденсированным кольцом полициклические (т.е., кольца, которые делят смежные пары атомов углерода) группы.

Термин "карбоциклический" или "карбоцикл" относится к кольцу или кольцевой системе, где атомы, образующие каркас кольца, все являются атомами углерода. Таким образом, при помощи термина отличают карбоциклические от "гетероциклически" колец или "гетероциклов", в которых каркас кольца содержит по меньшей мере один атом, который отличается от атома углерода. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере одно из двух колец бициклического карбоцикла является ароматическим. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления оба кольца бициклического карбоцикла являются ароматическими. Карбоциклы включают в себя циклоалкил и арил.

Используемый в настоящем описании термин "арил" относится к ароматическому кольцу, где каждый из атомов, образующих кольцо, является атомом углерода. В соответствии с одним аспектом арил представляет собой фенил или нафтил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления арил представляет собой фенил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления арил представляет собой C_6 - C_{10} -арил. В зависимости от структуры арильная группа является монорадикальной или дирадикальной (т.е. ариленовой группой).

Термин "циклоалкил" относится к моноциклической или полициклической алифатической, неароматической группе, где каждый из атомов, образующих кольцо (т.е. скелетные атомы), является атомом углерода. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления циклоалкилы представляют собой спироциклические соединения или соединения с мостиковыми связями. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления циклоалкилы необязательно конденсированы с ароматическим кольцом, и

точка присоединения находится при атоме углерода, который не является атомом углерода ароматического кольца. Циклоалкильные группы включают в себя группы, содержащие от 3 до 10 кольцевых атомов. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления циклоалкильные группы выбраны из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклопентенила, циклогексила, циклогексенила, циклогептила, циклооктила, спиро[2.2]пентила, норборнила и бицикло[1.1.1]пентила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления циклоалкил представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления циклоалкил представляет собой моноциклический циклоалкил. Моноциклические циклоалкилы включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические циклоалкилы включают в себя, например, адамантил, норборнил (т.е. бицикло[2.2.1]гептанол), норборненил, декалинил, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептанол и т.п.

Термин "галоген" или, альтернативно, "галогенид" означает фтор, хлор, бром или йод. Согласно некоторым вариантам осуществления галогеном является фтор, хлор или бром.

Термин "галогеналкил" относится к алкилу, в котором один или более атомов водорода заменено атомом галогена. В соответствии с одним аспектом фторалкил представляет собой C_1 - C_6 -фторалкил.

Термин "фторалкил" относится к алкилу, в котором один или более атомов водорода заменено атомом фтора. В соответствии с одним аспектом фторалкил представляет собой C_1 - C_6 -фторалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фторалкил выбран из трифторметила, дифторметила, фторметила, 2,2,2-трифторэтила, 1-фторметил-2-фторэтила и т. п.

Термин "гетероалкил" относится к алкильной группе, в которой один или более скелетных атомов алкила выбраны из атома, отличного от атома углерода, например, кислорода, азота (например, -NH-, -N(алкил)-, серы или их комбинаций). Гетероалкил присоединен к остатку молекулы при атоме углерода гетероалкила. В соответствии с одним аспектом гетероалкил представляет собой C_1 - C_6 -гетероалкил.

Термин "гетероалкилен" относится к двухвалентной гетероалкильной группе.

Термин "гетероцикл" или "гетероциклический" относится к гетероароматическим кольцам (также известным как гетероарилы) и гетероциклоалкильным кольцам (также известным как гетероалициклические группы), содержащим от одного до четырех гетероатомов в кольце(ах), где каждый гетероатом в кольце(ах) выбран из O, S и N, причем каждая гетероциклическая группа содержит от 3 до 10 атомов в своей кольцевой системе, и при условии, что любое кольцо не содержит двух смежных атомов O или S. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероциклы представляют собой моноциклические, бициклические, полициклические, спироциклические соединения или соединения с мостиковыми связями. Неароматические гетероциклические группы (также известные как гетероциклоалкилы) включают в себя кольца, содержащие от 3 до 10 атомов в своей кольцевой системе, а ароматические гетероциклические группы включают в себя кольца, содержащие от 5 до 10 атомов в своей кольцевой системе. Гетероциклические группы включают в себя бензоконденсированные кольцевые системы. Примерами неароматических гетероциклических групп являются пирролидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидроотиенил, оксазолидиноил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, тетрагидропиридинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоксанил, пиперазинил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, гомопиперидинил, окселанил, тиепанил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, пирролин-2-ил, пирролин-3-ил, индолинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, дитианил, дитиоланил, дигидропиранил, дигидроотиенил, дигидрофуранил, пирозолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанол, 3Н-индолил, индолин-2-онил, изоиндолин-1-онил, изоиндолин-1,3-дионил, 3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)-онил, 3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-онил, изоиндолин-1,3-дитионил, бензо[d]оксазол-2(3Н)-онил, 1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-онил, бензо[d]тиазол-2(3Н)-онил и хинолизинил. Примерами ароматических гетероциклических групп являются пиридинил, имидазол, пиримидинил, пирозолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, хинолинил, изохинолинил, индолил, бензимидазолил, бензофуранил, циннолинил, индазолил, индолизинил, фталазинил, пиридазинил, триазинил, изоиндолил, птеридинил, пуринил, оксадиазолил, тиадиазолил, фуразанил, бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хинозолинил, хиноксалинил, нафтиридинил и фуропиридинил. Вышеупомянутые группы являются или С-присоединенными (или С-связанными), или N-присоединенными, где это возможно. Например, группа, полученная из пиррола, включает в себя оба пиррол-1-ил (N-присоединенный) или пиррол-3-ил (С-присоединенный). Кроме того, группа, полученная из имидазола, включает в себя имидазол-1-ил или имидазол-3-ил (оба N-присоединенные) или имидазол-2-ил, имидазол-4-ил или имидазол-5-ил (все С-присоединенные). Гетероциклические группы включают в себя бензоконденсированные кольцевые системы. Неароматические гетероциклы необязательно замещены одним или двумя оксо (=O) фрагментами, такими как пирролидин-2-он. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере одно из двух колец бициклического гетероцикла является ароматическим. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления оба кольца бициклического гетероцикла являются ароматическими.

Термины "гетероарил" или, альтернативно, "гетероароматический" относятся к арильной группе, которая включает в себя один или более кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы.

Иллюстративные примеры гетероарильных групп включают в себя моноциклические гетероарилы и бициклические гетероарилы. Моноциклические гетероарилы включают в себя пиридинил, имидазол, пиримидинил, пиразолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, пиридазинил, триазинил, оксадиазолил, тиадиазолил и фуразанил. Бициклические гетероарилы включают в себя индолизин, индол, бензофуран, бензотиофен, индазол, бензимидазол, пурин, хинолизин, хинолин, изохинолин, циннолин, фталазин, хиназолин, хиноксалин, 1,8-нафтиридин и птеридин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероарил содержит 0-4 атома N в кольце. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероарил содержит 1-4 атома N в кольце. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероарил содержит 0-4 атома N, 0-1 атом O и 0-1 атом S в кольце. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероарил содержит 1-4 атома N, 0-1 атом O и 0-1 атом S в кольце. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероарил представляет собой C₁-C₉-гетероарил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления моноциклический гетероарил представляет собой C₁-C₅-гетероарил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления моноциклический гетероарил представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления бициклический гетероарил представляет собой C₆-C₉-гетероарил.

"Гетероциклоалкильная" или "гетероалициклическая" группа относится к циклоалкильной группе, которая включает в себя по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероциклоалкил конденсирован с арилом или гетероарилом. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероциклоалкил представляет собой оксазолидинонил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротенил, тетрагидропиранил, тетрагидротипиранил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, пиперидин-2-онил, пирролидин-2,5-дитионил, пирролидин-2,5-дионил, пирролидинонил, имидазолидинил, имидазолидин-2-онил или тиазолидин-2-онил. Термин гетероалициклический также включает в себя все кольцевые формы углеводов, включая без ограничения моносахариды, дисахариды и олигосахариды. В соответствии с одним аспектом гетероциклоалкил представляет собой C₂-C₁₀-гетероциклоалкил. В соответствии с другим аспектом гетероциклоалкил представляет собой C₄-C₁₀-гетероциклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероциклоалкил содержит 0-2 атома N в кольце. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления гетероциклоалкил содержит 0-2 атома N, 0-2 атома O и 0-1 атом S в кольце.

Термин "связь" или "простая связь" относится к химической связи между двумя атомами или двумя фрагментами, если атомы, соединенные связью, рассматриваются как часть большей субструктуры. В соответствии с одним аспектом, если описанная в настоящем изобретении группа представляет собой связь, контрольная группа отсутствует, тем самым позволяя образование связи между оставшимися установленными группами.

Термин "фрагмент" относится к конкретному сегменту или функциональной группе молекулы. Химические фрагменты часто показаны как химические структурные единицы, внедренные в или присоединенные к молекуле.

Термин "необязательно замещенный" или "замещенный" означает, что контрольная группа необязательно замещена одной или более дополнительной(ыми) группой(ами). В соответствии с некоторыми другими вариантами осуществления необязательные заместители отдельно и независимо выбраны из D, галогена, -CN, -NH₂, -NH(алкил), -N(алкил)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂алкила, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(алкил), -C(=O)N(алкил)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(алкил), -S(=O)₂N(алкил)₂, -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂алкил, -CH₂C(=O)NH₂, -CH₂C(=O)NH(алкил), -CH₂C(=O)N(алкил)₂, -CH₂S(=O)₂NH₂, -CH₂S(=O)₂NH(алкил), -CH₂S(=O)₂N(алкил)₂, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона и арилсульфона. Термин "необязательно замещенный" или "замещенный" означает, что контрольная группа необязательно замещена одной или более дополнительной(ыми) группой(ами), отдельно и независимо выбранными из D, галогена, -CN, -NH₂, -NH(алкил), -N(алкил)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂алкила, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(алкил), -C(=O)N(алкил)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(алкил), -S(=O)₂N(алкил)₂, алкила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона и арилсульфона. В соответствии с некоторыми другими вариантами осуществления необязательные заместители независимо выбраны из D, галогена, -CN, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-алкил), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄-алкил), -C(=O)N(C₁-C₄-алкил)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(C₁-C₄-алкил), -S(=O)₂N(C₁-C₄-алкил)₂, C₁-C₄-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, C₁-C₄-фторалкила, C₁-C₄-гетероалкила, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-фторалкокси, -SC₁-C₄-алкила, -S(=O)C₁-C₄-алкила и -S(=O)₂C₁-C₄-алкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления необязательные заместители независимо выбраны из D, галогена, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -OCH₃ и -OCF₃. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления замещенные группы замещены одной или двумя предшествующими группами. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления замещенные группы замещены одной из защитных групп. В соответствии с некоторыми вариантами осу-

ществления необязательный заместитель при алифатическом атоме углерода (ациклическом или циклическом) включает в себя оксо (=O).

Используемый в настоящем изобретении термин "приемлемый" по отношению к составу, композиции или ингредиенту означает не оказывающий постоянный неблагоприятный эффект на общее состояние здоровья субъекта, которого лечили.

В контексте настоящего изобретения термин "модулировать" означает взаимодействие с мишенью, прямо или косвенно, с целью изменения активности мишени, включая, только в качестве примера, усиление активности мишени, ингибирование активности мишени, ограничение активности мишени или расширение активности мишени.

В контексте настоящего изобретения термин "модулятор" относится к молекуле, которая напрямую или косвенно взаимодействует с мишенью. Взаимодействия включают без ограничения взаимодействия агониста, частичного агониста, обратного агониста, антагониста, деструктора или их комбинаций. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления модулятором является агонист.

В контексте настоящего изобретения термины "вводить", "введение", "ввод" и тому подобное относятся к способам, которые можно использовать для обеспечения доставки соединений или композиций к желаемому сайту биологического действия. Эти способы включают без ограничения пероральные пути, интрадуоденальные пути, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, подкожную, внутрибрюшинную, внутримышечную, внутрисосудистую или инфузионную), местное и ректальное введение. Специалистам в данной области техники известны способы введения, которые можно использовать для соединений и способов, описанных в настоящем документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения и композиции, описанные в настоящем документе, вводят перорально.

В контексте настоящего изобретения термины "совместное введение" или тому подобное охватывают введение выбранных терапевтических средств одному пациенту и включают режимы лечения, согласно которым средства вводят одним и тем же или различными путями введения или в одно и то же или в разное время.

В контексте настоящего изобретения термины "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относятся к достаточному количеству вводимого средства или соединения, которое в некоторой степени облегчает один или более симптомов заболевания или состояния, подлежащих лечению. Результат включает уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. Например, "эффективное количество" для терапевтических применений представляет собой количество композиции, содержащей соединение, как раскрыто в настоящем документе, необходимое для обеспечения клинически значимого уменьшения симптомов заболевания. Подходящее "эффективное" количество при необходимости определяют в каждом отдельном случае с использованием таких способом, как исследование с увеличением дозы.

В контексте настоящего изобретения термины "усиливать" или "усиление" означают увеличение или пролонгирование либо активности, либо продолжительности желаемого эффекта. Таким образом, что касается усиления действия терапевтических средств, термин "усиление" относится к способности увеличивать или пролонгировать, либо по активности, либо по продолжительности, действие других терапевтических средств на систему. В контексте настоящего изобретения "усиливающее эффективное количество" относится к количеству, достаточному для усиления эффекта другого терапевтического средства в желаемой системе.

В контексте настоящего изобретения термин "фармацевтическая комбинация" означает продукт, который получают в результате смешивания или объединения более чем одного активного ингредиента, и включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин "фиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, например, соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и соагент, вводят пациенту одновременно в форме одной единицы или дозы. Термин "нефиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, например, соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и соагент, вводят пациенту в виде отдельных единиц одновременно, параллельно или последовательно без каких-либо конкретных промежуточных временных ограничений, при этом такое введение обеспечивает эффективные уровни двух соединений в организме пациента. Последнее также относится к коктейльной терапии, например, введению трех или более активных ингредиентов.

В контексте настоящего изобретения термины "набор" и "готовое изделие" являются синонимами.

Термин "субъект" или "пациент" охватывает млекопитающих. Примеры млекопитающих включают без ограничения любого члена класса млекопитающих: людей, не относящихся к человеку приматов, таких как шимпанзе, и других видов приматов и обезьян, сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы и свиньи, домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки, лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши, морские свинки и тому подобное. В соответствии с одним аспектом млекопитающим является человек.

В контексте настоящего изобретения термины "лечить", "лечение" или "обработка" включают облегчение, ослабление или уменьшение по меньшей мере одного симптома заболевания или состояния,

предотвращение дополнительных симптомов, подавление заболевания или состояния, например, остановку развития заболевания или состояния, облегчение заболевания или состояния, вызов регресса заболевания или состояния, облегчение состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или прекращение симптомов заболевания или состояния, профилактически и/или терапевтически.

Фармацевтические композиции.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, составляют фармацевтические композиции. Фармацевтические композиции составляют традиционным способом с использованием одного или более фармацевтически приемлемых неактивных ингредиентов, которые облегчают обработку активных соединений в препараты, используемые фармацевтически. Соответствующий состав зависит от выбранного пути введения. Краткое описание фармацевтических композиций, описываемых в настоящем документе, встречается, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), включенных в настоящий документ посредством ссылки для такого раскрытия.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, вводят либо отдельно, либо в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными средствами или разбавителями в фармацевтической композиции. Введение соединений и композиций, описываемых в настоящем документе, может быть осуществлено любым способом, который обеспечивает доставку соединений на участок действия. Эти способы предусматривают без ограничения доставку энтеральными путями (в том числе пероральным, желудочным или дуоденальным зондом для питания, ректальным суппозиторием и ректальной клизмой), парентеральными путями (инъекцией или инфузией, в том числе внутриартериальной, внутрисердечной, внутрикожной, интрадуоденальной, интрамедуллярной, внутримышечной, внутрикостной, внутрибрюшинной, интратекальной, внутрисосудистой, внутривенной, интравитреальной, эпидуральной и подкожной), ингаляционным, чрескожным, трансмукозальным, подъязычным, буккальным и местным (в том числе накожным, кожным, клизмой, глазными каплями, ушными каплями, интраназальным, вагинальным) введением, хотя наиболее подходящий путь может зависеть, например, от состояния и нарушения реципиента. Исключительно в качестве примера, соединения, описываемые в настоящем документе, могут быть введены локально на участок, нуждающийся в лечении, например, локальной инфузией в ходе хирургического вмешательства, местным нанесением, например, кремы или мази, инъекция, катетер или имплантат. Введение также может осуществляться непосредственной инъекцией на участок больных ткани или органа.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтические композиции, подходящие для перорального введения, представлены в виде дискретных единиц, таких как капсулы, саше или таблетки, каждая из которых содержит предварительно определенное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной среде или неводной среде; или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или жидкой эмульсии вода-в-масле. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления активный ингредиент представлен в виде боллуса, электуария или пасты.

Фармацевтические композиции, которые могут быть использованы перорально, включают в себя таблетки, твердые капсулы, сделанные из желатина, а также мягкие, закупоренные капсулы, сделанные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Таблетки могут быть получены путем прессования или формования необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены путем сжатия в подходящей машине активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного со связующими, инертными разбавителями или смазывающими, поверхностно-активными или диспергирующими средствами. Формованные таблетки могут быть получены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления таблетки покрывают или делают на них насечки и составляют так, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента из них. Все составы для перорального введения должны быть в дозировках, подходящих для такого введения. Твердые капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующие, такие как крахмалы, и/или смазывающие средства, такие как тальк или стеарат магния, и необязательно стабилизаторы. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления добавляют стабилизаторы. Ядра драже обеспечивают подходящими покрытиями. Для этой цели могут быть использованы концентрированные растворы Сахаров, которые необязательно могут содержать акациевую камедь, тальк, поливинилпирролидон, гель карбопола, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы лаков и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Могут быть добавлены красители или пигменты в таблетки или покрытия драже для идентификации или характеристики разных комбинаций доз активного соединения.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтические композиции составляют для парентерального введения инъекцией, например, болосной инъекцией или непрерывной инфузией. Составы для инъекции могут быть представлены в единичной дозированной форме, например, в ампулах или в контейнерах с несколькими дозами, с добавленным консервантом. Композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных средах-носителях, и могут содержать вспомогательные средства, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. Композиции могут быть представлены в контейнерах с одной дозой или более дозами, например, запечатанные ампулы и флаконы, и могут храниться в порошковой форме или в высушенном сублимацией (лиофилизированном) состоянии, требующем только лишь добавления стерильного жидкого носителя, например, солевого раствора или стерильной апиrogenной воды, непосредственно перед применением. Экстемпоральные инъекционные растворы и суспензии могут быть приготовлены из стерильных порошков, гранул и таблеток ранее описанного вида.

Фармацевтические композиции для парентерального введения включают в себя водные и неводные (масляные) стерильные инъекционные растворы активных соединений, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатики и растворенные компоненты, которые делают состав изотоническим с кровью предполагаемого реципиента; а также водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать в себя суспендирующие средства и загустители. Подходящие липофильные растворители или среды-носители включают в себя жирные масла, такие как кунжутное масло, или синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, или липосомы. Водные инъекционные суспензии могут содержать вещества, которые повышают вязкость суспензии, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, сорбит или декстран. Необязательно суспензия также может содержать подходящие стабилизаторы или средства, которые повышают растворимость соединений для обеспечения получения высококонцентрированных растворов.

Фармацевтические композиции также могут быть составлены в виде депо-препарата. Такие длительно действующие составы можно вводить путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Таким образом, например, соединения могут быть составлены с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле), или ионообменными смолами, или в виде умеренно растворимых производных, например, в виде умеренно растворимой соли.

Для буккального или подъязычного введения композиции могут принимать форму таблеток, леденцов, пастилок или гелей, составленных традиционными способами. Такие композиции могут содержать активный ингредиент во вкусовой основе, такой как сахароза и акациевая камедь или трагакантовая камедь.

Фармацевтические композиции также могут быть составлены в виде ректальных композиций, таких как суппозитории или удерживающие клизмы, например, содержащие обычно применяемые суппозиторные основы, такие как какао-масло, полиэтиленгликоль или другие глицериды.

Фармацевтические композиции можно вводить местно, то есть путем несистемного введения. Это включает в себя нанесение соединения в соответствии с настоящим изобретением наружно на эпидермис или в щечную полость и закапывание такого соединения в ухо, глаз и нос так, что соединение не попадает в значительной степени в кровоток. Напротив, системное введение относится к пероральному, внутривенному, внутривнутрибрюшному и внутримышечному введению.

Фармацевтические композиции, подходящие для местного введения, включают в себя жидкие или полужидкие препараты, подходящие для проникновения через кожу в участок воспаления, такие как гели, линименты, лосьоны, кремы, мази или пластыри и капли, подходящие для введения в глаз, ухо или нос. Для местного введения активный ингредиент может составлять от 0,001% до 10% масса/масса, например, от 1% до 2% по массе состава.

Фармацевтические композиции для введения путем ингаляции удобно доставлять инсультатором, аэрозольными баллонами, находящимися под давлением, или другими подходящими средствами доставки спрея-аэрозоля. Баллоны, находящиеся под давлением, могут содержать подходящий пропеллент, такой как дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, диоксид углерода или другой подходящий газ. В случае аэрозоля под давлением единица дозировки может быть определена путем обеспечения клапана для доставки отмеренного количества. В качестве альтернативы, для введения путем ингаляции или инсультации фармацевтические препараты могут принимать форму сухой порошковой композиции, например, порошковой смеси соединения и подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал. Порошковая композиция может быть представлена в единичной дозированной форме, например, в капсулах, картриджах, желатиновых или блистерных упаковках, из которых порошок может быть введен с помощью ингалятора или инсультатора.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления раскрытое в настоящем изобретении соединение составлено таким способом, что достигали доставки соединения в конкретный участок желудочно-кишечного тракта. Например, раскрытое в настоящем изобретении соединение составлено для пероральной доставки с биоадгезивными полимерами, pH-чувствительными покрытиями, зависимыми от времени, биоразлагаемыми полимерами, системами, активируемыми микрофлорой, и т.п., для осуществ-

ления доставки соединения в конкретный участок желудочно-кишечного тракта.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления раскрытое в настоящем изобретении соединение составлено для обеспечения контролируемого высвобождения соединения. Контролируемое высвобождение относится к высвобождению описанного в настоящем изобретении соединения из лекарственной формы, в которую оно включено согласно требуемому профилю в течение длительного периода времени. Профили контролируемого высвобождения включают в себя, например, профили длительного высвобождения, пролонгированного высвобождения, пульсирующего высвобождения и отсроченного высвобождения. В отличие от композиций немедленного высвобождения композиции контролируемого высвобождения позволяют доставку средства субъекту в течение длительного периода времени согласно predetermined профилю. Такие скорости высвобождения могут обеспечивать терапевтически эффективные уровни средства в течение длительного периода времени и тем самым обеспечивают более длительный период фармакологического ответа, минимизируя побочные эффекты по сравнению с традиционными лекарственными формами быстрого высвобождения. Такие более длительные периоды ответа обеспечивают множество неотъемлемых преимуществ, которые не достигаются при соответствующем коротком действии препаратов немедленного высвобождения.

Подходы для доставки интактно терапевтического соединения в конкретные участки желудочно-кишечного тракта (например, такие как толстая кишка) включают в себя:

(i) Покрытие полимерами: интактная молекула может быть доставлена в толстую кишку без абсорбции в верхней части кишечного тракта покрытием молекулы лекарственного средства подходящими полимерами, которые распадаются только в толстой кишке.

(ii) Покрытие pH-чувствительными полимерами: большинство кишечных и толстокишечных систем направленной доставки основаны на покрытии таблеток или пеллет, которые заполнены в обычно применяемые твердые желатиновые капсулы. Наиболее часто используемыми pH-зависимыми полимерами покрытия являются сополимеры метакриловой кислоты, обычно известные как Eudragit® S, более конкретно Eudragit® L и Eudragit® S. Eudragit® L100 и S 100 являются сополимерами метакриловой кислоты и метилметакрилата.

(iii) Покрытие биоразлагаемыми полимерами;

(iv) Внедрение в матрицы;

(v) Внедрение в биоразлагаемые матрицы и гидрогели;

(vi) Внедрение в pH-чувствительные матрицы;

(vii) Высвобождающиеся со временем системы;

(viii) Редокс-чувствительные полимеры;

(ix) Биоадгезивные системы;

(x) Покрытие микрочастицами;

(xi) Осмотически контролируемая доставка лекарственных средств.

Другой подход к направленной к толстой кишке доставке лекарственного средства или системам контролируемого высвобождения включает в себя внедрение лекарственного средства в полимерные матрицы для захвата его в ловушку и его высвобождения в толстой кишке. Такие матрицы могут быть pH-чувствительными или биоразлагаемыми. Системы на основе матриц, такие как таблетки отсроченного высвобождения на многоматричной (MMX) основе, обеспечивают высвобождение лекарственного средства в толстой кишке.

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

Следует учитывать, что в дополнение к ингредиентам, конкретно упомянутым выше, соединения и композиции, описываемые в настоящем документе, могут включать в себя другие средства, традиционные в настоящей области, имеющие отношение к составу рассматриваемого типа, например, средства, подходящие для перорального введения, могут включать в себя вкусовые средства.

Способы дозирования и режимы лечения.

В соответствии с одним вариантом осуществления соединения, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли, применяют для получения лекарственных средств для лечения заболеваний или состояний у млекопитающего, для которых благоприятно введение агониста FXR. Способы лечения любого из заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе, у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, предусматривают введение указанному млекопитающему фармацевтических композиций, которые содержат по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, активный метаболит, пролекарство или

фармацевтически приемлемый сольват, в терапевтически эффективных количествах.

В настоящем документе описаны способы введения агониста FXR в комбинации с дополнительным терапевтическим средством. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дополнительное терапевтическое средство включает терапевтическое средство для лечения диабета или связанных с диабетом нарушений или состояний, алкогольного или неалкогольного заболевания печени, связанных с воспалением состояний кишечника или нарушений, связанных с клеточной пролиферацией.

В соответствии с определенными вариантами осуществления композиции, содержащие соединение (соединения), описанное (описанные) в настоящем документе, вводят для профилактического и/или терапевтического лечения. Согласно определенным терапевтическим применениям композиции вводят пациенту, уже страдающему заболеванием или состоянием, в количестве, достаточном для излечения или по меньшей мере частичной остановки по меньшей мере одного из симптомов заболевания или состояния. Количества, эффективные для этого применения, зависят от серьезности и течения заболевания или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента, веса и ответа на лекарственные средства, а также заключения лечащего врача. Терапевтически эффективные количества при необходимости определяют способами, включающими без ограничения клиническое испытание с повышением дозы и/или с подбором дозы.

В профилактических применениях композиции, содержащие соединения, описанные в настоящем документе, вводят пациенту, предрасположенному к или иным образом подверженному конкретному заболеванию, нарушению или состоянию. Такое количество определяют как "профилактически эффективное количество или доза". При этом применении точные количества также зависят от состояния здоровья, веса пациента и тому подобного. При применении для пациентов эффективные количества для этого применения будут зависеть от серьезности и течения заболевания, нарушения или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента и ответа на лекарственные средства, а также заключения лечащего врача. В соответствии с одним аспектом профилактическое лечение предусматривает введение млекопитающему, у которого ранее наблюдался по меньшей мере один симптом заболевания, подлежащего лечению, а в настоящее время наблюдается ремиссия, фармацевтической композиции, содержащей соединения, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, чтобы предотвратить повторное возникновение симптомов заболевания или состояния.

В соответствии с определенными вариантами осуществления, когда состояние пациента не улучшается, по усмотрению врача, соединения вводят хронически, то есть в течение длительного периода времени, в том числе на протяжении всей жизни пациента, чтобы улучшить или иным образом контролировать или ограничивать симптомы заболевания или состояния у пациента.

В соответствии с определенными вариантами осуществления, когда состояние пациента действительно улучшилось, вводимую дозу лекарственного средства временно снижают или временно приостанавливают на определенный период времени (например, "отдых от лекарств"). Согласно конкретным вариантам осуществления продолжительность отдыха от лекарств составляет от 2 дней до 1 года, включая, только в качестве примера, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 10 дней, 12 дней, 15 дней, 20 дней, 28 дней или более 28 дней. Снижение дозы во время отдыха лекарств происходит, только в качестве примера, на 10-100%, включая, например, только 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 и 100%.

Сразу после улучшения состояния пациента при необходимости вводят поддерживающую дозу. Впоследствии, согласно специфическим вариантам осуществления, дозу или частоту введения, или и то, и другое, снижают в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется улучшение заболевания, нарушения или состояния. Однако в соответствии с определенными вариантами осуществления пациенту требуется периодическое лечение на длительной основе при любом повторном возникновении симптомов.

Количество данного средства, которое соответствует такому количеству, варьируется в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, болезненное состояние и его тяжесть, характеристики (например, вес, пол) субъекта или хозяина, нуждающегося в лечении, но тем не менее определяется в соответствии с конкретными обстоятельствами для данного случая, включая, например, конкретное вводимое средство, путь введения, состояние, подлежащее лечению, и субъекта или хозяина, подлежащего лечению.

В общем, однако, дозы, применяемые для лечения взрослого человека, как правило, находятся в диапазоне от 0,01 до 5000 мг в сутки. В соответствии с одним аспектом дозы, применяемые для лечения взрослого человека, составляют от приблизительно 1 мг до приблизительно 1000 мг в сутки. В соответствии с одним вариантом осуществления желаемая доза обычно представлена в виде разовой дозы или дробных доз, вводимых одновременно или с соответствующими интервалами, например, в виде двух, трех, четырех или более субдоз в сутки.

В соответствии с одним вариантом осуществления суточные дозы, подходящие для соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, составляют от приблизительно 0,01 до приблизительно 50 мг/кг веса тела. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления суточная доза или количество активного вещества в лекарственной форме являются более низкими

или более высокими, чем диапазоны, указанные в настоящем документе, на основе ряда переменных в отношении индивидуального режима лечения. В различных вариантах осуществления суточные и однократные дозы изменяют в зависимости от ряда переменных, включая без ограничения активность применяемого соединения, заболевание или состояние, подлежащее лечению, способ введения, потребности отдельного субъекта, серьезность заболевания или состояния, подлежащего лечению, а также заключение лечащего врача.

Токсичность и терапевтическая эффективность таких терапевтических режимов определяют посредством стандартных фармацевтических процедур на культурах клеток или экспериментальных животных, включая без ограничения определение LD_{50} и ED_{50} . Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами представляет собой терапевтический индекс и выражается как соотношение между LD_{50} и ED_{50} . В соответствии с определенными вариантами осуществления данные, полученные из анализов на клеточных культурах и исследований на животных, используют при составлении терапевтически эффективного диапазона суточной дозы и/или терапевтически эффективного количества однократной дозы для применения у млекопитающих, включая человека. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления количество суточной дозы соединений, описанных в настоящем документе, находится в пределах диапазона циркулирующих концентраций, который включает ED_{50} с минимальной токсичностью. В соответствии с определенными вариантами осуществления диапазон суточной дозы и/или количество однократной дозы варьируется в этом диапазоне в зависимости от применяемой лекарственной формы и используемого пути введения.

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

Для любого из указанных выше аспектов существуют дополнительные варианты осуществления, включающие однократные введения эффективного количества соединения, включая дополнительные варианты осуществления, в которых (i) соединение вводят один раз в сутки, или (ii) соединение вводят млекопитающему несколько раз в течение одних суток.

Для любого из указанных выше аспектов существуют дополнительные варианты осуществления, содержащие несколько введений эффективного количества соединения, включая дополнительные варианты осуществления, в которых (i) соединение вводят непрерывно или периодически как в случае разовой дозы, (ii) период времени между несколькими введениями соответствует введению каждые 6 ч, (iii) соединение вводят млекопитающему каждые 8 ч, (iv) соединение вводят млекопитающему каждые 12 ч, (v) соединение вводят млекопитающему каждые 24 ч. Согласно другим или альтернативным вариантам осуществления способ предусматривает отдых от лекарств, когда введение соединения временно приостанавливают или вводимую дозу соединения временно уменьшают, а в конце отдыха от лекарств введение доз соединения возобновляют. В соответствии с одним вариантом осуществления продолжительность отдыха от лекарств варьируется от 2 дней до 1 года.

В некоторых случаях является подходящим введение по меньшей мере одного соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с одним или более другими терапевтическими средствами.

В соответствии с одним вариантом осуществления терапевтическая эффективность одного из соединений, описанных в настоящем документе, усиливается введением адьюванта (т.е. адьювант сам по себе имеет минимальный терапевтический эффект, но в комбинации с другим терапевтическим средством общий терапевтический эффект для пациента увеличивается). Или, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления, благоприятный эффект для пациента увеличивается при введении одного из соединений, описанных в настоящем документе, с другим средством (которое также включает терапевтический режим), которое также обладает терапевтической пользой.

Согласно одному конкретному варианту осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль вводят совместно со вторым терапевтическим средством, где соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль и второе терапевтическое средство модулируют разные аспекты заболевания, нарушения или состояния, подлежащего лечению, обеспечивая таким образом большую общую пользу, чем введение только одного из терапевтических средств.

В любом случае, независимо от заболевания, нарушения или состояния, подлежащего лечению, общая польза для пациента может складываться из двух терапевтических средств, или может быть получена синергетическая польза для пациента.

В соответствии с определенными вариантами осуществления различные терапевтически эффективные дозы соединений, описанных в настоящем документе, используют при составлении фармацевтических композиций и/или в режимах лечения, когда соединения, раскрытые в настоящем документе, вводят в комбинации с одним или более дополнительными средствами, такими как дополнительное терапевти-

чески эффективное лекарственное средство, адъювант или тому подобное. Терапевтически эффективные дозы лекарственных средств и других средств для использования в режимах комбинированного лечения при необходимости определяют способами, подобными тем, которые изложены выше для самих активных веществ. Кроме того, способы профилактики/лечения, описанные в настоящем документе, предусматривают применение метрономного введения доз, т.е. обеспечение более частых, более низких доз для минимизации побочных токсических эффектов. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления режим комбинированного лечения охватывает режимы лечения, в которых введение соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, начинают до, в ходе или после лечения вторым средством, описанным в настоящем документе, и продолжают до любого момента времени в ходе лечения вторым средством или после завершения лечения вторым средством. К этому также относятся лечения, при которых соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и второе средство, применяемые в комбинации, вводят одновременно или в разные моменты времени и/или с возрастающими или уменьшающимися интервалами в ходе периода лечения. Комбинированное лечение также охватывает периодические режимы лечения, которые начинаются и прекращаются в различные моменты времени в целях клинической тактики в отношении пациента.

Понятно, что режим дозирования для лечения, профилактики или улучшения состояния (состояний), для которого (которых) требуется облегчение, модифицируют в соответствии со множеством факторов (например, заболеванием, нарушением или состоянием, которым страдает субъект, возрастом, весом, полом, диетой и состоянием здоровья субъекта). Таким образом, в некоторых случаях фактически применяемый режим дозирования варьируется и в соответствии с некоторыми вариантами осуществления отклоняется от режимов дозирования, изложенных в настоящем документе.

Для комбинированных терапий, описанных в настоящем документе, дозы совместно вводимых соединений варьируются в зависимости от типа применяемых совместно лекарственных средств, от конкретного применяемого лекарственного средства, от заболевания или состояния, подлежащего лечению, и т.д. Согласно дополнительным вариантам осуществления при совместном введении с одним или более другими терапевтическими средствами соединение, раскрытое в настоящем документе, вводят либо одновременно с одним или более другими терапевтическими средствами, либо последовательно.

При комбинированных терапиях несколько терапевтических средств (одно из которых является одним из соединений, описанных в настоящем документе) вводят в любом порядке или даже одновременно. Если введение является одновременным, несколько терапевтических средств, только в качестве примера, представлены в одной унифицированной форме или в нескольких формах (например, в виде одной пилюли или двух отдельных пилюль).

Соединения, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли, а также комбинированные терапии, вводят до, в ходе или после возникновения заболевания или состояния, и время введения композиции, содержащей соединение, варьируется. Таким образом, в соответствии с одним вариантом осуществления соединения, описанные в настоящем документе, используют в качестве профилактических и непрерывно вводят субъектам со склонностью к развитию состояний или заболеваний, чтобы предотвратить возникновение заболевания или состояния. Согласно другому варианту осуществления соединения и композиции вводят субъекту в ходе или как можно скорее после появления симптомов. Согласно конкретным вариантам осуществления соединения, описанное в настоящем документе, вводят, как только это практически осуществимо после обнаружения или предположения возникновения заболевания или состояния, и в течение периода времени, необходимого для лечения заболевания. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления продолжительность, необходимая для лечения, варьируется, и продолжительность лечения корректируют в соответствии с конкретными потребностями каждого субъекта. Например, согласно конкретным вариантам осуществления соединения, описанное в настоящем документе, или состав, содержащий соединение, вводят в течение по меньшей мере 2 недель, от приблизительно 1 месяца до приблизительно 5 лет.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления агонист FXR вводят в комбинации с дополнительным терапевтическим средством для лечения диабета или связанных с диабетом нарушений или состояний.

В некоторых случаях дополнительное терапевтическое средство включает статин, инсулин-сенситизирующее лекарственное средство, стимулятор секреции инсулина, ингибитор альфа-глюкозидазы, агонист GLP, ингибитор DPP-4 (такой как ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, анаглиптин, тенелиглиптин, алоглиптин, гемиглиптин или дутоглиптин), катехоламин (такой как эпинефрин, норэпинефрин или дофамин), агонист рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами, (PPAR)-гамма (например, тиазолидиндион (TZD) (такой как пиоглитазон, росиглитазон, ривоглитазон или троглитазон), алеглитазар, фарглитазар, мураглитазар или тесаглитазар) или их комбинацию. В некоторых случаях статин представляет собой ингибитор HMG-CoA редуктазы. В других случаях дополнительные терапевтические средства включают рыбий жир, фибрат, витамины, такие как ниацин, ретиноевую кислоту (например, 9-цис-ретиноевую кислоту), никотинамид-рибонуклеозид или его аналоги, или их комбинации. В некоторых случаях никотинамид-рибонуклеозид или его аналоги, кото-

рые способствуют продукции NAD^+ , субстрата для многих ферментативных реакций, включая p450, является мишенью для FXR (например, см. Yang et al., J. Med. Chem. 50:6458-61, 2007).

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

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления агонист FXR вводят в комбинации со статином, таким как ингибитор HMG-CoA редуктазы, рыбий жир, фибрат, ниацин или их комбинация, для лечения дислипидемии.

Согласно дополнительным вариантам осуществления агонист FXR вводят в комбинации с витамином, таким как ретиноевая кислота, для лечения диабета или связанного с диабетом нарушения или состояния, как например, снижения повышенного веса тела и/или снижения повышенного уровня глюкозы в крови в результате приема пищи.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления агонист фарнезоидного X-рецептора вводят с по меньшей мере одной дополнительной терапией. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере одной дополнительной терапией является глюкозопонижающее средство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере одной дополнительной терапией является средство против ожирения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере одна дополнительная терапия выбрана из, среди прочего, агониста рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами (PPAR) (гамма, двойной или пан), ингибитора дипептидилпептидазы (IV), аналога глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-I), инсулина или аналога инсулина, стимулятора секреции инсулина, ингибитора натрия-зависимого контранспортера глюкозы 2 (SGLT2), глюкофажа, аналога амилина человека, бигуанида, ингибитора альфа-глюкозидазы, меглитинида, тиазолидиндиона и сульфонилмочевины. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере одной дополнительной терапией является метформин, ситаглиптин, саксаглиптин, репаглинид, натеглинид, эксенатид, лираглутид, инсулин лизпро, инсулин аспарт, инсулин гларгин, инсулин детемир, инсулин изофан и глюкагоноподобный пептид 1 или любая их комбинация. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере одной дополнительной терапией является липидопонижающее средство. В соответствии с определенными вариантами осуществления по меньшей мере одну дополнительную терапию вводят в то же время, что и агонист фарнезоидного X-рецептора. В соответствии с определенными вариантами осуществления по меньшей мере одну дополнительную терапию вводят менее часто чем агонист фарнезоидного X-рецептора. В соответствии с определенными вариантами осуществления по меньшей мере одну дополнительную терапию вводят более часто чем агонист фарнезоидного X-рецептора. В соответствии с определенными вариантами осуществления по меньшей мере одну дополнительную терапию вводят до введения агониста фарнезоидного X-рецептора. В соответствии с определенными вариантами осуществления по меньшей мере одну дополнительную терапию вводят после введения агониста фарнезоидного X-рецептора.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в комбинации с химиотерапевтическим средством, противовоспалительными средствами, лучевой терапией, моноклональными антителами или их комбинациями.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления агонист FXR вводят в комбинации с дополнительным терапевтическим средством для лечения алкогольного или неалкогольного заболевания печени. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дополнительное терапевтическое средство включает антиоксидант, кортикостероид, средство, подавляющее активность фактора некроза опухоли (TNF), или их комбинацию.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления агонист FXR вводят в комбинации с дополнительным терапевтическим средством, таким как антиоксидант, кортикостероид, средство, подавляющее активность фактора некроза опухоли (TNF), или их комбинация, для лечения алкогольного или неалкогольного заболевания печени. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления агонист FXR вводят в комбинации с антиоксидантом, предшественником витамина, кортикостероидом, средством, подавляющим активность фактора некроза опухоли (TNF), или их комбинацией, для лечения алкогольного или неалкогольного заболевания печени.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления агонист FXR вводят в комбинации с дополнительным терапевтическим средством для лечения состояний кишечника, связанных с воспалением. В некоторых случаях дополнительное терапевтическое средство содержит антибиотик (такой как метронидазол, ванкомицин и/или фидаксомицин), кортикостероид или дополнительную противовоспалительную или иммуномодулирующую терапию.

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

Как указано выше, воспаление иногда связано с псевдомембранозным колитом. В некоторых случаях псевдомембранозный колит связан с чрезмерным бактериальным ростом (как, например, чрезмерный рост *C. difficile*). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления агонист FXR вводят в комбинации с антибиотиком, таким как метронидазол, ванкомицин, фидаксомицин или их комбинация, для лечения воспаления, связанного с чрезмерным бактериальным ростом (например, псевдомембранозного колита).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления агонист FXR вводят в комбинации с дополнительным терапевтическим средством для лечения нарушений, связанных с пролиферацией клеток. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дополнительное терапевтическое средство включает химиотерапевтическое средство, биологическое средство (например, антитело, например, бевацизумаб, цетуксимаб или панитумумаб), радиотерапевтическое средство (например, FOLFOX, FOLFIRI, СареОХ, 5-FU, лейковорин, регорафениб, иринотекан или оксалиплатин) или их комбинации.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления агонист FXR вводят в комбинации с дополнительным терапевтическим средством для лечения билиарного первичного цирроза печени. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дополнительное терапевтическое средство включает урсодезоксихолевую кислоту (UDCA).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления агонист FXR вводят в комбинации с дополнительным терапевтическим средством, таким как химиотерапевтическое средство, биологическое средство, радиотерапевтическое средство или их комбинации, для лечения нарушения, связанного с пролиферацией клеток. В некоторых случаях агонист FXR вводят в комбинации с антителом (например, бевацизумаб, цетуксимаб или панитумумаб), химиотерапевтическим средством, FOLFOX, FOLFIRI, СареОХ, 5-FU, лейковорином, регорафенибом, иринотеканом, оксалиплатином или их комбинациями, для лечения нарушения, связанного с пролиферацией клеток.

Примеры

Следующие примеры получали только в иллюстративных целях, и они не ограничивают объем представленной формулы изобретения.

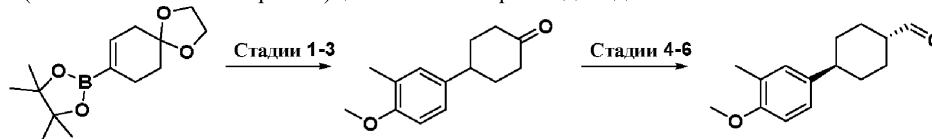
Используемые выше и по всему описанию настоящего изобретения следующие аббревиатуры, если не отмечено иное, следует понимать как имеющие следующие значения:

асас	ацетилацетон
ACN или MeCN	ацетонитрил
AcOH	уксусная кислота
Ac	ацетил
BINAP	2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-динафтил
Bn	бензил
Boc или Boc	<i>трет</i> -бутилкарбамат
изо-Bu	<i>изо</i> -бутил
трет-Bu	<i>трет</i> -бутил
Cy	циклогексил
CDI	1,1-карбонилдиимидазол
DBA или dba	дибензилиденацетон
DCE	дихлорэтан (ClCH ₂ CH ₂ Cl)
DCM	дихлорметан (CH ₂ Cl ₂)
DIBAL-H	диизобутилалюминия гидрид
DIPEA или DIEA	диизопропилэтиламин
DMAP	4-(<i>N,N</i> -диметиламино)пиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
DMF	<i>N,N</i> -диметилформамид
DMA	<i>N,N</i> -диметилацетамид
DMPU	<i>N,N'</i> -диметилпропиленмочевина
DMSO	диметилсульфоксид
Dppf или dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
EDC или EDCI	<i>N</i> -(3-диметиламинопропил)- <i>N'</i> -этилкарбодимида гидрохлорид
EEDQ	2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохиолин
Экв.	эквивалент(ы)
Et	этил
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOH	этанол
EtOAc	этилацетат
HATU	1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5- b]пиридиния 3-оксидгексафторфосфат
HMPA	гексаметилфосфорамид
HOBT	1-гидроксибензотриазол

HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
IBX	2-йодоксибензойная кислота
KHMDS	бис(триметилсилил)амид калия
NaHMDS	бис(триметилсилил)амид натрия
LiHMDS	литий бис(триметилсилил)амид
LAH	алюмогидрид лития
LCMS	жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
2-MeTHF	2-метилтетрагидрофуран
Me	метил
MeOH	метанол
MS	масс-спектрометрия
Ms	мезил
MTBE	метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир
NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид
NMM	<i>N</i> -метилморфолин
NMP	<i>N</i> -метилпирролидин-2-он
ЯМР	ядерно-магнитный резонанс
OTf	трифторметансульфонат
PCC	пиридиния хлорхромат
PE	петролейный эфир
Ph	фенил
PPTS	пиридий- <i>пара</i> -толуолсульфонат
изо-Pr/ <i>i</i> -Pr	<i>изо</i> -пропил
RP-HPLC	жидкостная хроматография высокого давления с обращенной фазой
к. т.	комнатная температура
TBS	<i>трет</i> -бутилдиметилсилил
TBAF	тетра- <i>n</i> -бутиламмония фторид
TBAI	тетра- <i>n</i> -бутиламмония йодид
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TLC	тонкослойная хроматография
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -тетраметилэтилендиамин
TMS	триметилсилил
TsOH/ <i>para</i> -TsOH	<i>пара</i> -толуолсульфоновая кислота

Промежуточное соединение 1.

транс-4-(4-Метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбальдегид



Стадия 1: 8-(4-метокси-3-метилфенил)-1,4-диоксапиро[4.5]дец-7-ен.

Смесь пинаколового сложного эфира 1,4-диоксапиро[4.5]дец-7-ен-8-бороновой кислоты (25,0 г, 93,9 ммоль), 4-йод-2-метиланизола (28,0 г, 113 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (1,38 г, 1,89 ммоль), диоксана (470 мл) и 1 М Na₂CO₃ (282 мл, 282 ммоль) дегазировали 3 циклами вакуум/N₂, перемешивали при 50°C в течение 2,5 ч, а затем оставляли охлаждаться до к. т. Смесь разбавляли EtOAc (500 мл) и промывали насы-

шенным NaHCO_3 (2×500 мл). Водные слои обратно экстрагировали EtOAc (200 мл). Объединенные экстракты EtOAc сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле (0-5% EtOAc в гексанах) с получением 8-(4-метокси-3-метилфенил)-1,4-диоксапиро[4.5]дец-7-ена (19,9 г, 81%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,21-7,16 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 5,89-5,84 (m, 1H), 3,90 (s, 4H), 3,76 (s, 3H), 2,52-2,47 (m, 2H), 2,32 (br s, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,77 (t, 2H); LCMS: 261,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 8-(4-метокси-3-метилфенил)-1,4-диоксапиро[4.5]декан.

Палладий на углеродном носителе (10 масс.%, 8,08 г, 7,59 ммоль) добавляли к раствору 8-(4-метокси-3-метилфенил)-1,4-диоксапиро[4.5]дец-7-ена (19,8 г, 76,1 ммоль) в EtOAc (300 мл) при к. т. в атмосфере N_2 . Вход N_2 заменяли баллоном H_2 . Реакционную смесь перемешивали в течение 4,5 ч, фильтровали через целит с EtOAc , а затем концентрировали с получением 8-(4-метокси-3-метилфенил)-1,4-диоксапиро[4.5]декана (18,2 г; содержание кетона 13%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,00-6,95 (m, 2H), 6,81 (d, 1H), 3,91-3,84 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 2,49-2,42 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,76-1,68 (m, 4H), 1,67-1,55 (m, 4H); LCMS: 263,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанон.

Муравьиную кислоту (96%, 14 мл, 356 ммоль), а затем H_2O (2,20 мл, 122 ммоль) добавляли к раствору 8-(4-метокси-3-метилфенил)-1,4-диоксапиро[4.5]декана (18,2 г) в толуоле (60 мл) при к. т. в атмосфере N_2 . Реакцию нагревали при 120°C в течение 4 ч, оставляли охлаждаться до к. т., а затем выливали в H_2O (200 мл) и толуол (200 мл). Слой толуола промывали (200 мл H_2O , а затем 200 мл насыщенного NaHCO_3). Водные слои обратно экстрагировали толуолом (100 мл). Объединенные экстракты толуола сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением 4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанона (15,5 г, 88% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,08-7,03 (m, 2H), 6,84 (d, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,00-2,91 (m, 1H), 2,61-2,51 (m, 2H), 2,28-2,20 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,88-1,76 (m, 2H); LCMS: 219,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: 1-метокси-4-(4-(метоксиметилен)циклогексил)-2-метилбензол.

Смесь (метоксиметил)трифенилфосфония хлорида (35,74 г, 104,3 ммоль) и THF (260 мл) в атмосфере N_2 охлаждали до $-2,2^\circ\text{C}$ в бане лед/солевой раствор. Раствор бис(триметилсилил)амида натрия (2 M в THF, 50 мл, 100 ммоль) добавляли по каплям через капельную воронку в течение 12 мин (внутренняя температура $\leq 0,6^\circ\text{C}$) с промыванием THF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем порционно добавляли 4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанон (14,5 г, 66,6 ммоль) в течение 5 мин (экзотермический эффект до $7,3^\circ\text{C}$). Остаточный циклогексанон смывали в реакционную смесь с THF (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 25 мин, а затем выливали в H_2O (400 мл) и толуол (400 мл). Слой толуола промывали (400 мл H_2O), сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле (0-5% EtOAc в гексанах) с получением 1-метокси-4-(4-(метоксиметилен)циклогексил)-2-метилбензола (15,6 г, 95%) в виде бледно-золотого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 6,99-6,94 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 5,87 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,78-2,71 (m, 1H), 2,56-2,44 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,17-2,09 (m, 1H), 2,01-1,91 (m, 1H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,72-1,63 (m, 1H), 1,38-1,23 (m, 2H); LCMS: 247,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: 4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбальдегид.

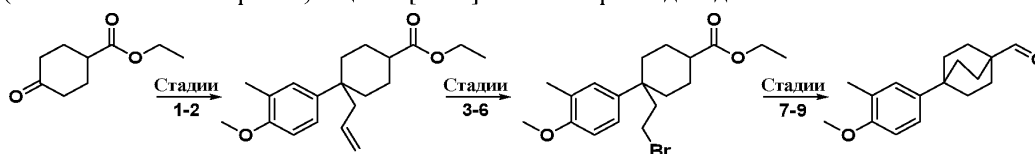
Муравьиную кислоту (96%, 12,5 мл, 331 ммоль), а затем воду (2,5 мл, 139 ммоль) добавляли к раствору 1-метокси-4-(4-(метоксиметилен)циклогексил)-2-метилбензола (16,05 г, 65,15 ммоль) в толуоле (130 мл) в атмосфере N_2 . Реакцию нагревали при 120°C в течение 2 ч, оставляли охлаждаться до к. т., а затем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

Стадия 6: транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбальдегид.

Водный гидроксид натрия (3,2 M, 31 мл, 99 ммоль) добавляли к неочищенной смеси из стадии 5 (14,68 г, 63,19 ммоль), толуолу (60 мл) и этанолу (250 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали в течение 5,5 ч (равновесие наблюдали при помощи ЯМР) а затем выливали в 350 мл H_2O и 350 мл EtOAc . Органический слой промывали 350 мл H_2O и водные слои обратно экстрагировали 150 мл EtOAc . Объединенные экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле (0-5% EtOAc в гексанах) с получением транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбальдегида (10,17 г, 69%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,60 (s, 1H), 7,01-6,97 (m, 2H), 6,82 (d, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,41-2,27 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,03-1,96 (m, 2H), 1,87-1,80 (m, 2H), 1,51-1,39 (m, 2H), 1,35-1,23 (m, 2H); LCMS: 233,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 2.

4-(4-Метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегид



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

n-Бутиллитий (2,5 М в гексанах, 60 мл, 150,0 ммоль) добавляли по каплям к раствору 4-бром-1-метокси-2-метилбензола (27,78 г, 138,2 ммоль) в THF (300 мл) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, а затем добавляли по каплям к раствору этил-4-оксоциклогексанкарбоксилата (22,34 г, 131,3 ммоль) и THF (300 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч, добавляли к насыщенному NH₄Cl (600 мл), а затем экстрагировали EtOAc (2×600 мл). Объединенные органические экстракты промывали (400 мл воды, а затем 400 мл солевого раствора), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 10/1) с получением этил-4-гидрокси-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбоксилата (18,9 г, 45%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,11-7,26 (m, 2H), 6,75-6,84 (m, 1H), 4,59-4,64 (m, 1H), 3,98-4,11 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,25-2,39 (m, 1H), 2,07-2,13 (s, 3H), 1,77-1,93 (m, 3H), 1,42-1,75 (m, 5H), 1,11-1,23 (m, 3H); LCMS: 275,2 [M-OH]⁺.

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

Диэтилэфират трифторида бора (24,85 г, 84,03 ммоль) добавляли к раствору этил-4-гидрокси-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбоксилата (18,90 г, 64,64 ммоль), аллилтриметилсилана (11,82 г, 103,42 ммоль) и CH₂Cl₂ (400 мл) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, перемешивали при к. т. всю ночь, а затем добавляли к солевому раствору (200 мл) и CH₂Cl₂ (200 мл). Органический слой отделяли, промывали (2×200 мл насыщенным NaHCO₃, а затем 200 мл солевого раствора), сушили (Na₂SO₄), фильтровали, а затем концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 20/1) с получением этил-4-аллил-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбоксилата (15 г, 71%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,00-7,10 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 5,26-5,50 (m, 1H), 4,81-4,98 (m, 2H), 4,15 (q, 0,5H), 4,03 (q, 1,5H), 3,81 (s, 3H), 2,26-2,42 (m, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,15 (d, 1,5H), 1,98 (d, 0,5H), 1,75-1,88 (m, 2,5H), 1,60-1,72 (m, 0,5H), 1,33-1,55 (m, 3H), 1,27 (t, 0,8H), 1,18 (t, 2,2H); LCMS: 339,3 [M+Na]⁺.

Стадия 3: этил-4-(2,3-дигидроксипропил)-4-(4-метокси-3-метилфенил) циклогексана карбоксилат.

Осмия тетраоксид (0,1 М в трет-бутаноле, 7,6 мл, 0,76 ммоль) добавляли к раствору этил-4-аллил-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбоксилата (4,81 г, 15,2 ммоль), 4-метилморфолин-N-оксида (2,67 г, 22,8 ммоль), CH₃CN (100 мл) и H₂O (25 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к. т. всю ночь, а затем добавляли насыщенный Na₂SO₃ (50 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин, концентрировали, растворяли в воде (80 мл), а затем экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 1/1) с получением этил-4-(2,3-дигидроксипропил)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбоксилата (5,23 г, 94%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,05-7,16 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 4,06-4,17 (m, 0,5H), 3,95-4,05 (m, 1,5H), 3,80 (s, 3H), 3,48-3,66 (m, 1H), 3,18-3,32 (m, 2H), 2,40-2,53 (m, 2H), 2,27-2,37 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,80 (t, 3H), 1,32-1,68 (m, 7H), 1,24 (td, 0,8H), 1,17 (t, 2,2H); LCMS: 373,3 [M+Na]⁺.

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

Периодат натрия (3,83 г, 17,90 ммоль) добавляли к раствору этил-4-(2,3-дигидроксипропил)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбоксилата (5,23 г, 14,9 ммоль), THF (70 мл) и H₂O (35 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при к. т. всю ночь, добавляли к воде (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Органические слои объединяли, промывали (80 мл воды, а затем 80 мл солевого раствора), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 5/1) с получением этил-4-(4-метокси-3-метилфенил)-4-(2-оксоэтил)циклогексанкарбоксилата (3,95 г, 82%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,28-9,42 (m, 1H), 7,07-7,19 (m, 2H), 6,79 (d, 1H), 4,15 (q, 0,5H), 4,04 (q, 1,5H), 3,82 (s, 3H), 2,41-2,52 (m, 3H), 2,33 (s, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,75-1,92 (m, 3H), 1,46-1,63 (m, 4H), 1,23-1,31 (t, 0,5H), 1,19 (t, 2,5H); LCMS: 341,3 [M+Na]⁺.

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

Борогидрид натрия (704 мг, 18,6 ммоль) добавляли к раствору этил-4-(4-метокси-3-метилфенил)-4-(2-оксоэтил)циклогексанкарбоксилата (3,95 г, 12,41 ммоль) и THF (100 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, перемешивали при к. т. всю ночь, а затем разбавляли водой (100 мл). Органический растворитель удаляли при пониженном давлении, и водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (2×300 мл). Органические экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 3/1) с получением этил-4-(2-гидроксиэтил)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбоксилата (3,11 г, 67%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,96-7,04 (m, 2H), 6,71 (d, 1H), 4,03-4,12 (q, 0,4H), 3,97 (q, 1,6H), 3,74 (s, 3H), 3,28-3,38 (m, 2H), 2,19-2,39 (m, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,71-1,80 (m, 2H), 1,60-1,70 (m, 2H), 1,28-1,50 (m, 4H), 1,17-1,24 (t, 1H), 1,12 (t, 2H); LCMS: 343,2 [M+Na]⁺.

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

Раствор трифенилфосфина (4,60 г, 17,54 ммоль) и CH₂Cl₂ (20 мл) добавляли по каплям к раствору этил-4-(2-гидроксиэтил)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбоксилата (2,81 г, 8,77 ммоль), CBr₄

(4,36 г, 13,16 ммоль) и CH_2Cl_2 (40 мл) при 0°C . Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, перемешивали при к. т. всю ночь, а затем концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ЕтОАс = 20/1) с получением этил-4-(2-бромэтил)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбоксилата (2,62 г, 77%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,96-7,08 (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 4,15 (q, 0,3H), 4,03 (q, 1,7H), 3,81 (s, 3H), 2,91-3,06 (m, 2H), 2,24-2,41 (m, 3H), 2,15-2,24 (s, 3H), 1,95-2,06 (m, 2H), 1,77-1,87 (m, 2H), 1,34-1,53 (m, 4H), 1,27 (t, 1H), 1,18 (t, 2H); LCMS: 405,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Стадия 7: этил-4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат.

Лития диизопропиламид (2 М в THF, 4,8 мл, 9,60 ммоль) добавляли по каплям к раствору этил-4-(2-бромэтил)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбоксилата (1,81 г, 4,72 ммоль), НМРА (4,23 г, 23,61 ммоль) и THF (90 мл) при -78°C . Смесь перемешивали при -78°C в течение 3 ч, добавляли к насыщенному NH_4Cl (90 мл), а затем экстрагировали ЕтОАс (2×150 мл). Объединенные органические слои промывали (100 мл H_2O , а затем 100 мл солевого раствора), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ЕтОАс = 30/1) с получением этил-4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата (1,17 г, 82%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,98-7,05 (m, 2H), 6,69 (d, 1H), 4,05 (q, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,70-1,87 (m, 12H), 1,18 (t, 3H); LCMS: 303,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

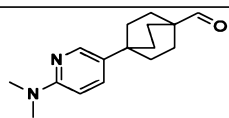
Стадия 8: (4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанол.

Диизобутилалюмогидрид (1 М в толуоле, 14 мл, 14,0 ммоль) добавляли к раствору этил-4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата (1,64 г, 5,42 ммоль) и CH_2Cl_2 (100 мл) при -78°C . Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, перемешивали при к. т. в течение 2 ч, а затем добавляли к ледяной H_2O (80 мл). Значение pH регулировали (pH = 6) при помощи 1 н HCl , и смесь фильтровали. Слои разделяли и водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали (100 мл воды, а затем 100 мл солевого раствора), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ЕтОАс = 10/1) с получением (4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола (1,22 г, 82%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,99-7,07 (m, 2H), 6,64-6,72 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,25 (s, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,69-1,81 (m, 6H), 1,40-1,50 (m, 6H); LCMS: 261,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 9: 4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегид.

Пиридиния хлорхромат (1,03 г, 4,78 ммоль) добавляли к смеси (4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола (621 мг, 2,39 ммоль), SiO_2 (1,93 г, 32,19 ммоль) и CH_2Cl_2 (120 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч, фильтровали через нейтральную пробку из оксида алюминия, а затем концентрировали с получением 4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида (601 мг, 93%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,48-9,56 (s, 1H), 7,06-7,11 (m, 2H), 6,72-6,78 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,83-1,91 (m, 6H), 1,71-1,80 (m, 6H); LCMS: 259,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение ниже синтезировали из 5-бром-N,N-диметилпиридин-2-амин процедурами, описанными для промежуточного соединения 2.

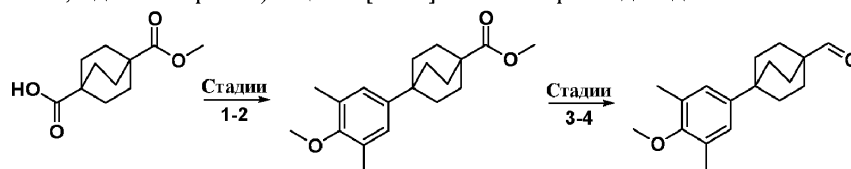
Пром. соед.	Структура	Название	$[\text{M}+\text{H}]^+$
2.01		<i>транс</i> -4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)циклогексанкарбальдегид	259,2

Альтернативные условия: стадия 2: 0°C , всю ночь; стадия 3: $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; стадия 7: -78°C , 1 ч, затем к. т., всю ночь.

Стадия 9: оксалилхлорид, DMSO, Et_3N , -78°C .

Промежуточное соединение 3.

4-(4-Метокси-3,5-диметилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегид



Стадия 1: 1-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-4-метилбицикло[2.2.2]октан-1,4-дикарбоксилат.

N,N-Диизопропилкарбодиимид (17,98 г, 142,5 ммоль) добавляли к раствору 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (25 г, 117,8 ммоль), 2-гидроксиизоиндолин-1,3-диона (19,22 г, 117,8 ммоль), DMAP (4,32 г, 35,3 ммоль) и CH_2Cl_2 (500 мл) при к. т. в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при к. т. всю ночь, промывали H_2O ($300 \text{ мл} \times 2$), сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ЕтОАс: 10/1 - 2/1) с получением 1-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-4-

метилбицикло[2.2.2]октан-1,4-дикарбоксилата (23 г) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,88 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,10-2,04 (m, 6H), 1,93-1,87 (m, 6H); LCMS: 358,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2a: (4-метокси-3,5-диметилфенил)магнийлтия бромидхлорид.

Магний (2,37 г, 97,6 ммоль) и сухой LiCl (4,14 г, 97,6 ммоль) взвешивали в высушенной в сушильном шкафу 2-горлой колбе объемом 250 мл, соединенной с двойным коллектором. Колбу закупоривали, откачивали и снова заполняли N_2 (3 раза). Добавляли тетрагидрофуран (70 мл), смесь перемешивали в течение 15 мин, а затем по каплям добавляли DIBAL-H (1 М в толуоле, 1,30 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, охлаждали до 0°C , а затем по каплям добавляли раствор 5-бром-2-метокси-1,3-диметилбензола (14 г, 65,09 ммоль) и THF (70 мл). Смесь оставляли нагреваться до к. т. и перемешивали в течение 2 ч с получением (4-метокси-3,5-диметилфенил)магнийлтия бромидхлорида в виде серого раствора в THF (~140 мл).

Стадия 2b: бис(4-метокси-3,5-диметилфенил)цинк.

Хлорид цинка (II) (1 М THF, 39 мл) добавляли по каплям к THF раствору (4-метокси-3,5-диметилфенил)магнийлтия бромидхлорида (~140 мл) при к. т. Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч с получением бис(4-метокси-3,5-диметилфенил) цинка в виде серого раствора в THF (~180 мл).

Стадия 2c: метил-4-(4-метокси-3,5-диметилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат.

THF раствор бис(4-метокси-3,5-диметилфенил)цинка (~180 мл) добавляли к раствору 1-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-4-метилбицикло[2.2.2]октан-1,4-дикарбоксилата (4,9 г, 13,71 ммоль), 2-метил-6-(6-метил-2-пиридил)пиридина (1,52 г, 8,23 ммоль), $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (1,76 г, 6,86 ммоль) и DMF (50 мл) при к. т. Смесь перемешивали при к. т. всю ночь, концентрировали с удалением органического растворителя, а затем разбавляли EtOAc (500 мл). Органический слой промывали водой (200 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 50/1) с получением метил-4-(4-метокси-3,5-диметилфенил) бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата (2,3 г) в виде белого твердого вещества. LCMS: 303,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия 3: (4-(4-метокси-3,5-диметилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанол.

DIBAL-H (1 М в толуоле, 34 мл) добавляли к раствору метил-4-(4-метокси-3,5-диметилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата (3,4 г, 11,24 ммоль) и CH_2Cl_2 (30 мл) при -78°C . Смесь оставляли нагреваться до к. т., перемешивали при к. т. всю ночь, выливали в насыщенный раствор виннокислого калия-натрия (100 мл), разбавляли CH_2Cl_2 (100 мл), а затем перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (50 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 2/1) с получением (4-(4-метокси-3,5-диметилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола (2,3 г, 74%) в виде коричнево-черного твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,95 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,33 (s, 2H), 2,27 (s, 6H), 1,84-1,80 (m, 6H), 1,56-1,52 (m, 6H); LCMS: 275,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: 4-(4-метокси-3,5-диметилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегид.

Пиридиния хлорхромат (3,61 г, 16,76 ммоль) и SiO_2 (6,80 г, 113,16 ммоль) добавляли к раствору (4-(4-метокси-3,5-диметилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола (2,3 г, 8,38 ммоль) и CH_2Cl_2 (20 мл) при к. т. Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч, а затем фильтровали через нейтральную пробку из оксида алюминия. Фильтрат концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 20/1) с получением 4-(4-метокси-3,5-диметилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида (1,9 г, 74% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,46 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 1,78-1,74 (m, 6H), 1,69-1,64 (m, 6H); LCMS: 273,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

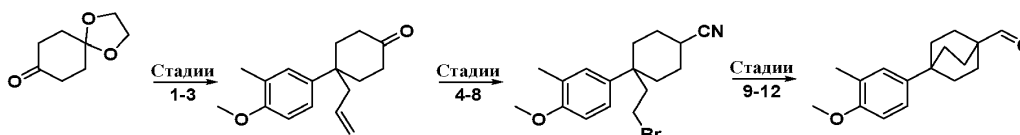
Промежуточные соединения ниже синтезировали из промежуточного соединения 3 (стадия 1) и соответствующих исходных веществ на основе процедур, описанных для промежуточного соединения 3.

Пром. соед.	Структура	Название	$[\text{M}+\text{H}]^+$
3.01 ^{1,2}		4-(6-метокси-5-метилпиридин-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегид	260,1
2 ³		4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегид	259,3

Альтернативные условия: реактив Гриньяра из стадии 2a использовали сразу на стадии 2c (без стадии 2b). Стадия 2c: $^2\text{Fe}(\text{acac})_3$ (1 эквив. по отношению к карбоксилату), без лиганда, DMPU, THF, к. т., всю ночь; $^3\text{Ni}(\text{acac})_2$ (1 эквив. по отношению к карбоксилату), 6,6'-диметил-2,2'-дипиридил (1,3 эквив. по отношению к карбоксилату), DMF, $0-35^\circ\text{C}$, 16 ч.

Промежуточное соединение 2.

4-(4-Метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегид



Стадия 1: 8-(4-метокси-3-метилфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ол.

3 серии проводили параллельно: *n*-BuLi (762 мл, 1,90 моль, 2,5 М в *n*-гексане) добавляли по каплям в течение 1 ч к раствору 4-бром-1-метокси-2-метилбензола (333 г, 1,66 моль) и сухого THF (2 л) при -60°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при -60°C в течение 1 ч, а затем по каплям добавляли раствор 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-она (284,53 г, 1,82 моль) и сухого THF (1 л) в течение 45 мин. Реакционную смесь перемешивали при -60°C в течение 1 ч, а затем 3 серии выливали в нас. водн. NH₄Cl (3 л). Такую смесь экстрагировали EtOAc (5 л×2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (5 л), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали, а затем растирали в порошок в *n*-гексане (1,2 л) при к. т. всю ночь. Смесь фильтровали и фильтрационный кек промывали холодным *n*-гексаном (200 мл×2), а затем сушили в вакууме с получением 8-(4-метокси-3-метилфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ола (1100 г, 82%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,30-7,20 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 4,02-3,87 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,15-2,00 (m, 4H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,68-1,60 (m, 2H), 1,48 (s, 1H).

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

4 серии проводили параллельно: BF₃·Et₂O (376,95 г, 2,65 моль) добавляли к раствору 8-(4-метокси-3-метилфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ола (275 г, 0,99 моль), аллилтриметилсилана (180,62 г, 1,58 моль) и сухого DCM (3 л) при -65°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при -65°C в течение 1 ч, а затем 4 серии осторожно выливали в нас. водн. NaHCO₃ (10 л). Такую смесь экстрагировали DCM (5 л×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (5 л), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 8-аллил-8-(4-метокси-3-метилфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декана (1350 г) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,17-7,01 (m, 2H), 6,85-6,75 (m, 1H), 5,53-5,37 (m, 1H), 5,01-4,85 (m, 2H), 3,99-3,87 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 2,37-2,29 (m, 1H), 2,28-2,21 (m, 5H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,82-1,71 (m, 2H), 1,70-1,52 (m, 3H).

Стадия 3: 4-аллил-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанон.

3 серии проводили параллельно: воду (450 мл), а затем муравьиную кислоту (285,95 г, 5,95 моль) добавляли к раствору 8-аллил-8-(4-метокси-3-метилфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декана (450 г) и THF (1,8 л) при к. т. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником всю ночь, оставляли охлаждаться до к. т., а затем 3 серии выливали в нас. водн. NaHCO₃ (3 л). Такую смесь экстрагировали EA (3 л×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (3 л), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 1/0-50/1) с получением 4-аллил-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанона (800 г, 69,3% за 2 стадии) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,16-7,06 (m, 2H), 6,80-6,73 (m, 1H), 5,48-5,30 (m, 1H), 4,96-4,79 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,48-2,35 (m, 2H), 2,32-2,05 (m, 9H), 1,89-1,77 (m, 2H).

Стадия 4: 4-аллил-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбонитрил.

3 серии проводили параллельно: трет-БуОК (299,69 г, 2,67 моль) добавляли порционно в течение 1 ч (с поддержанием внутренней температуры <5°C) к раствору 4-аллил-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанона (230 г, 890,25 ммоль), Tos-MIC (260,72 г, 1,34 моль) и DME (2 л) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч, а затем 3 серии выливали в нас. водн. NH₄Cl (5 л). Смесь экстрагировали EtOAc (5 л×2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (5 л), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 1/0-50/1) с получением 4-аллил-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбонитрила (508 г, 70,6%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,13-6,99 (m, 2H), 6,83-6,75 (m, 1H), 5,51-5,31 (m, 1H), 5,03-4,85 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,58-2,48 (m, 1H), 2,38-2,02 (m, 7H), 1,98-1,79 (m, 2H), 1,78-1,56 (m, 3H), 1,54-1,40 (m, 1H).

Стадия 5: 4-(2,3-дигидроксипропил)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбонитрил.

3 серии проводили параллельно: NMO (242,66 г, 2,07 моль), а затем K₂OsO₄·2H₂O (7,63 г, 20,71 ммоль) добавляли к раствору 4-аллил-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбонитрила (186 г, 690,47 ммоль), ацетона (2 л) и H₂O (250 мл) при 0°C. Реакцию оставляли нагреваться до к. т. и перемешивали в течение 2 ч. 3 серии выливали в нас. водн. Na₂SO₃ (4 л) и смесь экстрагировали EtOAc (3 л×2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (3 л), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 5/1-1/2) с получением 4-(2,3-дигидроксипропил)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбонитрила (600 г, 95,4%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,21-7,01 (m, 2H), 6,87-6,74 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,65-3,49 (m, 1H), 3,35-3,17 (m, 2H), 2,60-2,45 (m, 1H), 2,41-2,11 (m, 5H), 2,01-1,81 (m, 4H), 1,79-1,38 (m, 6H).

Стадия 6: 4-(4-метокси-3-метилфенил)-4-(2-оксоэтил)циклогексанкарбонитрил.

3 серии проводили параллельно: NaIO_4 (169,20 г, 791,05 ммоль) добавляли порционно в течение 30 мин (с поддержанием внутренней температуры $<5^\circ\text{C}$) к раствору 4-(2,3-дигидроксипропил)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбонитрила (200 г, 659,21 ммоль), THF (2 л) и H_2O (1 л) при 0°C . Смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч, а затем 3 серии выливали в воду (2 л). Смесь экстрагировали EtOAc (2 л \times 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2 л), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 4-(4-метокси-3-метилфенил)-4-(2-оксоэтил)циклогексанкарбонитрила (510 г) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,43-9,22 (m, 1H), 7,20-6,99 (m, 2H), 6,87-6,71 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,63-2,48 (m, 2H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,33-2,13 (m, 4H), 2,02-1,71 (m, 5H), 1,71-1,57 (m, 2H).

Стадия 7: 4-(2-гидроксиэтил)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбонитрил.

3 серии проводили параллельно: NaBH_4 (35,55 г, 939,73 ммоль) добавляли к раствору 4-(4-метокси-3-метилфенил)-4-(2-оксоэтил)циклогексанкарбонитрила (170 г) и THF (1,7 л) при 0°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч, а затем 3 серии выливали в ледяную воду (3 л). Такую смесь экстрагировали EtOAc (1,5 л \times 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2 л), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали с получением 4-(2-гидроксиэтил)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбонитрила (495 г) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,18-6,97 (m, 2H), 6,88-6,71 (m, 1H), 3,85-3,78 (m, 3H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,44-3,33 (m, 2H), 2,71-2,69 (m, 0,5H), 2,60-2,48 (m, 0,5H), 2,37-2,35 (m, 0,5H), 2,27-2,19 (m, 3H), 2,14-2,12 (m, 0,5H), 1,96-1,79 (m, 5H), 1,78-1,61 (m, 3H), 1,58-1,45 (m, 1H).

Стадия 8: 4-(2-бромэтил)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбонитрил.

3 серии проводили параллельно: раствор PPh_3 (316,62 г, 1,21 моль) и DCM (1 л) добавляли по каплям в течение 1 ч к раствору 4-(2-гидроксиэтил)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбонитрила (165 г), CBr_4 (300,24 г, 905,37 ммоль) и DCM (1,5 л) при 0°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч, объединяли с другими 2 сериями и концентрировали. Неочищенный продукт растирали в порошок в МТВЕ (5 л) при к. т. всю ночь. Твердое вещество удаляли фильтрацией, кек промывали МТВЕ (500 мл \times 2), фильтрат концентрировали, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc = 30/1) с получением 4-(2-бромэтил)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбонитрила (530 г, 80%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,11-6,96 (m, 2H), 6,86-6,73 (m, 1H), 3,87-3,73 (m, 3H), 3,09-2,93 (m, 2H), 2,78-2,68 (m, 0,5H), 2,62-2,50 (m, 0,5H), 2,38-2,34 (m, 1H), 2,28-2,18 (m, 3H), 2,17-2,10 (m, 2H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,99-1,79 (m, 3H), 1,77-1,45 (m, 3H).

Стадия 9: 4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбонитрил.

3 серии проводили параллельно: LDA (420 мл, 840 ммоль, 2 М в THF) добавляли по каплям в течение 1 ч к раствору 4-(2-бромэтил)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексанкарбонитрила (143 г, 425,26 ммоль), НМРА (381,03 г, 2,13 моль) и THF (1430 мл) при -65°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при -65°C в течение 3 ч, а затем 3 серии выливали в нас. водн. NH_4Cl (5 л). Такую смесь экстрагировали EtOAc (3 л \times 2). Объединенные органические слои промывали водой (3 л), промывали соевым раствором (3 л), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали, а затем растирали в порошок в ЕА:гексане (1:30, 775 мл) при к. т. всю ночь. Смесь фильтровали и фильтрационный кек промывали ЕА:гексаном (1:30, 150 мл) и сушили в вакууме с получением 4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбонитрила (240 г, 73%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,13-6,98 (m, 2H), 6,83-6,73 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,12-1,98 (m, 6H), 1,94-1,80 (m, 6H).

Стадия 10: 4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегид.

3 серии проводили параллельно: DIBAL-H (1 М PhMe, 830 мл, 830 ммоль) добавляли к раствору 4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбонитрила (106 г, 415,11 ммоль) в DCM (1 л) при -65°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при -65°C в течение 1 ч, а затем 3 серии выливали в нас. водн. NaK тартрат (3 л) и разбавляли DCM (1,5 л). Такую смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Органический слой отделяли и водную фазу экстрагировали DCM (2 л \times 2). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (3 л), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида (336 г) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,50-9,43 (m, 1H), 7,11-7,00 (m, 2H), 6,83-6,79 (m, 1H), 3,77-3,68 (m, 3H), 2,18-2,02 (m, 3H), 1,82-1,72 (m, 6H), 1,71-1,60 (m, 6H).

Стадия 11: калия гидроксид(4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метансульфонат.

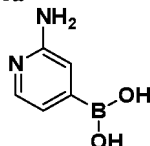
6 серий проводили параллельно: водный метабисульфит калия (2 М, 54 мл, 108 ммоль) добавляли в течение 10 мин к раствору 4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида (56 г) в THF (300 мл) при 45°C . Смесь перемешивали в течение 3,5 ч при 45°C , оставляли охлаждаться до к. т., а затем перемешивали при к. т. всю ночь. 6 серий фильтровали, фильтрационный кек промывали PE (400 мл) и сушили в вакууме с получением калия гидроксид(4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метансульфоната (381 г, 81% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 7,12-6,97 (m, 2H), 6,88-6,71 (m, 1H), 4,51 (d, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,56 (d, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,88-1,56 (m, 12H).

Стадия 12: 4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегид.

6 серий проводили параллельно: насыщенный водн. Na_2CO_3 (300 мл) добавляли к смеси калия гидроксид(4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метансульфоната (63,5 г, 167,76 ммоль) и DCM (300 мл) при к. т. в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем 6 серий выливали в смесь DCM (1500 мл) и H_2O (1500 мл). Органический слой отделяли и водную фазу экстрагировали DCM (1500 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 л), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида (240,3 г, 92%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,52-9,41 (m, 1H), 7,14 - 7,02 (m, 2H), 6,84-7,80 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,83-1,72 (m, 6H), 1,71-1,56 (m, 6H); LCMS: 259,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Промежуточное соединение 4.

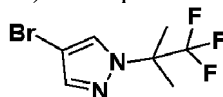
(2-Аминопиридин-4-ил)бороновая кислота



Ацетат калия (47,93 г, 488,4 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1,04 г, 4,62 ммоль) и 2-(дидиклогексилфосфино)бифенил (3,34 г, 9,54 ммоль) добавляли к раствору 4-бромпиридин-2-амина (50 г, 289 ммоль), бис(пинаколато)дидборона (110,1 г, 433,5 ммоль) и диоксана (1000 мл) при к. т. Смесь дегазировали 3 циклами вакуум/ N_2 , нагревали при 100°C всю ночь, охлаждали до к. т., а затем выливали в воду (1000 мл) с получением водной суспензии. Такую суспензию промывали EtOAc (500 мл×3) и фильтровали. Фильтрационный кек промывали H_2O (100 мл) и сушили в вакууме с получением (2-аминопиридин-4-ил)бороновой кислоты (25 г, 62%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,57 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,01 (d, 1H); LCMS: 139,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 5.

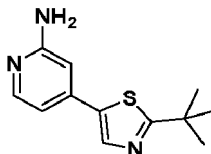
4-(1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин



Смесь (1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)гидразина гидрохлорида (27 г, 151,19 ммоль), 2-броммалональдегида (27,4 г, 181,43 ммоль) и HOAc (400 мл) перемешивали при к. т. всю ночь. Реакционную смесь доводили до значения $\text{pH}=7$ при помощи 1 M NaOH (~400 мл), а затем экстрагировали EtOAc (300 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=50/1→20/1) с получением 4-бром-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-пиразола (18 г, 46%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,64 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 1,81 (s, 6H); LCMS: 257,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 6.

4-(2-(трет-Бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-амин



Стадия 1: 2-(трет-бутил)тиазол.

2-Бром-1,1-диметоксипропан (45,06 г, 266,6 ммоль) добавляли к раствору 2,2-диметилпропан-1-амида (25,0 г, 213 ммоль), пара-TsOH (4,59 г, 26,6 ммоль) и AcOH (50 мл) при к. т. Смесь дегазировали 3 циклами вакуум/ N_2 , перемешивали при 120°C всю ночь, охлаждали до к. т., выливали в воду (100 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 2-(трет-бутил)тиазола (30 г) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,71 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 1,48 (s, 9H); LCMS: 142,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 5-бром-2-(трет-бутил)тиазол.

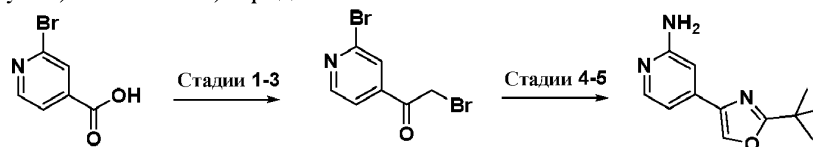
N-Бромсукцинимид (75,61 г, 424,8 ммоль) добавляли к раствору 2-(трет-бутил)тиазола (30 г, 212,4 ммоль) и CHCl_3 (300 мл) при 0°C . Смесь дегазировали 3 циклами вакуум/ N_2 , перемешивали при к. т. всю ночь, разбавляли EtOAc (100 мл), а затем промывали насыщенным NaHCO_3 (30 мл×3). Органический слой сушили над (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали, а затем очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат: 10/3→2/1) с получением 5-бром-2-(трет-бутил)тиазола (30 г, 64%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,57 (s, 1H), 1,43 (s, 9H); LCMS: 220,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 4-(2-(трет-бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-амин.

Pd(dppf)Cl₂ (5,32 г, 7,27 ммоль) добавляли к смеси 5-бром-2-(трет-бутил)тиазола (16 г, 72,68 ммоль), Cs₂CO₃ (71,05 г, 218,05 ммоль), промежуточного соединения 4 (15,04 г, 109,03 ммоль), диоксана (40 мл) и H₂O (10 мл) при к. т. в атмосфере N₂. Реакционную смесь дегазировали 3 циклами вакуум/N₂, перемешивали при 80°C всю ночь, охлаждали до к. т., выливали в воду (100 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10/3 - 1/1) с получением 4-(2-(трет-бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-амина (8,1 г, 48%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,11 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,03 (s, 2H), 1,40 (s, 9H); LCMS: 234,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 7.

4-(2-(трет-Бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-амин



Стадия 1: 2-бром-N-метокси-N-метилизоникотинамид.

Смесь 2-бромпиридин-4-карбоновой кислоты (50 г, 247,52 ммоль) и CDI (42,14 г, 259,9 ммоль) в CH₂Cl₂ (500 мл) перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Добавляли N-метоксиметанамина гидрохлорид (48,29 г, 495,4 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. всю ночь. Смесь выливали в ледяную H₂O (1000 мл) и экстрагировали EtOAc (500 мл×2). Органический слой промывали насыщенным NaHCO₃ (200 мл) и солевым раствором (300 мл), а затем концентрировали с получением 2-бром-N-метокси-N-метилпиридин-4-карбоксиамида (60 г, неочищенного) в виде коричневого масла.

Стадия 2: 1-(2-бромпиридин-4-ил)этанон.

Раствор метилмагния бромида (3 M в эфире, 204 мл) добавляли по каплям при 40°C к раствору 2-бром-N-метокси-N-метилпиридин-4-карбоксиамида (60 г, неочищенного) в THF (500 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч, выливали в водн. NH₄Cl (300 мл), а затем экстрагировали EA (200 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали, а затем растирали в порошок (PE, 200 мл) с получением 1-(2-бром-4-пиридил)этанона (40 г, 81% за две стадии) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,56 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 2,62 (s, 3H).

Стадия 3: 2-бром-1-(2-бромпиридин-4-ил)этанон.

Бром (12,4 мл, 240 ммоль) добавляли по каплям к раствору 1-(2-бромпиридин-4-ил)этанона (30 г, 149,98 ммоль) и HBr (400 мл, 30% в AcOH) при к. т. Смесь перемешивали при к. т. всю ночь, выливали в МТВЕ (1000 мл), а затем фильтровали. Фильтрационный кек выливали в воду (300 мл) и EtOAc (300 мл). Смесь доводили до значения pH=8 при помощи насыщенного NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (500 мл×2). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали, а затем очищали растиранием в порошок (МТВЕ, 150 мл) с получением 2-бром-1-(2-бромпиридин-4-ил)этанона (36 г, 86%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,60 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 4,38 (s, 2H); LCMS: 278,0 [M+H]⁺.

Стадия 4: 4-(2-бромпиридин-4-ил)-2-(трет-бутил)оксазол.

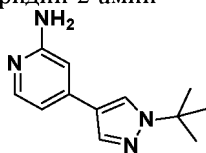
Трифторметансульфонат серебра (27,63 г, 107,6 ммоль) добавляли к смеси 2-бром-1-(2-бромпиридин-4-ил)этанона (15 г, 53,8 ммоль), пиваламида (7,07 г, 69,9 ммоль) и EtOAc (400 мл) при к. т. Реакцию нагревали при 80°C в течение 22 ч, охлаждали до к. т., а затем выливали в H₂O (100 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (100 мл×2). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=50/1→20/1) с получением 4-(2-бромпиридин-4-ил)-2-(трет-бутил)оксазола (12,5 г, 85%) в виде коричневого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,35 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 1,44 (s, 9H); LCMS: 281,1 [M+H]⁺.

Стадия 5: 4-(2-(трет-бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-амин.

Лития бис(триметилсилил)амид (1 M в THF, 56,8 мл, 56,8 ммоль) добавляли по каплям к раствору 4-(2-бромпиридин-4-ил)-2-(трет-бутил)оксазола (14,5 г, 51,6 ммоль), XPhos (2,46 г, 5,2 ммоль), Pd₂(dba)₃ (2,36 г, 2,58 ммоль) и диоксана (400 мл) при к. т. в атмосфере N₂. Смесь дегазировали 3 циклами вакуум/N₂, нагревали при 100°C всю ночь, охлаждали до к. т., выливали в H₂O (500 мл), а затем экстрагировали EtOAc (200 мл×3). Органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а затем концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10/1→0/1) с получением вещества с примесями, которое растирали в порошок при помощи PE/EA=5:1 (30 мл), фильтровали, а затем сушили с получением 4-(2-(трет-бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-амина (7,15 г, 63%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,53 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 5,99 (s, 2H), 1,35 (s, 9H); LCMS: 218,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 8.

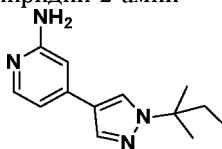
4-(1-(трет-Бутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин



2-Метилтетрагидрофуран (10 мл), Pd(dppf)Cl₂, а затем водн. K₂CO₃ (3 М, 10 мл, 30 ммоль) добавляли к 4-бромпиридин-2-амину (1,87 г, 10,8 ммоль) и 1-(трет-бутил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразолу (2,50 г, 10,0 ммоль) в сосуд объемом 40 мл. Реакцию дегазировали 3 циклами вакуум/N₂, нагревали при 50°C в течение 21 ч, а затем оставляли охлаждаться до к. т. Слои разделяли и органический слой промывали насыщенным водн. NaК тартратом (25 мл), а затем промывали соевым раствором (25 мл). Водные слои обратно экстрагировали 2-метилтетрагидрофураном (25 мл). Объединенные органические вещества сушили (MgSO₄), фильтровали, концентрировали, а затем сушили в вакууме в течение 1 ч. Суспензию неочищенного вещества и МТВЕ (25 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, оставляли охлаждаться до к. т. всю ночь, а затем фильтровали. Фильтрационный кек промывали МТВЕ (2×3 мл), а затем сушили в вакууме с получением 4-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-амина (1,15 г, 53%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,27 (s, 1H), 7,86-7,82 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,77 (s, 2H), 1,54 (s, 9H); LCMS: 217,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 9.

4-(1-(трет-Пентил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин



Стадия 1: 4-бром-1-(трет-пентил)-1Н-пиразол.

Концентрированную серную кислоту (3,9 мл, 74,8 ммоль) добавляли к раствору 4-бром-1Н-пиразола (10 г, 68,04 ммоль) и 2-метилбутан-2-ола (74 мл) при к. т. Смесь нагревали при 100°C в течение 48 ч, концентрировали, разбавляли H₂O (20 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=1/0→200/1) с получением 4-бром-1-(трет-пентил)-1Н-пиразола (5,3 г, 35%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,49 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 1,90-1,84 (m, 2H), 1,54 (s, 6H), 0,70 (t, 3H).

Стадия 2: 4-(1-(трет-пентил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин.

Pd(dppf)Cl₂ (1,45 г, 1,98 ммоль) добавляли к смеси 4-бром-1-(трет-пентил)-1Н-пиразола (8,6 г, 39,61 ммоль), промежуточного соединения 4 (6,56 г, 47,53 ммоль), K₂CO₃ (10,95 г, 79,22 ммоль), диоксана (90 мл) и H₂O (45 мл) при к. т. в атмосфере N₂. Смесь дегазировали 3 циклами вакуум/N₂, нагревали при 80°C в течение 4 ч, охлаждали до к. т., а затем выливали в H₂O (100 мл). Осадок отфильтровывали. Фильтрат разбавляли этилацетатом (200 мл) и H₂O (100 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (CH₂Cl₂/CH₃OH=100/1→30/1) с получением 2,7 г красного твердого вещества с примесью. Добавляли HCl в CH₃OH (4 М, 30 мл). Раствор перемешивали при к. т. в течение 2 ч, концентрировали, разбавляли этилацетатом (15 мл), а затем перемешивали всю ночь. Твердые вещества фильтровали, промывали этилацетатом (10 мл) и сушили с получением 4-(1-(трет-пентил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-амина гидрохлорида (3,1 г). Это вещество растворяли в H₂O (5 мл). Медленно добавляли водный карбонат калия (2 М, ~8 мл) до значения pH=9-10. Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл×6). Объединенные органические вещества промывали соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 4-(1-(трет-пентил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-амина (2,35 г, 90%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,24 (s, 1H), 7,84-7,83 (m, 2H), 6,75-6,73 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,74 (s, 2H), 1,87-1,81 (m, 2H), 1,52 (s, 6H), 0,62 (t, 3H); LCMS: 231,2 [M+H]⁺.

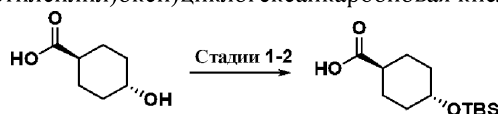
Промежуточные соединения ниже синтезировали с применением соответствующего спирта или соответствующего промежуточного соединения с последующими процедурами, описанными для промежуточного соединения 9.

Пром. соед.	Структура	Название	[M+H] ⁺
9.01		4-(1-(<i>tert</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)пиридин-2-амин	217,1
9.02 ^{1,2}		4-(1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-амин	271,1
9.03 ²		4-(1-(3-этилпентан-3-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-амин	259,1
9.04 ³		4-(1-(3-метилпентан-3-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-амин	245,1
8 ²		4-(1-(<i>tert</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-амин	217,1

Альтернативные условия: Стадия 1: 30-90°C, 6-18 ч. Стадия 2: 90°C, всю ночь; ¹Только стадия 2; ²Выделяли растиранием в порошок с МТВЕ с последующей очисткой *sgc*; ²Выделяли методом преп-TLC (100% EtOAc) с последующей очисткой *sgc*.

Промежуточное соединение 10.

транс-4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)циклогексанкарбоновая кислота



Стадия 1: транс-трет-бутилдиметилсилил-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексанкарбоксилат.

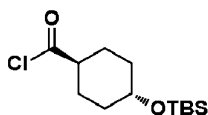
трет-Бутилдиметилсилила хлорид (31,47 г, 208,8 ммоль) добавляли к смеси транс-4-гидроксициклогексанкарбоновой кислоты (10,03 г, 69,57 ммоль), имидазола (18,96 г, 278,5 ммоль) и DMF (140 мл) при к. т. в атмосфере N₂ (экзотермический эффект реакции до 32°C). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч, а затем разбавляли диэтиловым эфиром (300 мл). Органический слой промывали (2×300 мл 1 н HCl, а затем 300 мл солевого раствора), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с получением транс-трет-бутилдиметилсилил-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексанкарбоксилата (31,5 г) в виде прозрачного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 3,61-3,53 (m, 1H), 2,26-2,18 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,51-1,39 (m, 2H), 1,39-1,27 (m, 2H), 0,94 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,26 (s, 6H), 0,06 (s, 6H).

Стадия 2: транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексанкарбоновая кислота.

Карбонат калия (58,01 г, 419,7 ммоль) в H₂O (300 мл) добавляли к смеси транс-трет-бутилдиметилсилил-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексанкарбоксилата (31,5 г неочищенного, 69,6 ммоль), этанола (1000 мл) и THF (300 мл) при к. т. в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч, концентрировали, пока не осталось 300 мл, разбавляли солевым раствором (600 мл), а затем подкисляли до значения pH 2-3 при помощи 20% NaHSO₄ (550 мл). Водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (800 мл). Органический слой промывали (800 мл солевого раствора), сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали и сушили под высоким вакуумом (с удалением синанольных побочных продуктов) с получением транс-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексанкарбоновой кислоты (17,3 г, 96% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,30 (br s, 1H), 3,59-3,51 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,88-1,74 (m, 4H), 1,41-1,29 (m, 2H), 1,28-1,16 (m, 2H), 0,84 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

Промежуточное соединение 11.

транс-4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)циклогексанкарбонила хлорид

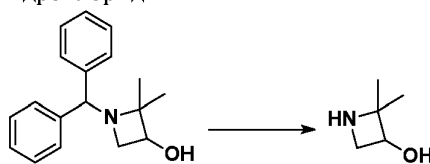


транс-4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)циклогексанкарбонила хлорид.

(Хлорметил)диметилиминия хлорид (34,02 г, 265,78 ммоль) взвешивали в круглодонной колбе объемом 1000 мл (3-горлая) и дегазировали циклами вакуум/ N_2 (3×). Толуол (240 мл) добавляли к колбе и смесь охлаждали (1,3°C) в ледяной бане. Безводный карбонат калия* (68,71 г, 497,14 ммоль) и промежуточное соединение 10 (34,29 г, 132,69 ммоль) последовательно добавляли к реакции. Ледяную баню удаляли и смесь перемешивали в течение 35 мин. К реакции добавляли целит (7 г), а затем реакционную смесь фильтровали через целит (70 г, воронка из фритованного стекла Chemglass 465 мл) с промывками толуолом (3×100 мл). Такой раствор (451 г, 8,5% хлорангидрида, 100% выход, 72 мг/мл) использовали сразу в реакции ацилирования. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 3,77-3,68 (m, 1H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,31-2,22 (m, 2H), 2,09-1,99 (m, 2H), 1,76-1,63 (m, 2H), 1,54-1,42 (m, 2H), 1,02 (s, 9H), 0,20 (s, 6H). *Карбонат калия сушили в вакууме с нагреванием при помощи тепловой пушки в течение ~5 мин, а затем оставляли охлаждаться всю ночь.

Промежуточное соединение 12.

2,2-Диметилазетидин-3-ола гидрохлорид

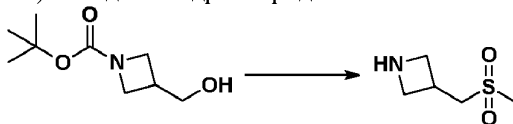


Стадия 1: 2-циклопропил-4-(3-нитрофенил)оксазол.

Раствор 1-бензгидрил-2,2-диметилазетидин-3-ола (6,03 г, 22,6 ммоль) в CH_3OH (90 мл) дегазировали 2 циклами вакуум/ N_2 . К реакции добавляли водную хлористоводородную кислоту (1,0 н, 22 мл, 22 ммоль), а затем Pd/C (10 масс.%, 2,40 г, 2,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали под H_2 из баллона при к. т. в течение 15 ч, фильтровали через целит и фильтрационный кек промывали CH_3OH (5×20 мл). Фильтрат концентрировали, лиофилизировали, а затем сушили в вакууме с получением 2,2-диметилазетидин-3-ола гидрохлорида (1,99 г, 64%) в виде бледно-желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 8,94 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 4,17 (t, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,54 (dd, 1H), 1,41 (d, 6H).

Промежуточное соединение 13.

3-((Метилсульфонил)метил)азетидина гидрохлорид



Стадия 1: трет-бутил-3-(((метилсульфонил)окси)метил)азетидин-1-карбоксилат.

Метансульфонил хлорид (9,8 г, 85,55 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-3-((гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилата (10 г, 53,41 ммоль) и Et_3N (10,81 г, 106,8 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) при 0°C в атмосфере N_2 . Реакцию нагревали до к. т., перемешивали в течение 2 ч, выливали в воду (200 мл), а затем экстрагировали CH_2Cl_2 (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным $NaHCO_3$ (100 мл), промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (PE/EA=4/1 - 3/1) с получением трет-бутил-3-(((метилсульфонил)окси)метил)азетидин-1-карбоксилата (13 г, 83% выход) в виде желтого масла. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 4,36 (d, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,78-3,67 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,99-2,87 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

Стадия 2: трет-бутил-3-((метилтио)метил)азетидин-1-карбоксилат.

Тиометилат натрия (36,5 г, 104,2 ммоль, 20% чистоты) добавляли к раствору трет-бутил-3-(((метилсульфонил)окси)метил)азетидин-1-карбоксилата (13 г, 44,1 ммоль) в DMF (150 мл) при к. т. в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали всю ночь, выливали в воду (300 мл), а затем экстрагировали $EtOAc$ (200 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (PE/EA=20/1 -10/1) с получением трет-бутил-3-((метилтио)метил)азетидин-1-карбоксилата (9,86 г, 93%) в виде бесцветного масла. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 4,08-3,97 (m, 2H), 3,62 (d, 2H), 2,82-2,67 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,44 (s, 9H); LCMS: 218,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3: трет-бутил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-карбоксилат.

3-Хлорпербензойную кислоту (14,90 г, 73,38 ммоль, 85% чистоты) добавляли частями к раствору трет-бутил-3-((метилтио)метил)азетидин-1-карбоксилата (8,86 г, 36,69 ммоль) в CH_2Cl_2 (90 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до к. т., перемешивали при к. т. в течение 2 ч, а затем фильтровали. Фильтрат разбавляли CH_2Cl_2 (100 мл), промывали насыщенным K_2CO_3 (100 мл×2), промывали солевым рас-

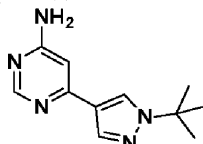
твором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (PE/EA=60/40) с получением трет-бутил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-карбоксилата (6,5 г, 71%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 4,08-3,90 (m, 2H), 3,80-3,62 (m, 2H), 3,48 (d, 2H), 3,08-2,88 (m, 4H), 1,37 (s, 9H); LCMS: 272,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Стадия 4: 3-((Метилсульфонил)метил)азетидина гидрохлорид.

Смесь трет-бутил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-карбоксилата (1 г, 4,01 ммоль) и HCl (4 М в EtOAc , 20 мл) перемешивали при к. т. в течение 1 ч, а затем концентрировали с получением 3-((метилсульфонил)метил)азетидина гидрохлорида (650 мг) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,25 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 4,10-3,98 (m, 2H), 3,91-3,80 (m, 2H), 3,55 (d, 2H), 3,33-3,20 (m, 1H), 2,99 (s, 3H); LCMS: 150,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 14.

6-(1-(трет-Бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-амин



4-Амино-6-бромпиримидин (500 мг, 2,87 ммоль), 1-(трет-бутил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (898 мг, 3,59 ммоль) и 1-1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен дихлорпалладий (II) (105 мг, 0,144 ммоль) взвешивали в сосуде для микроволнового облучения объемом 20 мл. 1,4-Диоксан (3,92 мл) и водный раствор карбоната калия (2,2 М, 3,92 мл, 8,62 ммоль) добавляли в сосуд. Реакционную смесь нагревали под микроволновым облучением при 150°C в течение 15 мин. Водный слой отсасывали пипеткой, и EtOAc (20 мл), а затем целит и Na_2SO_4 добавляли к органическому слою. Органический слой фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в CH_2Cl_2 , затем 0-12% CH_3OH в CH_2Cl_2) с получением 6-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-амина (484 мг, 77%) в виде пурпурного твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,33 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 6,71 (br, 2H), 6,59 (d, 1H), 1,55 (s, 9H); LCMS: 217,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточные соединения ниже синтезировали из соответствующего amino/галоген(гетеро)ароматического исходного вещества и 1-(трет-бутил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола процедурой, описанной для промежуточного соединения 14.

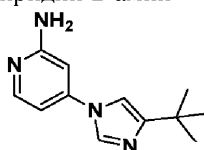
Пром. соед.	Структура	Название	$[\text{M}+\text{H}]^+$
14.01		4-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин	217,9
14.02		6-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиразин-2-амин	218,0
14.03		6-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин	217,0
14.04		5-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-амин	217,1
14.05		2-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-амин	217,0
14.06		4-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1H-пиразол-4-ил)-5-фторпиридин-2-амин	235,1

Альтернативные условия: 160°C , 20 мин; DME/2,2 М K_2CO_3 (1:1 или 1,5:1); Диоксан/2,2 М K_2CO_3

(2:1).

Промежуточное соединение 15.

4-(4-(трет-Бутил)-1H-имидазол-1-ил)пиридин-2-амин



Стадия 1: 4-(трет-бутил)-1H-имидазол.

Смесь 1-бром-3,3-диметилбутан-2-она (15 г, 83,77 ммоль) и формамида (84,75 г, 1,88 моль) перемешивали при 170°C в течение 5 ч, оставляли охлаждаться до к. т., выливали в воду (200 мл), а затем экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, а затем концентрировали с получением 4-(трет-бутил)-1H-имидазола (8 г) в виде желтого масла, которое использовали сразу на следующей стадии. LCMS: 125,2 [M+H]⁺.

Стадия 2: 4-(4-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)-2-хлорпиридин.

Карбонат калия (18,92 г, 136,89 ммоль) добавляли к раствору 4-трет-бутил-1H-имидазола (8 г, 54,76 ммоль), 2-хлор-4-фторпиридина (14,41 г, 109,52 ммоль) и NMP (80 мл) при к. т. Смесь перемешивали при 100°C всю ночь, оставляли охлаждаться до к. т., выливали в воду (200 мл), а затем экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 70/30) с получением 4-(4-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)-2-хлорпиридина (4 г, 31%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,50 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 1,25 (s, 9H); LCMS: 236,1 [M+H]⁺.

Стадия 3: 4-(4-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)пиридин-2-амин.

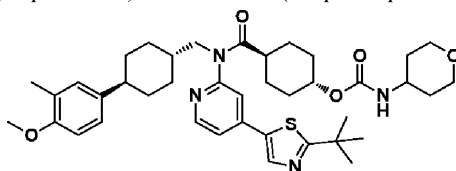
Лития бис(триметилсилил)амид (1 М в THF, 31,2 мл) добавляли к раствору 4-(4-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)-2-хлорпиридина (3,5 г, 14,85 ммоль), Pd₂(dba)₃ (543,9 мг, 0,59 ммоль), XPhos (566,2 мг, 1,19 ммоль) и диоксана (100 мл) при к. т. в атмосфере N₂. Смесь дегазировали 3 циклами вакуум/N₂, перемешивали при 100°C всю ночь, оставляли охлаждаться до к. т., выливали в воду (100 мл), а затем экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 30/70) с получением вещества с примесями (2,1 г), которое дополнительно очищали методом HPLC с обращенной фазой (вода (10 mM NH₄HCO₃)/CH₃CN) с получением 4-(4-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)пиридин-2-амина (1,36 г, 71%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,16 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,10 (s, 2H), 1,24 (s, 9H); LCMS: 217,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение ниже синтезировали из 2-хлор-4-фторпиридина и 3-(трет-бутил)-1H-пиразола на основе методов, описанных для промежуточного соединения 15, стадии 2-3.

Пром. Соед.	Структура	Название	[M+H] ⁺
15.01		4-(3-(трет-бутил)-1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-амин	217,1

Соединение 1.

транс-4-((4-(2-(трет-Бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((транс)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамат



Стадия 1: 4-(2-(трет-бутил)тиазол-5-ил)-N-((транс)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)пиридин-2-амин.

Промежуточное соединение 1 (1,0 г, 4,30 ммоль), а затем триацетоксиборгидрид натрия (1,33 г, 6,26 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 6 (913 мг, 3,91 ммоль) в CH₂Cl₂ (12 мл) при 0°C. Баню лед/вода удаляли. Реакционную смесь перемешивали при к. т. всю ночь, а затем разбавляли EtOAc (15 мл). Органический слой промывали 3,0 М K₂CO₃ (20 мл), промывали солевым раствором (20 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc в CH₂Cl₂). Отмечали остаточный AcOH, таким образом фракции продукта кон-

центрировали, разбавляли EtOAc (20 мл), промывали 3,0 М K₂CO₃ (20 мл), промывали соевым раствором (20 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали, а затем концентрировали с получением 4-(2-(трет-бутил)тиазол-5-ил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)пиридин-2-амин (1,34 г, 76%) в виде бежевого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,11 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,02-6,96 (m, 2H), 6,83-6,69 (m, 1H), 6,75-6,69 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,15 (t, 2H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,93-1,75 (m, 4H), 1,65-1,52 (m, 1H), 1,46-1,32 (m, 11H), 1,15-1,02 (m, 2H); LCMS: 450,3 [M+H]⁺.

Стадия 2: транс-N-(4-(2-(трет-бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид.

Промежуточное соединение 11 (10,4 мл, 70,6 мг/мл, 2,66 ммоль) добавляли к смеси 4-(2-(трет-бутил)тиазол-5-ил)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)пиридин-2-амин (600 мг, 1,33 ммоль), DMAP (165 мг, 1,33 ммоль), триэтиламина (744 мкл, 5,33 ммоль) и толуола (2,5 мл) при к. т. Реакцию нагревали при 80°C всю ночь. Добавляли дополнительно промежуточное соединение 11 (10,4 мл, 70,6 мг/мл, 2,66 ммоль). Реакцию нагревали при 80°C в течение 2 ч, оставляли охлаждаться до к. т., разбавляли EtOAc (30 мл), промывали 1,0 М KН₂PO₄ (15 мл), промывали соевым раствором (30 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (0-20% EtOAc в гексанах) с получением транс-N-(4-(2-(трет-бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид (566 мг, 61%) в виде белой пены. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,53 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H), 6,97-6,91 (m, 2H), 6,81-6,76 (m, 1H), 3,74-3,68 (m, 5H), 3,58-3,47 (m, 1H), 2,48-2,15 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,83-1,68 (m, 8H), 1,52-1,39 (m, 12H), 1,35-1,20 (m, 2H), 1,19-0,92 (m, 4H), 0,81 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); LCMS: 690,6 [M+H]⁺.

Стадия 3: транс-N-(4-(2-(трет-бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)-4-гидрокси-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид.

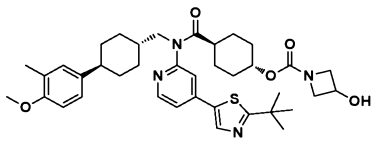
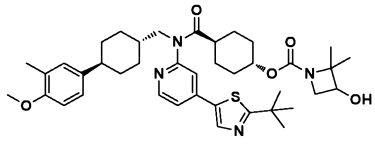
Водную хлористоводородную кислоту (1 н, 1,27 мл, 1,27 ммоль) добавляли к раствору транс-N-(4-(2-(трет-бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)-4-((трет-

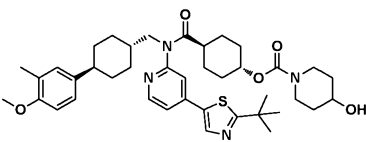
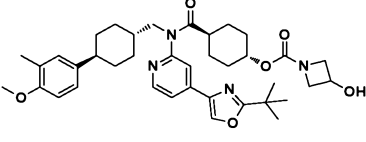
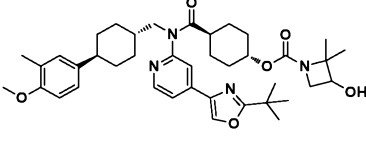
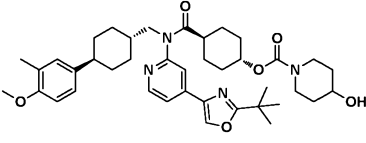
бутилдиметилсилил)окси)-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид (562 мг, 0,82 ммоль), THF (3 мл) и CH₃OH (3 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, разбавляли EtOAc (15 мл), промывали насыщенным NaHCO₃ (10 мл), промывали соевым раствором (10 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в CH₂Cl₂) с получением транс-N-(4-(2-(трет-бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)-4-гидрокси-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид (406 мг, 86%) в виде белой пены. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,53 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 6,97-6,91 (m, 2H), 6,80-6,75 (m, 1H), 4,45 (d, 1H), 3,74-3,68 (m, 5H), 3,33-3,25 (m, 1H), 2,38-2,25 (m, 1H), 2,22-2,12 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,82-1,68 (m, 8H), 1,50-1,38 (m, 12H), 1,32-1,20 (m, 2H), 1,09-0,95 (m, 2H), 0,95-0,80 (m, 2H); LCMS: 576,4 [M+H]⁺.

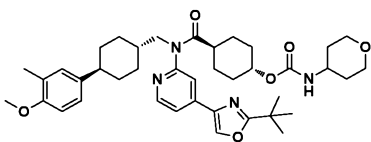
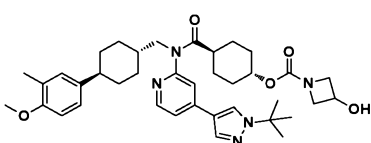
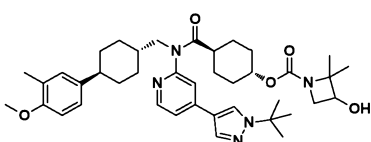
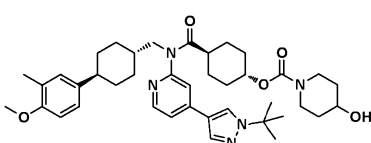
Стадия 4: транс-4-((4-(2-(трет-бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамат.

Раствор транс-N-(4-(2-(трет-бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)-4-гидрокси-N-((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)циклогексанкарбоксамид (220 мг, 0,38 ммоль), CDI (97 мг, 0,60 ммоль) и CH₃CN (8 мл) нагревали при 80°C всю ночь, а затем охлаждали до к. т. Аминотетрагидропиран (34 мкл, 0,34 ммоль) добавляли к части раствора CH₃CN (0,45 мл, 0,085 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. всю ночь. Добавляли дополнительно 4-аминотетрагидропиран (34 мкл, 0,34 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 1 суток. Добавляли дополнительно 4-аминотетрагидропиран (9 мкл, 0,09 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение еще одних суток. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл), промывали насыщенным NaHCO₃ (10 мл), промывали соевым раствором (10 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (0-10% CH₃OH в CH₂Cl₂) с получением транс-4-((4-(2-(трет-бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((транс-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата (51 мг, 86%) в виде белой пены. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,53 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,08-7,02 (d, 1H), 6,96-6,91 (m, 2H), 6,80-6,75 (m, 1H), 4,45 (d, 1H), 3,81-3,68 (m, 7H), 3,49-3,38 (m, 1H), 3,33-3,25 (t, 2H), 2,38-2,25 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,93-1,60 (m, 10H), 1,57-1,40 (m, 12H), 1,39-1,20 (m, 4H), 1,09-0,95 (m, 4H); LCMS: 703,5 [M+H]⁺.

Соединения ниже синтезировали из соответствующих промежуточных соединений и соответствующих аминов на основе процедур, описанных для соединения 1.

Соед.	Структура	Название	[M+H] ⁺
1.01		<i>транс</i> -4-((4-(2-(<i>трет</i> -бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил) (((<i>транс</i>)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексила-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	675,2
1.02		<i>транс</i> -4-((4-(2-(<i>трет</i> -бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил) (((<i>транс</i>)-4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидрокси-2,2-диметилазетидин-1-карбоксилат	703,5

1.03		<i>транс</i> -4-((4-(2-(<i>трет</i> -бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоилциклогексил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат	703,5
1.04		<i>транс</i> -4-((4-(2-(<i>трет</i> -бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоилциклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	659,5
1.05		<i>транс</i> -4-((4-(2-(<i>трет</i> -бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоилциклогексил-3-гидрокси-2,2-диметилазетидин-1-карбоксилат	687,5
1.06		<i>транс</i> -4-((4-(2-(<i>трет</i> -бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)циклогексил)метил)карбамоилциклогексил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат	687,5

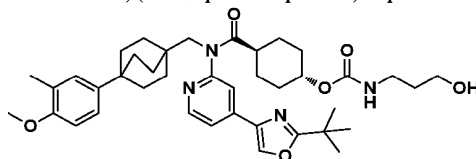
1.07		<i>транс</i> -4-((4-(2-(<i>трет</i> -бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил) (((<i>транс</i> -4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил (тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)карбамат	687,6
1.08		<i>транс</i> -4-((4-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил) (((<i>транс</i> -4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3- гидроксиазетидин-1-карбоксилат	688,5
1.09		<i>транс</i> -4-((4-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил) (((<i>транс</i> -4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-3- гидрокси-2,2-диметилазетидин-1-карбоксилат	686,5
1.10		<i>транс</i> -4-((4-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил) (((<i>транс</i> -4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-4- гидроксипиперидин-1-карбоксилат	686,6

1.11		<i>транс</i> -4-((4-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил))((<i>транс</i> -4-(4-метокси-3-метилфенил)циклогексил)метил)карбамоил)циклогексил-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)карбамат	686,6
1.12		4-((4-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-5-фторпиридин-2-ил))((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	702,4
1.13		4-((2-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-4-ил))((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	684,5
1.14		4-((5-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-3-ил))((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	684,5
1.15		4-((6-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил))((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	684,5

Альтернативные условия: Стадия 1: 0-45°C; 15-21 ч; В некоторых случаях добавляли 1 эквив. AcOH. Стадия 2: к. т.-80°C; 1-20 ч; CH₂Cl₂ в виде растворителя; В некоторых случаях не использовали DMAP; 2 эквив. промежуточного соединения 11 обычно было достаточно. Стадия 3: THF/CH₃OH (1:1 или 2:1); 1-2,5 ч; В некоторых случаях необходима дополнительная очистка методом HPLC. Стадия 4а: к. т.-80°C; 2-16 ч; В некоторых случаях более чем 1,5 эквив. CDI необходимо для полного превращения в ацилмидазол. Стадия 4б: 2 ч-5 суток; изо-Pr₂NEt (2 эквив. по отношению к амину) добавляли, если амин был HCl солью.

Соединение 2.

4-((4-(2-(трет-Бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(транс-циклогексил)(3-гидроксипропил)карбамат



Стадия 1: 4-(2-(трет-бутил)оксазол-4-ил)-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)пиридин-2-амин.

Метанол (4,0 мл) и уксусную кислоту (38 мкл, 0,61 ммоль) добавляли к промежуточному соединению 2 (523 мг, 2,02 ммоль) и промежуточному соединению 7 (398 мг, 1,83 ммоль) в сосуд объемом 40 мл. Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч и охлаждали до к. т. Добавляли 2-метилпиридинборановый комплекс (196 мг, 1,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 63 ч, разбавляли EtOAc (10 мл), промывали насыщенным NH₄Cl (10 мл), промывали насыщенным NaHCO₃ (10 мл), промывали соевым раствором (10 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (0-40% EtOAc в гексанах) с получением 4-(2-(трет-бутил)оксазол-4-ил)-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)пиридин-2-амина (685 мг, 81%) в виде белой пены. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,55 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,26-7,07 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,53 (t, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,13 (d, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,75-1,69 (m, 6H), 1,57-1,50 (m, 6H), 1,37 (s, 9H); LCMS: 460,4 [M+H]⁺.

Стадия 2: транс-N-(4-(2-(трет-бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид.

Дихлорметан (7,0 мл) и триэтиламин (831 мкл, 5,96 ммоль) добавляли к 4-(2-(трет-бутил)оксазол-4-ил)-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)пиридин-2-амину (685 мг, 1,49 ммоль) и промежуточному соединению 10 (462 мг, 1,79 ммоль) в сосуд объемом 40 мл. Циклический ангидрид 1-пропилфосфониевой кислоты (ТЗР 50+% масса/масса раств. в CH₂Cl₂, 1,90 г, 2,98 ммоль) взвешивали в отдельном сосуде, а затем добавляли к реакции. Дихлорметан (2 мл) добавляли в ТЗР сосуд и такой раствор добавляли к реакции. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 ч, промывали водой (10 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (0-15% EtOAc в гексанах) с получением транс-N-(4-(2-(трет-бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид (995 мг, 95%) в виде белой пены. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,85 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,02-6,97 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,59-3,47 (m, 1H), 2,36-2,20 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,80-1,70 (m, 4H), 1,65-1,57 (m, 6H), 1,52-1,42 (2H), 1,41-1,17 (m, 15H), 1,04-0,90 (m, 2H), 0,81 (s, 9H), 0,14 (s, 6H); LCMS: 700,1 [M+H]⁺.

Стадия 3: транс-N-(4-(2-(трет-бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидрокси-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид.

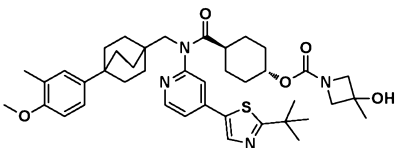
Водную хлористоводородную кислоту (1 н, 2,12 мл, 2,12 ммоль) добавляли к раствору транс-N-(4-(2-(трет-бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид (990 мг, 1,41 ммоль), CH₃OH (5,0 мл) и THF (5,0 мл) при 0°C. Баню лед/вода удаляли. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, охлаждали на бане лед/вода, разбавляли насыщенным NaHCO₃ (7 мл), а затем экстрагировали EtOAc (10 мл). Органический слой промывали соевым раствором (10 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc в CH₂Cl₂), затем (0-5% CH₃OH в CH₂Cl₂) с получением транс-N-(4-(2-(трет-бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидрокси-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид (727 мг, 87%) в виде белой пены. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,85 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,02-6,97 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 4,44 (d, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,33-3,26 (m, 1H), 2,33-2,15 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,80-1,67 (m, 4H), 1,65-1,54 (m, 6H), 1,49-1,32 (m, 17H), 0,94-0,78 (m, 2H); LCMS: 586,4 [M+H]⁺.

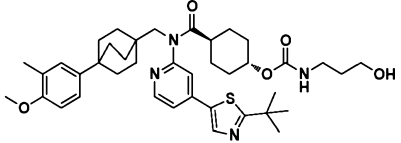
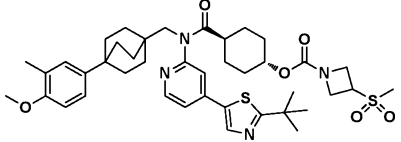
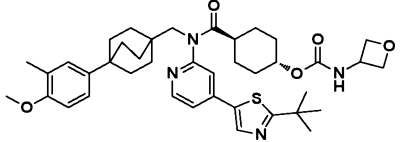
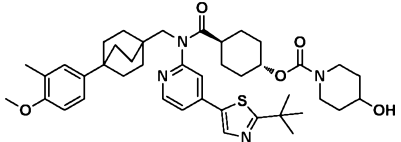
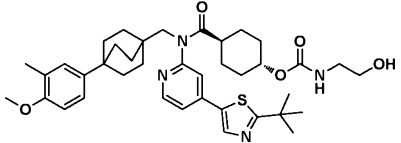
Стадия 4: 4-((4-(2-(трет-бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(транс-циклогексил)(3-гидроксипропил)карбамат.

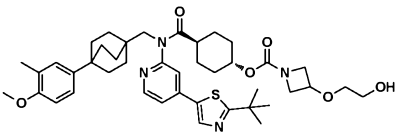
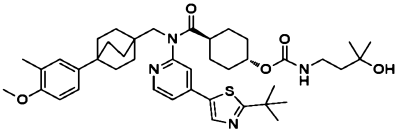
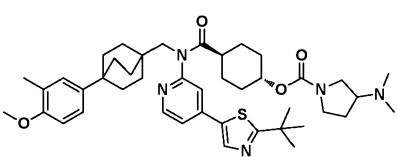
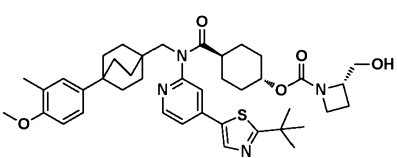
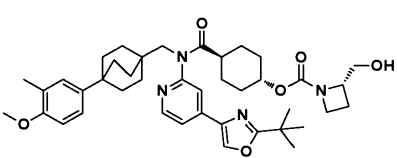
Раствор транс-N-(4-(2-(трет-бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидрокси-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид (100 мг, 0,17 ммоль), CDI (42 мг, 0,26 ммоль) и CH₃CN (1 мл) нагревали при 80°C всю ночь, а затем охлаждали до к. т. 3-Амино-1-пропанол (26 мкл, 0,34 ммоль) добавляли к части раствора CH₃CN (0,5 мл, 0,085 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч, разбавляли EtOAc (10 мл), промывали насыщенным NaHCO₃ (10 мл),

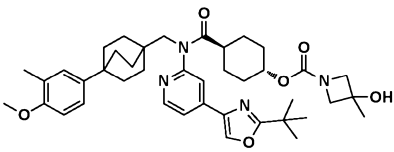
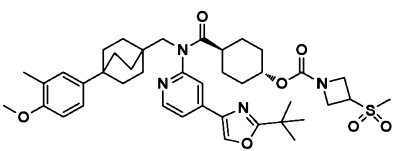
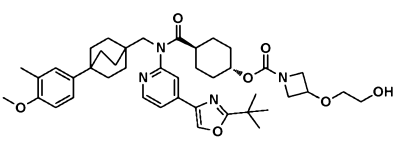
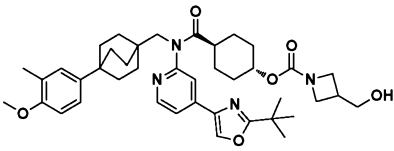
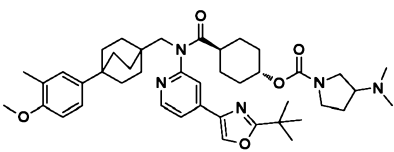
промывали солевым раствором (10 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (0-5,5% CH_3OH в CH_2Cl_2) с получением 4-((4-(2-(трет-бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(транс-циклогексил)(3-гидроксипропил)карбамата (53 мг, 91%) в виде белой пены. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,85 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,02-6,97 (m, 2H), 6,91 (t, 0,90H), 6,77 (d, 1H), 6,67-6,59 (m, 0,10H), 4,40-4,32 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,39-3,31 (m, 2H), 3,01-2,95 (m, 2H), 2,36-2,25 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,92-1,75 (m, 4H), 1,65-1,57 (m, 6H), 1,55-1,42 (m, 4H), 1,41-1,31 (m, 15H), 1,08-0,93 (m, 2H); LCMS: 687,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

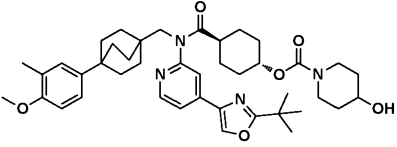
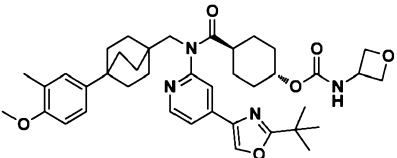
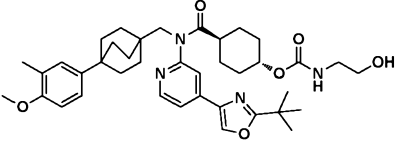
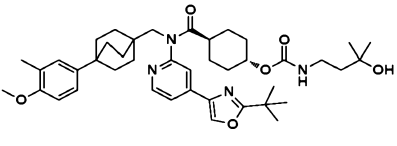
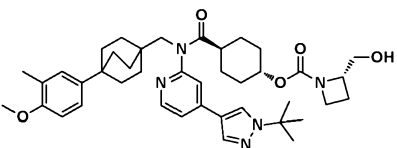
Соединения ниже синтезировали из соответствующих промежуточных соединений и соответствующих аминов на основе процедур, описанных для соединения 2.

Соед.	Структура	Название	$[\text{M}+\text{H}]^+$
2.01		4-((4-(2-(<i>трет</i> -бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-3-гидрокси-3-метилазетидин-1-карбоксилат	715,2

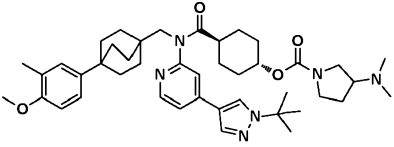
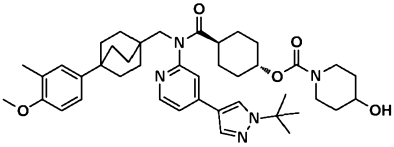
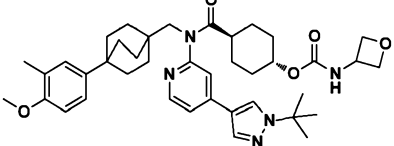
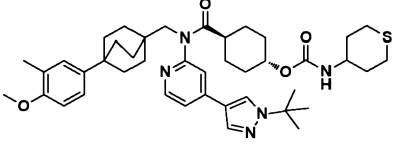
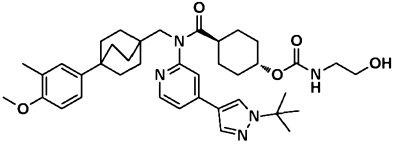
2.02		4-((4-(2-(<i>tert</i> -бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-(3-гидроксипропил)карбамат	703,0
2.03		4-((4-(2-(<i>tert</i> -бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-3-(метилсульфонил)азетидин-1-карбоксилат	763,2
2.04		4-((4-(2-(<i>tert</i> -бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-оксетан-3-илкарбамат	701,4
2.05		4-((4-(2-(<i>tert</i> -бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-4-гидроксипиперидин- <i>транс</i> -1-карбоксилат	729,4
2.06		4-((4-(2-(<i>tert</i> -бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил(2-гидроксиэтил) <i>транс</i> -карбамат	689,2

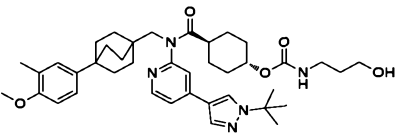
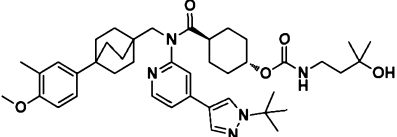
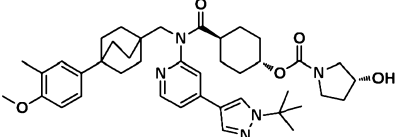
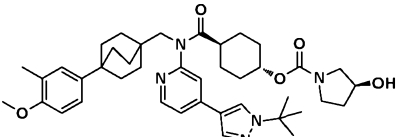
2.07		4-((4-(2-(<i>трет</i> -бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил(<i>транс</i> -циклогексил)-3-(2-гидроксиэтокси)азетидин-1-карбоксилат	745,2
2.08		4-((4-(2-(<i>трет</i> -бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил(<i>транс</i> -циклогексил)(3-гидрокси-3-метилбутил)карбамат	731,4
2.09		4-((4-(2-(<i>трет</i> -бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(диметиламино)пирролидин- <i>транс</i> -1-карбоксилат	742,6
2.10		<i>(S)</i> -4-((4-(2-(<i>трет</i> -бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-2-(гидроксиметил)азетидин- <i>транс</i> -1-карбоксилат	715,5
2.11		<i>(S)</i> -4-((4-(2-(<i>трет</i> -бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-2-(гидроксиметил)азетидин- <i>транс</i> -1-карбоксилат	699,5

2.12		4-((4-(2-(<i>tert</i> -бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-3-гидрокси-3-метилазетидин-1-карбоксилат	699,3
2.13		4-((4-(2-(<i>tert</i> -бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-3-(метилсульфонил)азетидин-1-карбоксилат	747,3
2.14		4-((4-(2-(<i>tert</i> -бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-3-(2-гидроксиэтокси)азетидин-1-карбоксилат	729,1
2.15		4-((4-(2-(<i>tert</i> -бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилат	699,6
2.16		4-((4-(2-(<i>tert</i> -бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(диметиламино)пирролидин- <i>транс</i> -1-карбоксилат	726,6

2.17		4-((4-(2-(<i>трет</i> -бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-4-гидроксипиперидин- <i>транс</i> -1-карбоксилат	713,4
2.18		4-((4-(2-(<i>трет</i> -бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-оксетан-3-илкарбамат	685,4
2.19		4-((4-(2-(<i>трет</i> -бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил(2-гидроксиэтил) <i>транс</i> -карбамат	673,2
2.20		4-((4-(2-(<i>трет</i> -бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)(3-гидрокси-3-метилбутил)карбамат	715,3
2.21		(S)-4-((4-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-2-(гидроксиметил)азетидин- <i>транс</i> -1-карбоксилат	698,5

2.22		4-((4-(1-(<i>tert</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил) (<i>транс</i> -циклогексил)-3-гидрокси-3-метилазетидин-1-карбоксилат	698,5
2.23		4-((4-(1-(<i>tert</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил) (<i>транс</i> -циклогексил)-3-(метилсульфонил)азетидин-1-карбоксилат	746,6
2.24		4-((4-(1-(<i>tert</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил) (<i>транс</i> -циклогексил)-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-карбоксилат	760,6
2.25		4-((4-(1-(<i>tert</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил) (<i>транс</i> -циклогексил)-3-(2-гидроксиэтокси)азетидин-1-карбоксилат	728,5

2.26		4-((4-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-(диметиламино)пирролидин- <i>транс</i> -1-карбоксилат	725,6
2.27		4-((4-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-4-гидроксипиперидин- <i>транс</i> -1-карбоксилат	712,6
2.28		4-((4-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)оксетан-3-илкарбамат	684,6
2.29		4-((4-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил- <i>транс</i> (тетрагидро-2 <i>H</i> -тиопиран-4-ил)карбамат	728,2
2.30		4-((4-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил(2-гидроксиэтил) <i>транс</i> -карбамат	672,6

2.31		4-((4-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил) (<i>транс</i> -циклогексил)(3-гидроксипропил)карбамат	686,5
2.32		4-((4-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил) (<i>транс</i> -циклогексил)(3-гидрокси-3-метилбутил)карбамат	714,6
2.33		<i>(R)</i> -4-((4-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил) циклогексил- <i>транс</i> -3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилат	698,6
2.34		<i>(S)</i> -4-((4-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил) циклогексил- <i>транс</i> -3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилат	698,6

2.35		4-((4-(3-(<i>трет</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил- <i>транс</i> -3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	684,2
2.36		4-((6-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	685,6
2.37		4-((6-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)((4-(4-метокси-3,5-диметилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	699,5

Альтернативные условия: Стадия 1a: 60-65°C; 3-69 ч; В некоторых случаях использовали 1 эквив. AcOH. Стадия 1b: 0-40°C, 15-24 ч. Стадия 2: к. т. -40°C; 15-63 ч; В некоторых случаях больше эквив. T3P, промежуточного соединения 10 и Et₃N было необходимо для полного превращения; В некоторых случаях использовали DMAP. Стадия 3: 1-19 ч. Стадия 4a: к. т. -80°C, 3,5-19 ч; В некоторых случаях более чем 1,5 эквив. CDI необходимо для полного превращения в ацилимидазол. Стадия 4b: к. т. -50°C; 2-96 ч; изо-Pr₂NEt (2 эквив. по отношению к амину) добавляли, если амин был HCl солью.

Соединение ниже синтезировали из соединения 2.29 с применением NaIO₄, THF, H₂O, 0-50°C, 37 ч.

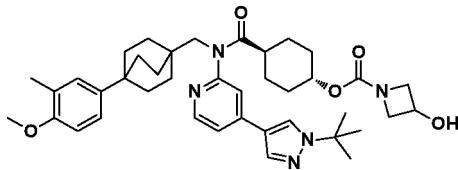
Соед.	Структура	Название	[M+H] ⁺
2.38		(1г,4г)-4-((4-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил(1-оксидотетрагидро-2 <i>H</i> -тиопиран-4-ил)карбамат	744,6

Соединение ниже синтезировали из соединения 2.29 с применением мета-CPBA, CH₂Cl₂, 0°C -к. т., 4 ч.

Соед.	Структура	Название	[M+H] ⁺
2.39		4-((4-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил- <i>транс</i> -(1,1-диоксидотетрагидро-2 <i>H</i> -тиопиран-4-ил)карбамат	760,5

Соединение 3.

4-((4-(1-(трет-Бутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилат



Стадия 1: 4-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)пиридин-2-амин.

Промежуточное соединение 2 (199 мг, 0,77 ммоль) и промежуточное соединение 8 (200 мг, 0,925 ммоль) суспендировали в CH_3OH (4 мл). Добавляли уксусную кислоту (13,2 мкл, 0,23 ммоль). Реакционную смесь нагревали в 60°C масляной бане в течение 4 ч и оставляли охлаждаться до к. т. Добавляли 2-метилпиридинборановый комплекс (82 мг, 0,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч, разбавляли 20 мл насыщенного NH_4Cl , а затем экстрагировали 20 мл EtOAc . Органический слой промывали 20 мл солевого раствора, сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (20-80% EtOAc в гексанах) с получением 4-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)пиридин-2-амин (255 мг, 72%) в виде грязно-белой пены. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,26 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,09-7,04 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,16 (t, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,11 (d, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,77-1,67 (m, 6H), 1,59-1,47 (m, 15H); LCMS: 459,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: транс-N-(4-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид.

4-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)пиридин-2-амин (250 мг, 0,545 ммоль) и DMAP (69 мг, 0,57 ммоль) объединяли в толуоле (1 мл). Триэтиламин (0,3 мл, 2,15 ммоль), а затем промежуточное соединение 11 (4,4 мл, 71 мг/мл, 1,12 ммоль) добавляли при к. т. Реакцию нагревали при 80°C в течение 2 ч, оставляли охлаждаться до к. т., разбавляли 5 мл 1 М K_2HPO_4 , а затем экстрагировали 20 мл EtOAc . Органический слой промывали 20 мл солевого раствора, сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (10-25% EtOAc в гексанах) с получением транс-N-(4-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамида (308 мг, 81%) в виде белой пены. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,61 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,02-6,96 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 3,75-3,68 (m, 5H), 3,56-3,45 (m, 1H), 2,31-2,20 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,80-1,68 (m, 4H), 1,66-1,52 (m, 15H), 1,50-1,29 (m, 8H), 0,98-0,84 (m, 2H), 0,79 (s, 9H), -0,02 (s, 6H); LCMS: 699,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Примечание: соединение 3, стадия 2, также может быть синтезировано на основе процедуры для соединения 2, стадия 2.

Стадия 3: транс-N-(4-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидрокси-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид.

Водную хлористоводородную кислоту (1 н, 0,65 мл, 0,65 ммоль) добавляли к раствору транс-N-(4-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамида (303 мг, 0,433 ммоль) в THF (1,3 мл) и CH_3OH (1,3 мл) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2,5 ч, охлаждали до 0°C в бане лед/вода, разбавляли 20 мл насыщенного NaHCO_3 , а затем экстрагировали 20 мл EtOAc . Органический слой промывали 20 мл насыщенного NaHCO_3 , промывали 20 мл солевого раствора, сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (0-5% CH_3OH в CH_2Cl_2) с получением транс-N-(4-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидрокси-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамида (214 мг, 85%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,61 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,03-6,96 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 3,75-3,67 (m, 5H), 3,32-3,23 (m, 1H), 2,28-2,17 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,80-1,67 (m, 4H), 1,64-1,52 (m, 16H), 1,46-1,31 (m, 8H), 0,89-0,74 (m, 2H); LCMS: 585,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: 4-((4-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилат.

Смесь транс-N-(4-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-4-гидрокси-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамида (100 мг, 0,171 ммоль), CDI (42 мг, 0,26 ммоль) и CH_3CN (1 мл) нагревали при 80°C в течение 2 ч, а затем оставляли охлаждаться до к. т. 3-Гидроксиазетидина гидрохлорид (37 мг, 0,34 ммоль), а затем изо- Pr_2NEt (0,12 мл, 0,68 ммоль) добавляли к части такого раствора (0,5 мл, 0,09 ммоль) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в

течение 20 ч, разбавляли 10 мл EtOAc, промывали 10 мл насыщенным NaHCO₃, промывали 10 мл солевого раствора, сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc в CH₂Cl₂, а затем 0-10% CH₃OH в CH₂Cl₂) с получением 4-((4-(1-(*трет*-бутил)-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил 3-гидроксиазетидин-транс-1-карбоксилата (51 мг, 87%) в виде белой пены. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,62 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,03-6,95 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 5,63 (d, 1H), 4,40-4,29 (m, 2H), 4,01-3,94 (m, 2H), 3,76-3,67 (m, 5H), 3,59-3,52 (m, 2H), 2,36-2,25 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,89-1,74 (m, 4H), 1,65-1,53 (m, 15H), 1,52-1,39 (m, 2H), 1,39-1,30 (m, 6H), 1,06-0,91 (m, 2H); LCMS 684,6 [M+H]⁺.

Соединения ниже синтезировали из соответствующих промежуточных соединений на основе процедур, описанных для соединения 3.

3.01		4-((4-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил) <i>транс</i> -карбамат	712,6
3.02		4-((4-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)(<i>транс</i> (4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилат	698,5
3.03		4-((4-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат	698,5
3.04		4-((4-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3,5-диметилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	698,6
3.05		4-((4-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(6-метокси-5-метилпиридин-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	685,6

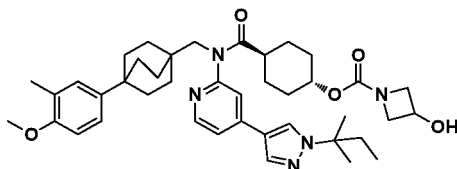
3.06		4-((4-(1-(<i>tert</i> -бутил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	684,6
3.07		4-((4-(2-(<i>tert</i> -бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил- <i>транс</i> -3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	701,8
3.08		4-((4-(2-(<i>tert</i> -бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилат	715,2
3.09		4-((4-(2-(<i>tert</i> -бутил)тиазол-5-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил) <i>транс</i> -карбамат	729,9
3.10		4-((4-(2-(<i>tert</i> -бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин- <i>транс</i> -1-карбоксилат	685,3

3.11		4-((4-(2-(<i>трет</i> -бутил)оксазол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) <i>транс</i> -карбамат	713,1
3.12		4-((6-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиазин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	685,5
3.13		4-((6-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиазин-2-ил)((4-(4-метокси-3,5-диметилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	699,2
3.14		4-((4-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	685,6
3.15		4-((4-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)((4-(4-метокси-3,5-диметилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)(<i>транс</i> -циклогексил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	699,6

Альтернативные условия: Стадия 1а: к. т. -60°C; 3-24 ч; В некоторых случаях использовали 1 эквив. АсОН. Стадия 1b: к. т. -30°C; 16 ч-4 суток. Стадия 2: толуол/CH₂Cl₂ (2:1) в виде растворителя, 0-80°C; 15 мин-5 ч; В некоторых случаях не использовали DMAP. Стадия 3: 1-5 ч; В некоторых случаях использовали 6 эквив. воды. HCl. Стадия 4а: В некоторых случаях более, чем 1,5 экв. CDI необходимо для полного превращения в ацилимидазол; к. т. -80°C; 1-18 ч. Стадия 4b: 1,5 ч-5 суток; изо-Pr₂NEt типично добавляли перед амином; изо-Pr₂NEt не использовали, если амин представляет собой свободное основание.

Соединение 4.

4-(((4-(4-Метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(1-(*трет*-пентил)-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил-*транс*-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат



Стадия 1: N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4-(1-(трет-пентил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин.

Триацетоксиборгидрид натрия (689,1 мг, 3,25 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 2 (420,0 мг, 1,63 ммоль), промежуточного соединения 9 (449,3 мг, 1,95 ммоль) и 1,2-дихлорэтана (10 мл) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь оставляли перемешиваться при к. т. всю ночь, разбавляли насыщенным NaHCO₃ (20 мл), а затем экстрагировали CH₂Cl₂ (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (CH₂Cl₂/CH₃OH=80/1→50/1) с получением N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4-(1-(трет-пептил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин (600 мг, 78%) в виде красного твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,86-7,82 (m, 3H), 7,11 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,80-6,63 (m, 3H), 6,60-6,55 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,10 (d, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,84-1,83 (m, 5H), 1,65-1,62 (m, 13H), 0,76-0,67 (m, 3H).

Стадия 2: трет-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4-(1-(трет-пентил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид.

Раствор пропилфосфинового ангидрида (50% чистоты в EtOAc, 1,4 мл, 2,28 ммоль) добавляли к смеси N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4-(1-(трет-пентил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин (400,0 мг, 0,85 ммоль), Et₃N (0,48 мл, 3,39 ммоль), DMAP (31,0 мг, 0,25 ммоль), промежуточного соединения 10 (415,5 мг, 4,61 ммоль) и CH₂Cl₂ (10 мл). Смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч, выливали в воду (10 мл), а затем экстрагировали CH₂Cl₂ (10 мл×4). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (CH₂Cl₂/CH₃OH=200/1→150/1) с получением трет-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4-(1-(трет-пентил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (700 мг, 77%) в виде красного твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,43 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,30-7,27 (m, 2H), 7,04-7,02 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 3,80-3,79 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,60-3,55 (m, 2H), 2,32-2,18 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,00-1,96 (m, 15H), 1,82 (s, 6H), 1,73-1,64 (m, 4H), 1,04-1,12 (m, 2H), 0,89-0,87 (m, 9H), 0,79-0,75 (m, 3H), 0,064 (s, 6H); LCMS: 713,6 [M+H]⁺.

Стадия 3: трет-4-гидрокси-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4-(1-(трет-пентил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид.

Водную хлористоводородную кислоту (1 M, 0,56 мл, 0,56 ммоль) добавляли по каплям к раствору трет-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4-(1-(трет-пентил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (400 мг, 0,56 ммоль), THF (5 мл) и CH₃OH (5 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч, выливали в насыщенный NaHCO₃ (20 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10/0→3/1) с получением трет-4-гидрокси-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4-(1-(трет-пентил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (370 мг, 63%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,59 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,01-6,95 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 3,71-3,70 (m, 5H), 3,33-3,32 (m, 1H), 2,24-2,22 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,88-1,86 (m, 2H), 1,62-1,60 (m, 4H), 1,58-1,54 (m, 12H), 1,37-1,34 (m, 8H), 0,83-0,80 (m, 2H), 0,65 (t, 3H); LCMS: 599,4 [M+H]⁺.

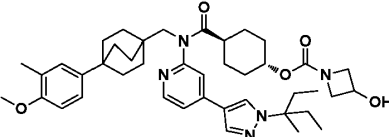
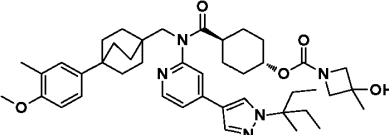
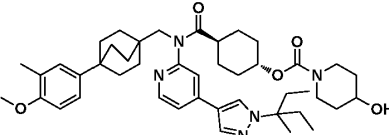
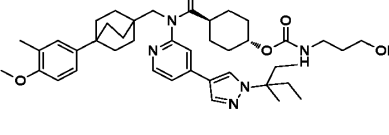
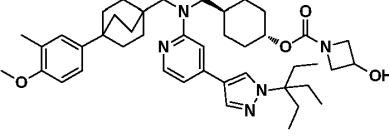
Стадия 4: трет-4-(((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(1-(трет-пентил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил) циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат.

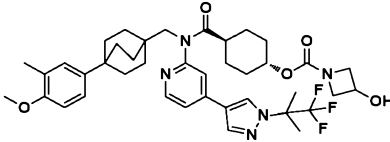
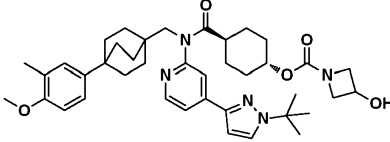
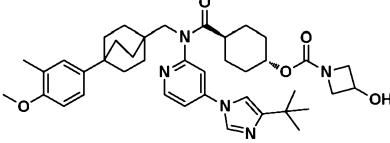
1,1'-Карбонилдимидазол (60,9 мг, 0,37 ммоль) добавляли при к. т к раствору трет-4-гидрокси-N-((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4-(1-(трет-пентил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (150,0 мг, 0,25 ммоль) и CH₃CN (5 мл). Смесь перемешивали при 80°C всю ночь и охлаждали до к. т. Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (71,2 мг, 0,55 ммоль), а затем азетидин-3-ола гидрохлорид (54,9 мг, 0,50 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. всю ночь, выливали в H₂O (10 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (10 мл×4). Органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали, а затем очищали методом преп.-HPLC (вода (0,04% HCl)-CH₃CN) с получением трет-4-(((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(1-(трет-пентил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (80,5 мг, 45%). ¹H ЯМР (400 МГц,

DMSO-d₆): δ 8,59 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,00-6,97 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 5,75-5,73 (m, 1H), 4,74-4,35 (m, 2H), 3,99-3,95 (m, 2H), 3,72-3,70 (m, 5H), 3,57-3,54 (m, 2H), 2,33-2,22 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,88-2,84 (m, 6H), 1,62-1,57 (m, 7H), 1,54 (s, 6H), 1,38-1,37 (m, 1H), 1,36-1,34 (m, 6H), 1,07-0,91 (m, 2H), 0,65 (t, 3H); LCMS: 698,5 [M+H]⁺.

Соединения ниже синтезировали из соответствующих промежуточных соединений на основе процедур, описанных для соединения 4.

Соед.	Структура	Название	[M+H] ⁺
4.01		4-(((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(1-(<i>трет</i> -пентил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил- <i>транс</i> -3-гидрокси-3-метилазетидин-1-карбоксилат	712,4
4.02		4-(((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(1-(<i>трет</i> -пентил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил- <i>транс</i> -4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат	726,5
4.03		4-(((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(1-(<i>трет</i> -пентил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил- <i>транс</i> -(3-гидроксипропил)карбамат	700,5

4.04		4-(((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(1-(3-метилпентан-3-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил- <i>транс</i> -3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	712,5
4.05		4-(((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(1-(3-метилпентан-3-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил- <i>транс</i> -3-гидрокси-3-метилазетидин-1-карбоксилат	726,2
4.06		4-(((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(1-(3-метилпентан-3-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил- <i>транс</i> -4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат	740,2
4.07		4-(((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(1-(3-метилпентан-3-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил- <i>транс</i> -(3-гидроксипропил)карбамат	714,5
4.08		4-(((4-(1-(3-этилпентан-3-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил- <i>транс</i> -3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	726,2

4.09		4-(((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(4-(1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил- <i>транс</i> -3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	738,5
4.10 ¹		4-((4-(1-(<i>трет</i> -бутил)-1H-пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил- <i>транс</i> -3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	684,6
4.11 ¹		4-((4-(4-(<i>трет</i> -бутил)-1H-имидазол-1-ил)пиридин-2-ил)((4-(4-метокси-3-метилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)карбамоил)циклогексил- <i>транс</i> -3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат	684,6

Альтернативные условия: стадия 2: ¹Не использовали DMAP; всю ночь. Стадия 3: 1-4 ч. Стадия 4а: 3,5 ч-вся ночь; 50-80°C; В некоторых случаях было необходимо более чем 1,5 эквив. CDI для полного превращения в ацилимидазол; Стадия 4b: 1 ч-вся ночь; Не использовали изо-Pr₂Net, если амин был свободным основанием.

Пример А-1. Парентеральная фармацевтическая композиция.

Для получения парентеральной фармацевтической композиции, приемлемой для введения инъекцией (подкожной, внутривенной), 1-1000 мг соединения, описанного в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата растворяли в стерильной воде, а затем смешивали с 10 мл 0,9% стерильного солевого раствора. Необязательно добавляли подходящий буфер, а также необязательные кислоты или основание для регулирования значения pH. Смесь включали в дозированную единичную форму, приемлемую для введения инъекцией.

Пример А-2. Пероральный раствор.

Для получения фармацевтической композиции для пероральной доставки достаточное количество соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли добавляли в воду (с необязательным(и) солюбилизатором(ами), необязательным(и) буфером(ами) и маскирующими вкусом вспомогательными средствами) с обеспечением 20 мг/мл раствора.

Пример А-3. Пероральная таблетка.

Таблетку получали путем смешивания 20-50% по массе соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, 20-50% по массе микрокристаллической целлюлозы, 1-10% по массе низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы и 1-10% по массе магния стеарата или других соответствующих вспомогательных средств. Таблетки получали путем непосредственного прессования. Общую массу прессованных таблеток поддерживали при 100-500 мг.

Пример А-4. Пероральная капсула.

Для получения фармацевтической композиции для пероральной доставки 10-500 мг соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли смешивали с крахмалом или другой подходящей порошковой смесью. Смесь включали в пероральную дозированную единицу, такую как твердая желатиновая капсула, которая является подходящей для перорального введения.

В соответствии с другим вариантом осуществления 10-500 мг соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли помещали в капсулу 4 размера или в капсулу 1 размера (из гипромеллозы или твердого желатина) и капсулу закрывали.

Пример А-5. Гелевая композиция для местного применения.

Для получения фармацевтической гелевой композиции для местного применения соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль смешивали с гидроксипро-

пилцеллюлозой, пропиленгликолем, изопропилмиририлатом и очищенным спиртом USP. Затем полученную в результате гелевую смесь включали в контейнеры, такие как тубы, которые являются приемлемыми для местного введения.

Пример В-1. In Vitro анализ FXR (ТК).

Высевание.

Клетки CV-1 высевали при плотности 2000000 клеток в колбу T175 с DMEM + 10% FBS, дважды очищенной углем, и инкубировали при 37°C в 5% CO₂ в течение 18 ч (O/N).

Трансфекция.

Через 18 ч инкубации среду в колбе T175 заменяли свежей DMEM + 10% сыворотки, дважды очищенной углем. В полипропиленовой пробирке объединяли 2500 мкл OptiMEM (Life Technologies, № по каталогу 31985-062) с экспрессионными плазмидами для hFXR, hRXR, ТК-ECRE-luc и pCMX-YFP. Затем пробирку встряхивали в течение короткого периода времени и инкубировали при комнатной температуре в течение 5 минут. Реагент для трансфекции (X-tremeGENE HP от Roche, № по каталогу 06 366 236 001) добавляли к смеси OptiMEM/плазида, встряхивали и инкубировали при комнатной температуре в течение 20 минут. После инкубации комплекс реагент для трансфекции/смесь ДНК добавляли к клеткам в колбе T175, и клетки инкубировали при 37°C в 5% CO₂ в течение 18 ч (O/N).

Тестируемые соединения.

Соединения серийно разводили в DMSO и добавляли к трансфицированным клеткам CV-1. Затем клетки инкубировали в течение 18 ч. На следующий день клетки лизировали и исследовали на люминесценцию.

Репрезентативные данные для иллюстративных соединений, раскрытых в настоящем документе, приведены в табл. 2.

Таблица 2

Соединение	ТК hFXR: EC50
1	++
1,01	++
1,02	++
1,03	++
1,04	++
1,05	++
1,06	++
1,07	++
1,08	++
1,09	+++
1,10	++
1,11	++
1,12	+++
1,13	++

1,14	+++
1,15	++
2	+++
2,01	+++
2,02	+++
2,03	+++
2,04	+++
2,05	+++
2,06	+++
2,07	+++
2,08	+++
2,09	++
2,10	+++
2,11	+++
2,12	+++
2,13	+++
2,14	+++
2,15	+++
2,16	++
2,17	+++
2,18	++
2,19	+++
2,20	+++
2,21	+++
2,22	+++
2,23	+++
2,24	+++
2,25	+++
2,26	+++
2,27	+++
2,28	+++
2,29	++
2,30	+++

2,31	+++
2,32	+++
2,33	+++
2,34	+++
2,35	++
2,36	++
2,37	++
2,38	++
2,39	++
3	+++
3,01	+++
3,02	+++
3,03	+++
3,04	+++
3,05	+++
3,06	++
3,07	+++
3,08	+++
3,09	++
3,10	+++
3,11	+++
3,12	++
3,13	++
3,14	++
3,15	++
4	+++
4,01	+++
4,02	+++
4,03	+++
4,04	+++
4,05	+++
4,06	+++
4,07	+++

4,08	++
4,09	+++
4,10	++
4,11	++

'+++’ означает $EC_{50} < 0,01$ мкМ, '++’ означает $EC_{50} > 0,01$ мкМ и < 1 мкМ.

Пример В-2. In Vitro анализ FXR (hSHP).

Высевание.

Клетки CV-1 высевали при плотности 2000000 клеток в колбу T175 с DMEM + 10% FBS, дважды очищенной углем, и инкубировали при 37°C в 5% CO₂ в течение 18 ч (O/N).

Трансфекция.

Через 18 ч инкубации среду в колбе T175 заменяли свежей DMEM + 10% сыворотки, дважды очищенной углем. В полипропиленовой пробирке объединяли 2500 мкл OptiMEM (Life Technologies, № по каталогу 31985-062) с экспрессионными плазмидами для hFXR, hRXR, hSHP-luc и pCMX-YFP. Затем пробирку встряхивали в течение короткого периода времени и инкубировали при комнатной температуре в течение 5 минут. Реагент для трансфекции (X-tremeGENE HP от Roche, № по каталогу 06 366 236 001) добавляли к смеси OptiMEM/плазида, встряхивали и инкубировали при комнатной температуре в течение 20 минут. После инкубации комплекс реагент для трансфекции/смесь ДНК добавляли к клеткам в колбе T175, и клетки инкубировали при 37°C в 5% CO₂ в течение 18 ч (O/N).

Тестируемые соединения.

Соединения серийно разводили в DMSO и добавляли к трансфицированным клеткам CV-1. Затем клетки инкубировали в течение 18 ч.

На следующий день клетки лизировали и исследовали на люминесценцию.

Пример В-3. Исследование активности NASH (модель STZ).

NASH индуцировали у самцов C57BL/6 посредством однократной подкожной инъекции 200 мкг STZ через 2 дня после рождения с последующим неограниченным кормлением с высоким содержанием жиров (HFD) после 4-х недельного возраста. При продолжении HFD дозы соединений вводили в течение 4-8 недель для определения воздействия на NASH. Глюкозу измеряли натошак на протяжении всего исследования с помощью портативного глюкометра. Аланинаминотрансферазу (ALT), аспаратаминотрансферазу (AST) и триглицерид (TG) в сыворотке измеряли с помощью клинического химического анализатора. Содержание TG в ткани печени измеряли с помощью набора Triglyceride E-test (Wako, Tokyo, Japan). Гистологический анализ срезов печени выполняли на ткани, включенной в соединение в Tissue-ТЕК О.С.Т., мгновенно замороженной в жидком азоте и хранящейся при -80°C. Срезы разрезали (5 мкм), сушили на воздухе и фиксировали в ацетоне. Для окрашивания гематоксилином и эозином срезы печени предварительно обрабатывали раствором Буэна, а затем окрашивали раствором гематоксилина и эозина. Степень фиброза печени (зона-3) оценивали с помощью окрашивания сириусом красным.

Пример В-4. Исследование активности NASH (модель AMLN).

NASH индуцировали у самцов C57BL/6 посредством индукции питанием с помощью режима питания AMLN (DIO-NASH) (D09100301, Research Diet, USA) (40% жиров (18% транс-жиров), 40% углеводов (20% фруктозы) и 2% холестерина). Животных поддерживали на этом режиме питания в течение 29 недель. Через 26 недель индукции питанием проводили биопсию печени для начальной гистологической оценки прогрессирования заболевания (гепатостеатоз и фиброз), стратифицировали и рандомизировали на группы лечения в соответствии со стадией фиброза печени, оценкой стеатоза и массой тела. Через три недели после биопсии мышей стратифицировали на группы лечения и ежедневно вводили им агонисты FXR через желудочный зонд в течение 8 недель. В конце исследования выполняли биопсию печени для оценки стеатоза и фиброза печени путем изучения срезов тканей, окрашенных Н и Е и сириусом красным, соответственно. Общее содержание коллагена в печени измеряли колориметрическим определением остатков гидроксипролина путем кислотного гидролиза коллагена. Содержание триглицеридов и общего холестерина в гомогенатах печени измеряли в ходе единых измерений с помощью автоанализатора Cobas C-111 с коммерческим набором (Roche Diagnostics, Германия) в соответствии с инструкциями производителя.

Пример В-5. Модель фиброза CCl₄.

Фиброз индуцировали у самцов мышей BALB/c путем введения CCl₄ раз в две недели посредством внутрибрюшинной инъекции. CCl₄ получали в масле при соотношении 1:1 и вводили внутрибрюшинно в количестве 1 мл/кг. Через 2-4 недели индукции фиброза соединения вводили ежедневно через желудочный зонд в течение 2-6 недель лечения, продолжая введение CCl₄. По окончании исследования печень фиксировали формалином и окрашивали красителем сириусом красным для гистопатологической оценки фиброза. Общее содержание коллагена измеряли колориметрическим определением остатков гидроксипролина путем кислотного гидролиза коллагена. Аланинаминотрансферазу (ALT) и аспаратаминотрансферазу (ACT) в сыворотке измеряли с помощью клинического химического анализатора.

Пример В-6. Модель внутрипеченочного холестаза.

Экспериментальный внутрипеченочный холестаз, индуцированный посредством введения грызунам 17 α -этинилэстрадиола (Е2), является широко используемой моделью *in vivo* для изучения механизмов, участвующих в эстроген-индуцированном холестазе. Внутрипеченочный холестаз индуцировали у взрослых мышей-самцов посредством подкожной инъекции 10 мг/кг 17 α -этинилэстрадиола (Е2) ежедневно в течение 5 дней. Тестирование лигандов FXR выполняли путем введения соединений в ходе индукции холестаза посредством Е2. Холестатические эффекты количественно оценивали путем оценки соотношения веса печени и тела, а также измерения общих уровней желчных кислот и щелочной фосфатазы в сыворотке с применением реагентов и контролей от компании Diagnostic Chemicals Ltd. и анализатора Cobas Mira plus CC (Roche Diagnostics). Для гистологии и измерения митоза образцы печени каждой мыши фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином по стандартным протоколам и исследовали под микроскопом на предмет структурных изменений. Пролиферацию гепатоцитов оценивали иммуногистохимическим окрашиванием для Ki67.

Пример В-7. Прямая регуляция гена-мишени.

Прямую регуляцию генов-мишеней лигандами FXR оценивали посредством введения мышам доз соединений либо в нужные моменты времени, либо хронически, и сбора тканей в различные моменты времени после введения доз. РНК выделяли из тканей, таких как подвздошная кишка и печень, и подвергали обратной транскрипции до кДНК для количественного ПЦР анализа генов, известных из литературы как прямо и косвенно регулируемые FXR, таких как SHP, BSEP, IBABP, FGF15, CYP7A1, CYP8B1 и C3.

Пример В-8. Изучение РК на мышах.

Фармакокинетику в плазме любого из соединений, описанных в настоящем документе в качестве тестируемого препарата, измеряли после однократного болюсного внутривенного и перорального введения мышам (CD-1, C57BL и мыши с ожирением, вызванным питанием). Тестируемый препарат получали для внутривенного введения в среде в виде раствора DMSO, PEG400, гидроксипропил- β -циклодекстрина (HP β CD) и вводили (например, при дозе 3 мл/кг) при выбранных уровнях доз. Состав для перорального введения получали в соответствующих средах для перорального введения доз (растительные масла, PEG400, солютол, цитратный буфер или карбоксиметилцеллюлоза) и вводили при объеме дозы 5 ~ 10 мл/кг при выбранных уровнях доз. Образцы крови (приблизительно 0,15 мл) отбирали методом защечного мешка через заранее определенные интервалы времени после внутривенного или перорального введения доз в пробирки, содержащие EDTA. Плазму выделяли центрифугированием крови при 10000 g в течение 5 минут, аликвоты переносили в 96-луночный планшет и хранили при 60°C или ниже до анализа.

Калибровочные стандарты тестируемого препарата получали разбавлением сток-раствора DMSO с помощью DMSO в диапазоне концентраций. Аликвоты калибровочных стандартов в DMSO объединяли с плазмой наивных мышей, так что конечные концентрации калибровочных стандартов в плазме были в 10 раз ниже, чем калибровочные стандарты в DMSO. Образцы плазмы для оценки РК объединяли с пустым DMSO для соответствия матрице. Калибровочные стандарты и образцы для измерения РК объединяли с ледяным ацетонитрилом, содержащим аналитический внутренний стандарт, и центрифугировали при 1850 g в течение 30 мин при 4°C. Фракции супернатанта анализировали с помощью ЖХ/МС/МС и количественно определяли по калибровочной кривой. Фармакокинетические параметры (площадь под кривой (AUC), C_{max} , T_{max} , период полувыведения ($T_{1/2}$), клиренс (CL), объем распределения в равновесном состоянии (V_{dss}) и среднее время пребывания (MRT)) вычисляли с помощью некомпартментального анализа с использованием Microsoft Excel (version 2013).

Пример В-9. Крысиная модель ANIT.

Соединение, описанное в настоящем документе, оценивали на модели хронического лечения холестаза в диапазоне доз (например, при дозах в диапазоне от 0,01 до 100 мг/кг). Эту модель использовали для оценки пригодности использования агонистов FXR, например, соединения, описанного в настоящем документе, для лечения холестатических заболеваний печени, таких как мальабсорбция желчных кислот (например, первичная или вторичная хологенная диарея), желчный рефлюксный гастрит, коллагенозный колит, лимфоцитарный колит, воспаление в отключенной кишке, неуточненный колит, синдром Алажиля, билиарная атрезия, дуктопеническое отторжение трансплантата в печени, реакция "трансплантат против хозяина", связанная с трансплантацией костного мозга или стволовых клеток, фиброзно-кистозная дегенерация печени и заболевание печени, связанное с парентеральным питанием.

Крысам вводили альфа-нафтилизотиоцианат (ANIT) (0,1% мас./мас.) с пищей в течение 3 дней до лечения соединением, описанным в настоящем документе, в диапазоне доз (например, при дозах в диапазоне от 0,01 до 100 мг/кг). Контрольную группу без холестаза кормили стандартной диетой без ANIT, и они служили в качестве контрольных животных без холестаза ("Контроль"). Через 14 дней перорального введения доз сыворотку крыс анализировали на уровни аналитов. LLQ, нижний предел количественного определения. Среднее значение \pm SEM; n = 5.

Уровни показателей гепатобилиарного повреждения измеряли в сыворотке крови крыс, такие как повышенные уровни циркулирующей аспартатаминотрансферазы (AST), аланинаминотрансферазы

(ALT), билирубина и желчных кислот. Воздействие ANIT вызывало выраженный холестаза и гепатоцеллюлярное повреждение. Соединение, которое улучшает многие из этих показателей, полезно при лечении вышеупомянутых заболеваний или состояний.

Уменьшение накопления желчных кислот в печени, усиление экскреции желчных кислот в билиарном тракте и ингибирование синтеза желчных кислот согласуется с фармакологическим действием агониста FXR. Улучшение конъюгированного сывороточного билирубина (прямой показатель функции печени) свидетельствует о излечении холестаза с улучшенной экскрецией желчных кислот.

Кроме того, проводили анализ, чтобы установить эффекты соединения, описанного в настоящем документе, на экспрессию сывороточного фактора роста фибробластов 15 FGF15 (FGF15 у грызунов, FGF19 у человека), гормона, который секретируется в портальный кровоток и передает печени сигналы подавлять экспрессию CYP7A1 синергетически с SHP. Прямая FXR-зависимая индукция FGF15/19 наряду с антихолестатическими свойствами FGF15/19 делает его удобным сывороточным биомаркером для обнаружения целевого взаимодействия агонистов FXR.

Уровни FGF15 в сыворотке количественно оценивали с применением анализа FGF15 Meso Scale Discovery (MSD). Например, мышинное антитело к FGF15 от R&D Systems (AF6755) использовали в анализе в качестве антител, как для захвата, так и для обнаружения. MSD SULFO-TAG NHS-эфир применяли для введения метки в антитело к FGF15. Стандартные 96-луночные планшеты MSD покрывали захватывающими FGF15-антителами, и блокировали планшеты реактивом MSD Blocker A (R93AA-2). После промывки планшета с помощью PBS + 0,05% Tween 20, разбавитель MSD 4 вносили в каждую лунку и инкубировали в течение 30 мин. В каждую лунку вносили 25 мкл разведений калибратора или образцов (сыворотка или плазма EDTA) и инкубировали при встряхивании и при комнатной температуре.

После промывки добавляли антитело обнаружения и инкубировали при встряхивании в течение 1 ч при комнатной температуре. После промывки и добавления буфера MSD Read (R92TC-2), планшет считывали на MSD SECTOR Imager 6000. Графики стандартной кривой и неизвестных образцов строили с применением программного обеспечения для анализа данных MSD.

Примеры и варианты осуществления, описанные в настоящем документе, предназначены только для иллюстративных целей, и различные модификации или изменения, предлагаемые специалистам в данной области техники, должны быть включены в сущность и объем настоящего изобретения и объем прилагаемой формулы изобретения.

Пример В-10. Мышиная модель хронического DSS колита.

Мышь, хронически индуцированную декстран-сульфатом натрия (DSS), применяли для тестирования терапевтического потенциала соединений против воспалительной болезни кишечника (IBD). Хронический колит индуцировали введением мышам DSS с питьевой водой. Например, 2% DSS в питьевой воде в течение 5 дней и обычная питьевая вода в течение 5 дней, затем этот цикл введения повторяли еще два раза с более высокими концентрациями DSS, 2,5% и 3%, соответственно, в течение в общем трех циклов. Колит развивался примерно после первого цикла введения DSS, который контролировали по потере веса тела, консистенции стула и ректальному кровотечению. Агонист FXR тестировали посредством введения мышам одновременно с началом введения 2% DSS с водой. В качестве альтернативы, тестирование агониста FXR выполняли после первого цикла введения 2% DSS с водой и обычной воды. В течение периода введения агониста FXR мышам терапевтические эффекты контролировали посредством наблюдений за весом тела, консистенцией стула и ректальным кровотечением. После эвтаназии развитие заболевания и эффекты агониста FXR дополнительно количественно оценивали путем измерения веса и длины ободочной кишки, гистологии ободочной кишки с помощью окрашивания Н и Е на предмет воспаления и структурных изменений слизистой оболочки, а также экспрессии белков и РНК генов, связанных с заболеванием.

Пример В-11. Мышиная модель колита с адаптивным переносом Т-клеток.

Модель колита с адаптивным переносом Т-клеток принята в качестве релевантной мышинной модели воспалительной болезни кишечника человека (IBD). Для того, чтобы вызвать колит в этой модели, популяцию Т-лимфоцитов CD4 выделяли из селезенки мышей-доноров, затем высокую Т-клеточную субпопуляцию CD4+CD45RB очищали путем сортировки клеток с использованием проточной цитометрии. Очищенную высокую Т-клеточную субпопуляцию CD4+CD45RB вводили в брюшную полость мышей-реципиентов SCID. Колит развивался примерно через три-шесть недель после переноса Т-клеток, что контролировали по потере веса тела (хотя потеря веса тела может быть вариабельной), несформированному стулу или кровавой диарее. Тестирование агониста FXR начинали одновременно с инъекцией очищенной высокой Т-клеточной субпопуляции CD4+CD45RB мышам-реципиентам SCID. Альтернативно, агонист FXR вводили через две или три недели после переноса Т-клеток, когда в модели уже развился колит. В течение периода введения агониста FXR мышам терапевтические эффекты контролировали, наблюдая за весом тела, консистенцией стула и ректальным кровотечением. После эвтаназии развитие заболевания и эффекты агониста FXR дополнительно количественно оценивали путем измерения веса и длины ободочной кишки, гистологии ободочной кишки и подвздошной кишки с помощью окрашивания Н и Е на предмет воспаления и структурных изменений слизистой оболочки, а также экспрессии белков и РНК генов, связанных с заболеванием.

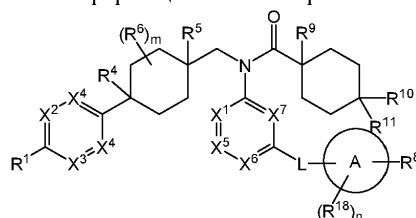
Пример В-12. Мышиная модель Mdr1a-/-.

Мышиная модель Mdr1a-/- представляет собой модель спонтанного колита, которую используют для тестирования новых терапевтических средств для лечения IBD человека. Утрата гена Mdr1a в этой модели приводит к нарушению барьерной функции кишечника, что приводит к повышенной инфильтрации кишечных бактерий и последующему колиту. При надлежащих условиях содержания у мышей Mdr1a -/- развивался колит в возрасте приблизительно 8-13 недель. Во время прогрессирования заболевания индекс активности болезни (DAI), суммирующий оценки клинических наблюдений за выпадением прямой кишки, консистенцией стула и ректальным кровотечением, применяли для контроля заболевания. Тестирование агониста FXR начинали на начальной стадии заболевания, как правило, при значении DAI менее 1,0. В качестве альтернативы введение агониста FXR начинали, когда колит уже развился, обычно при значении DAI выше 2,0. Терапевтические эффекты агониста FXR контролировали посредством измерения DAI, и тестирование прекращали, когда желаемая тяжесть заболевания была достигнута, обычно при значении DAI около 5,0. После эвтаназии развитие заболевания и эффекты агониста FXR дополнительно количественно оценивали путем измерения веса и длины ободочной кишки, гистологии толстой кишки с помощью окрашивания Н и Е на предмет воспаления и структурных изменений слизистой оболочки, а также экспрессии белков и РНК генов, связанных с заболеванием.

Примеры и варианты осуществления, описанные в настоящем документе, предназначены только для иллюстративных целей, и различные модификации или изменения, предлагаемые специалистами в данной области техники, должны быть включены в сущность и объем настоящего изобретения и объем прилагаемой формулы изобретения.

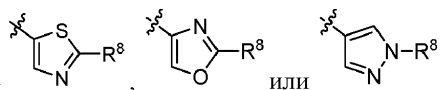
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль:



Формула (I');

где:



кольцо А представляет собой

X¹ представляет собой N;

X⁵, X⁶ и X⁷ каждый представляет собой CR⁷;

R¹ представляет собой C₁-C₄-алкокси;

X² представляет собой CR²;

R² представляет собой C₁-C₄-алкил;

X³ представляет собой CR³;

R³ представляет собой H, C₁-C₄-алкил;

каждый X⁴ представляет собой CH;

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

L отсутствует;

каждый R⁷ независимо выбран из H и галогена;

R⁸ представляет собой C₄-C₈-алкил или C₄-C₈-галогеналкил;

R⁹ представляет собой H;

R¹⁰ представляет собой -OC(=O)N(R¹²)(R¹³);

R¹¹ представляет собой H;

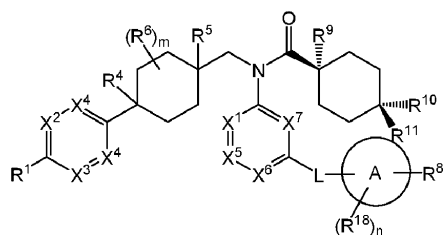
R¹² и R¹³ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, замещенное 1, 2 или 3 группами, выбранными из -OH, -N(C₁-C₄-алкил)₂, C₁-C₆-алкила, -S(=O)₂(C₁-C₄-алкил), -C₁-C₄-алкил-S(=O)₂(C₁-C₄-алкил), -C₁-C₆-алкил-OR¹⁷ и -O-C₁-C₆-алкил-OR¹⁷;

R¹⁷ представляет собой H или C₁-C₆-алкил;

m представляет собой 0; и

n представляет собой 0.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом соединение характеризуется структурой формулы (Ia') или его фармацевтически приемлемой солью:



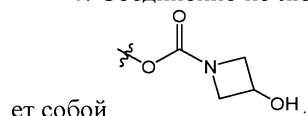
Формула (Ia').

3. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^5 , X^6 и X^7 представляют собой CH.

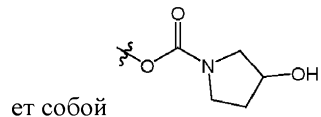
4. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 представляет собой $-C(CH_3)_3$.

5. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{12} и R^{13} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-членное или 5-членное гетероциклоалкильное кольцо, замещенное 1 или 2 группами, выбранными из $-OH$, $-N(C_1-C_4\text{-алкил})_2$ и C_1-C_6 -алкила.

6. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} представля-

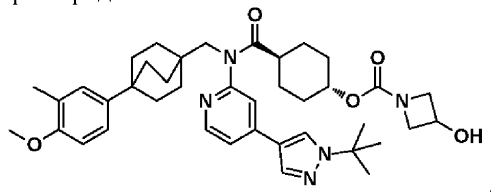


7. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} представля-



8. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^3 представляет собой CH.

9. Соединение по п.1, которое представляет собой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение, выбранное из:

