



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07D 249/04 (2006.01)  
C07D 261/08 (2006.01)  
C07D 411/12 (2006.01)  
C07D 413/12 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 491/044 (2006.01)  
C07D 491/052 (2006.01)  
C07D 491/147 (2006.01)  
C07D 497/04 (2006.01)  
C07D 498/04 (2006.01)

C07D 498/14 (2006.01)  
A61K 31/4155 (2006.01)  
A61K 31/4192 (2006.01)  
A61K 31/422 (2006.01)  
A61K 31/435 (2006.01)  
A61K 31/4353 (2006.01)  
A61K 31/4365 (2006.01)  
A61K 31/4375 (2006.01)  
A61K 31/4985 (2006.01)  
(см. продолжение)

## (12) СКОРРЕКТИРОВАННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Примечание: библиография отражает состояние при переиздании

(52) СПК

C07D 249/04 (2020.02); C07D 261/08 (2020.02); C07D 411/12 (2020.02); C07D 413/12 (2020.02); C07D 471/04 (2020.02); C07D 491/044 (2020.02); C07D 491/052 (2020.02); C07D 491/147 (2020.02); C07D 497/04 (2020.02); C07D 498/04 (2020.02); C07D 498/14 (2020.02); A61K 31/4155 (2020.02); A61K 31/4192 (2020.02); A61K 31/422 (2020.02); A61K 31/435 (2020.02); A61K 31/4353 (2020.02); A61K 31/4365 (2020.02); A61K 31/4375 (2020.02); A61K 31/4985 (2020.02); A61K 31/5025 (2020.02); A61K 31/519 (2020.02); A61K 31/55 (2020.02); A61K 31/553 (2020.02); A61P 1/00 (2020.02); A61P 11/00 (2020.02); A61P 13/12 (2020.02); A61P 15/10 (2020.02); A61P 17/00 (2020.02); A61P 29/00 (2020.02); A61P 3/04 (2020.02); A61P 3/06 (2020.02); A61P 3/10 (2020.02); A61P 31/20 (2020.02); A61P 43/00 (2020.02); A61P 7/00 (2020.02); A61P 9/00 (2020.02)

(21)(22) Заявка: 2017131875, 05.02.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
05.02.2016

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
13.02.2015 CN 201510083621.5

(43) Дата публикации заявки: 14.03.2019 Бюл. № 8

(45) Опубликовано: 22.06.2020

(15) Информация о коррекции:  
Версия коррекции №1 (W1 C2)

(48) Коррекция опубликована:  
03.11.2020 Бюл. № 31

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 13.09.2017

(86) Заявка РСТ:  
CN 2016/073617 (05.02.2016)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2016/127924 (18.08.2016)

Адрес для переписки:  
125009, Москва, Романов пер., 2, стр. 1, Сквайр  
Паттон Боггз Москва ЛЛС, Безруковой Ольге  
Михайловне

(72) Автор(ы):

ВАН Сяоцзюнь (CN),  
ЯН Синье (CN),  
ПАНЬ Шэнцян (CN),  
ГО Жуй (CN),  
У Цзюньвэнь (CN),  
ЧЖАН Инцзюнь (CN),  
ЧЭН Чанчун (CN)

(73) Патентообладатель(и):

САНШАЙН ЛЕЙК ФАРМА КО., ЛТД.  
(CN)

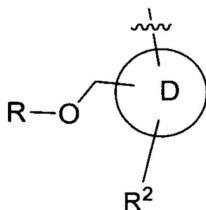
(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: WO 2008/073825 A1, 19.06.2008. WO  
2007/144785 A2, 21.12.2007. Zou, Y. и др.:  
"Synthesis and in vitro antitumor activities of  
xanthone derivatives containing 1,4-disubstituted-  
1,2,3-triazole moiety", Archives of Pharmacal  
Research, 35(12), 2012, стр.2093-2104 (doi:10.1007/  
s12272-012-1206-4). Chinthakindi, P. K. и др.:  
"Diminutive effect on T and (см. прод.)

## (54) ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

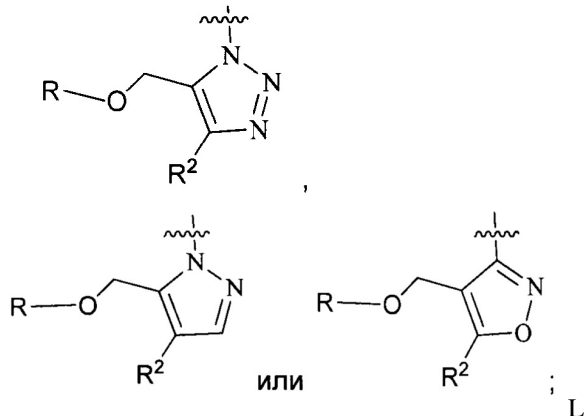
(57) Реферат:

Изобретение относится к области органической химии, а именно к гетероциклическому соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где X

представляет собой CH;

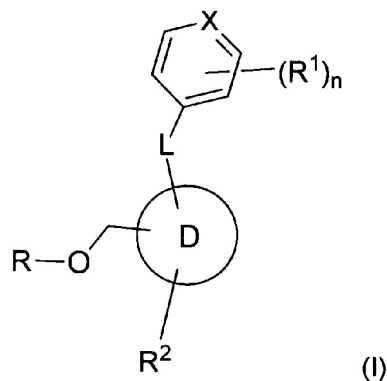


представляет собой



представляет собой связь; R представляет собой конденсированную циклическую группу, указанную в п.1 формулы изобретения, где каждая группа, представленная R, является независимо и необязательно замещенной одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью  $R^8$ ; каждый  $R^1$  независимо представляет собой дейтерий, F, Cl, Br или I;  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил или

$C_{3-6}$  циклоалкил; каждый  $R^8$  независимо представляет собой дейтерий, F, Cl, Br, I,  $-L^1-C(=O)OR^{15}$ ,  $-L^1-S(=O)_tR^{16}$ ,  $-C(=O)N(R^{17})S(=O)_2R^{16}$  или  $-C(=O)N(R^{17})-L^3-S(=O)_2OR^{15}$ ; каждый  $R^{15}$  независимо представляет собой H, дейтерий или  $C_{1-6}$  алкил; каждый  $R^{16}$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$  алкил; каждый  $R^{17}$  независимо представляет собой H или дейтерий; каждый  $L^1$  независимо представляет собой связь или  $C_{1-6}$  алкилен; каждый  $L^3$  независимо представляет собой связь или  $C_{1-4}$  алкилен; n является 0, 1 или 2; каждый t независимо является 0, 1 или 2. Также изобретение относится к фармацевтической композиции на основе соединения формулы (I). Технический результат: получены новые гетероциклические соединения, полезные для применения в профилактике или лечении заболеваний, опосредованных FXR. 3 н. и 11 з.п. ф-лы, 3 табл., 37 пр.



(51) МПК (продолжение)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 31/553 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 15/10 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 31/20 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

(56) (продолжение):

B-cell proliferation of non-cytotoxic  $\alpha$ -santonin derived 1,2,3-triazoles: A report", European Journal of Medicinal Chemistry, 2013, 60, стр. 365-375 (doi:10.1016/j.ejmech.2012.12.018). EP 1182200 B1, 31.08.2005. WO 2004/026030 A2, 01.04.2004. EA 752 B1, 24.04.2000.

R U 2 7 2 4 1 0 0 C 9

R U 2 7 2 4 1 0 0 C 9



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

*C07D 249/04* (2006.01)  
*C07D 261/08* (2006.01)  
*C07D 411/12* (2006.01)  
*C07D 413/12* (2006.01)  
*C07D 471/04* (2006.01)  
*C07D 491/044* (2006.01)  
*C07D 491/052* (2006.01)  
*C07D 491/147* (2006.01)  
*C07D 497/04* (2006.01)  
*C07D 498/04* (2006.01)

*C07D 498/14* (2006.01)  
*A61K 31/4155* (2006.01)  
*A61K 31/4192* (2006.01)  
*A61K 31/422* (2006.01)  
*A61K 31/435* (2006.01)  
*A61K 31/4353* (2006.01)  
*A61K 31/4365* (2006.01)  
*A61K 31/4375* (2006.01)  
*A61K 31/4985* (2006.01)  
 (to be continued)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

Note: Bibliography reflects the latest situation

(52) CPC

*C07D 249/04* (2020.02); *C07D 261/08* (2020.02); *C07D 411/12* (2020.02); *C07D 413/12* (2020.02); *C07D 471/04* (2020.02); *C07D 491/044* (2020.02); *C07D 491/052* (2020.02); *C07D 491/147* (2020.02); *C07D 497/04* (2020.02); *C07D 498/04* (2020.02); *C07D 498/14* (2020.02); *A61K 31/4155* (2020.02); *A61K 31/4192* (2020.02); *A61K 31/422* (2020.02); *A61K 31/435* (2020.02); *A61K 31/4353* (2020.02); *A61K 31/4365* (2020.02); *A61K 31/4375* (2020.02); *A61K 31/4985* (2020.02); *A61K 31/5025* (2020.02); *A61K 31/519* (2020.02); *A61K 31/55* (2020.02); *A61K 31/553* (2020.02); *A61P 1/00* (2020.02); *A61P 11/00* (2020.02); *A61P 13/12* (2020.02); *A61P 15/10* (2020.02); *A61P 17/00* (2020.02); *A61P 29/00* (2020.02); *A61P 3/04* (2020.02); *A61P 3/06* (2020.02); *A61P 3/10* (2020.02); *A61P 31/20* (2020.02); *A61P 43/00* (2020.02); *A61P 7/00* (2020.02); *A61P 9/00* (2020.02)

(21)(22) Application: 2017131875, 05.02.2016

(24) Effective date for property rights:  
05.02.2016

Priority:

(30) Convention priority:  
13.02.2015 CN 201510083621.5

(43) Application published: 14.03.2019 Bull. № 8

(45) Date of publication: 22.06.2020

(15) Correction information:

Corrected version no1 (W1 C2)

(48) Corrigendum issued on:

03.11.2020 Bull. № 31

(85) Commencement of national phase: 13.09.2017

(86) PCT application:

CN 2016/073617 (05.02.2016)

(87) PCT publication:

WO 2016/127924 (18.08.2016)

Mail address:

125009, Moskva, Romanov per., 2, str. 1, Skvajr  
 Patton Boggz Moskva LLS, Bezrukovoj Olge  
 Mikhajlovne

(72) Inventor(s):

WANG Xiaojun (CN),  
 YANG Xinye (CN),  
 PAN Shengqiang (CN),  
 GUO Rui (CN),  
 WU Junwen (CN),  
 ZHANG Yingjun (CN),  
 CHENG Changchung (CN)

(73) Proprietor(s):

SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD. (CN)

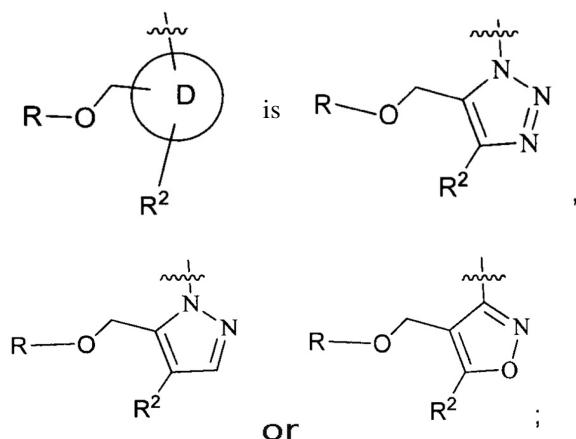
(54) **TRICYCLIC COMPOUNDS AND THEIR USE**

(57) Abstract:



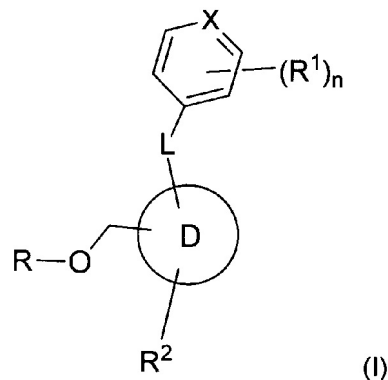
FIELD: organic chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a heterocyclic compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, where X is CH;



L is a bond; R is a condensed cyclic group specified in claim 1, where each group represented by R is independently and optionally substituted with one, two, three, four or five  $R^8$ ; each  $R^1$  independently represents deuterium, F, Cl, Br or I;  $R^2$  is  $C_{1-6}$  alkyl or  $C_{3-6}$  cycloalkyl; each  $R^8$  independently represents deuterium, F, Cl, Br, I,  $-L^1-C(=O)OR^{15}$ ,  $-L^1-S(=O)_tR^{16}$ ,  $-C(=O)$

$N(R^{17})S(=O)_2R^{16}$  or  $-C(=O)N(R^{17})-L^3-S(=O)_2OR^{15}$ ; each  $R^{15}$  independently represents H, deuterium or  $C_{1-6}$  alkyl; each  $R^{16}$  independently represents  $C_{1-6}$  alkyl; each  $R^{17}$  independently represents H or deuterium; each  $L^1$  independently represents a bond or  $C_{1-6}$  alkylene; each  $L^3$  independently represents a bond or  $C_{1-4}$  alkylene; n is 0, 1 or 2; each t is independently 0, 1 or 2. Invention also relates to a pharmaceutical composition based on a compound of formula (I).



EFFECT: obtaining novel heterocyclic compounds which are useful in the prevention or treatment of diseases mediated by FXR.

14 cl, 3 tbl, 37 ex

(51) Int. Cl.

A61K 31/5025 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 31/553 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 15/10 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 31/20 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

## ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА СВЯЗАННУЮ ЗАЯВКУ

Настоящая заявка устанавливает приоритет над Патентом Китая номер 201510083621.5, поданным в государственное ведомство интеллектуальной собственности Китая 13 февраля 2015 г., который включен в настоящее описание

5 посредством ссылки во всей его полноте.

## ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение касается трехъядерных соединений, которые могут связываться с FXR (фарнезоидными X-рецепторами) и действовать как модуляторы FXR, и их фармацевтических композиций, а также использования упомянутых соединений

10 и фармацевтических композиций при изготовлении лекарственных препаратов для лечения заболеваний и/или состояний, опосредованных FXR.

## УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

FXR является членом надсемейства ядерных гормональных рецепторов, и в основном экспрессируется в печени, почках и кишечнике (Сэол (Seol) и др. Молекулярная

15 эндокринология (1995), 9:72-85; Клетка Формана (1995), 81:687-693). Рецептор функционирует как гетеродимер с RXR и регулирует транскрипцию генов путем связывания с элементами реакции целевого генного промотера. Гетеродимер FXR-RXR связывается с самой высокой близостью с элементом реакции инвертированного повтора -1 (IR-1), в котором гексамеры связывания консенсусного рецептора отделены

20 нуклеотидом. FXR является частью взаимосвязанного процесса, и FXR активируется желчными кислотами (продукты метаболизма холестерина) (Макишима (Makishima) и др., Наука (1999), 284:1362-1365; Паркс (Parks) и др., Наука (1999), 284:1365-1368; Ван (Wang) и др., Mol. Cell. (1999), 3:543-553), и желчная кислота используется для ингибирования катаболизма холестерина (Уризар (Urizar) и др., (2000) J.Biol. Chem. 275: 39313-393170).

FXR является критическим регулятором гомеостаза холестерина, синтеза триглицерида и липогенеза (Кроули (Crawley), Заключение эксперта Тер. патенты (2010), 20:1047-1057). В дополнение к лечению дислипидемии, ожирения, заболеваний, связанных с витамином D, заболеваний кишечника, медикаментозных побочных эффектов, а также

30 гепатита (Кроули (Crawley), Заключение эксперта Тер. патенты (2010), 20:1047-1057), показания, связанные с FXR, также включают заболевание желчного пузыря, хронический гепатит, неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), холестаза, фиброз печени, цирроз печени, гепатит В, нарушения обмена веществ, расстройства липоидного обмена, нарушение углеводного обмена,

35 сердечно-сосудистые заболевания и нарушения обмена веществ, атеросклероз, диабет типа II и осложнения диабета (Франк Г. Шаап (Frank G. Schaap) и др., Журнал Лекарственной Химии, (2005), 48:5383-5402).

Соединения, имеющие малые молекулы, действующие как модуляторы FXR, были раскрыты в следующих публикациях: WO 2000/037077, WO 2003/015771, WO 2004/048349,

40 WO 2007/076260, WO 2007/092751, WO 2007/140174, WO 2007/140183, WO 2008/051942, WO 2008/157270, WO 2009/005998, WO 2009/012125, WO 2009/149795, WO 2008/025539, WO 2008/025540, WO 2012/087520, WO 2012/087521, WO 2012/087519, WO2013/007387 и WO 2015/036442. R.C. Buijsman и др. проанализировали модуляторы FXR, имеющие молекулы меньшего размера (Бейсман R.C. (R.C. Buijsman) и др., Curr. Med. Chem. 2005, 12, 1017-1075).

## КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

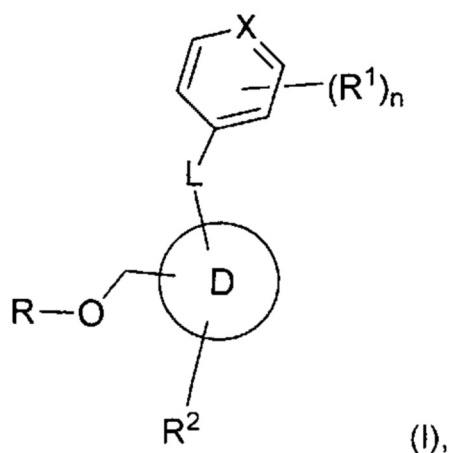
Несмотря на то, что разработка модуляторов FXR демонстрирует определенный прогресс, пространство для развития остается огромным. Объект настоящего

изобретения состоит в том, чтобы создать новые трехъядерные соединения, действующие как модуляторы FXR. Биологическая активность и фармакокинетические свойства соединений, раскрытых в настоящем документе, превосходят аналогичные параметры известных модуляторов FXR.

Настоящее изобретение описывает соединение или его фармацевтическую композицию, которое связывается с FXR (или рецептором NR1H4) и действует как модулятор FXR (или рецептора NR1H4). Настоящее изобретение далее касается упомянутого соединения или использования упомянутого соединения при изготовлении лекарственного препарата для лечения заболеваний и/или состояний посредством связывания упомянутых соединений с ядерным рецептором FXR. Настоящее изобретение далее описывает способ синтеза соединений. Соединения по настоящему изобретению демонстрируют улучшенную биологическую активность и фармакокинетические преимущества.

В частности:

В одном аспекте настоящего документа, представлено соединение, имеющее формулу (I), или его стереоизомер, геометрический изомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват, метаболит, фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,



где:

X является N, CH или  $\text{N-O}^{\oplus}$ ;

кольцо D является пятичленным гетероароматическим кольцом или пятичленным гетероциклом;

L является связью,  $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_f-$ ,  $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_f\text{O}-$ ,  $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_f\text{NH}-$  или  $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_f\text{S}(=\text{O})_t-$ ;

R является конденсированным трициклилом или конденсированным гетеротрициклилом, где R опционально замещается одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью R<sup>8</sup>;

каждый R<sup>1</sup> независимо представляет собой H, дейтерий, F, Cl, Br, I, гидроксигруппу, аминогруппу, нитрогруппу, цианогруппу, алкил, галоалкил, галоалкокси, циклоалкил, гетероциклил, алкенил, алкинил, алкиламино, алкокси, арил или гетероарил;

R<sup>2</sup> представляет собой H, дейтерий, F, Cl, Br, I, гидроксигруппу, аминогруппу, нитрогруппу, цианогруппу, алкил, галоалкил, галоалкокси, алкоксиалкил, циклоалкил, гидроксиалкил, гетероциклил, алкиламино или алкокси;

каждый из R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо представляет собой H, дейтерий, C<sub>1-4</sub> алкил, F, Cl, Br, I или C<sub>1-4</sub> галоалкил;

каждый  $R^8$  независимо представляет собой H, дейтерий, F, Cl, Br, I, гидроксигруппы, нитро-, амино-, аминоалкил-, алкиламино-, алкил-, гидроксиполарные, алкоксигруппы, галоалкил-, галоалкоксигруппы, циклоалкил-, циклоалкоксигруппы, алкенил-, алкинил-, арил-, галогензамещенный арил-, арилалкил-, оксо ( $=O$ ),  $-L^1-C(=O)OR^{15}$ ,  $-L^1-S(=O)_tR^{16}$ ,  $-O-L^2-C(=O)OR^{15}$ ,  $-O-L^2-S(=O)_tR^{16}$ ,  $-C(=O)NR^{17}R^{18}$ ,  $-C(=O)N(R^{17})S(=O)_2R^{16}$ ,  $C(=NR^{17})NR^{17}R^{18}$ ,  $-C(=O)N(R^{17})-L^3-S(=O)_2OR^{15}$ ,  $-C(=O)N(R^{17})C(=O)OR^{15}$ ,  $C(=O)N(R^{17})-L^3-C(=O)OR^{15}$ , циано-, гетероциклический или гетероарил-; или два  $R^8$ , вместе с тем же атомом C, к которому они крепятся, независимо и опционально формируют циклоалкил или гетероциклический; или два  $R^8$ , вместе со смежными атомами C, к которым они крепятся, независимо и опционально формируют циклоалкил, гетероциклический, арил или гетероарил; где  $R^8$  независимо и опционально замещен одним или несколькими  $R^{19}$ ;

каждый  $R^{15}$  независимо представляет собой H, дейтерий, алкил-, аминоалкил-, алкенил-, алкинил-, галоалкил-, циклоалкил-, гетероциклический или арил-;

каждый  $R^{16}$  независимо представляет собой H, дейтерий, гидроксигруппы, амино-, алкил-, аминоалкил-, алкенил-, алкинил-, галоалкил-, циклоалкил-, гетероциклический, арил или  $-NR^{17}R^{18}$ ;

каждый из  $R^{17}$  и  $R^{18}$  независимо представляет собой H, дейтерий, алкил-, аминоалкил-, алкенил-, алкинил-, галоалкил-, циклоалкил-, гетероциклический или арил-; или  $R^{17}$  и  $R^{18}$ , вместе с атомом N, к которому они крепятся, независимо и опционально формируют гетероциклический или гетероарил-;

каждый  $L^1$  независимо представляет собой связью,  $-C(=O)-$ ,  $C_{1-6}$  алкилен-,  $C_{2-6}$  алкенилен или  $C_{2-6}$  алкинилен-;

каждый  $L^2$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$  алкилен-,  $C_{2-6}$  алкенилен или  $C_{2-6}$  алкинилен-;

каждый  $L^3$  независимо представляет собой связь или  $C_{1-4}$  алкилен-;

n имеет значение 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый f является независимо 0, 1 или 2;

каждый t является независимо 0, 1, или 2;

где каждый упомянутый гидроксигруппы, амино-, алкил-, гидроксиполарные, аминоалкил-, алкенил-, алкинил-, циклоалкил-, галоалкил-, алкиламино-, алкоксигруппы, алкоксиполарные, циклоалкилоксигруппы, галоалкоксигруппы, гетероциклический, арил-, гетероарил-, галогензамещенный арил-, арилалкил-,  $C_{1-4}$  галоалкил-,  $C_{1-6}$  алкилен-,  $C_{2-6}$  алкенилен-,  $C_{2-6}$  алкинилен- и  $C_{1-4}$  алкилен-  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^8$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $L^1$ ,  $L^2$  и  $L^3$  независимо и опционально замещен одним или несколькими  $R^9$ ; и

каждый из  $R^9$  и  $R^{19}$  независимо представляет собой H, дейтерий, F, Cl, Br, I, циано-, оксо ( $=O$ ), гидроксигруппы, алкил-, алкиламино-, амино-, арил-, гетероциклический, гетероарил-, алкенил-, алкинил-, циклоалкил-, алкоксигруппы или галоалкил-.

В некоторых воплощениях, L является связью,  $-CH_2-$ ,  $-O-$ ,  $-NH-$ ,  $-S-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-CH_2-NH-$ ,  $-CH_2-S-$  или  $-CH_2-S(=O)_2-$ .

В некоторых воплощениях, каждый  $R^1$  представляет собой независимо H, дейтерий,

F, Cl, Br, I, гидроксигруппы, аминогруппы, нитрогруппы, цианогруппы, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> галоалкил, C<sub>1-6</sub> галоалкокси, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>2-9</sub> гетероцикл, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>1-6</sub> алкиламино, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>6-10</sub> арил или C<sub>1-9</sub> гетероарил;

5 R<sup>2</sup> представляет собой H, дейтерий, F, Cl, Br, I, гидроксигруппы, аминогруппы, нитрогруппы, цианогруппы, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> галоалкил, C<sub>1-6</sub> галоалкокси, C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>1-6</sub> гидроксиполученный, C<sub>2-9</sub> гетероцикл, C<sub>1-6</sub> алкиламино или C<sub>1-6</sub> алкокси;

10 где каждый упомянутый гидроксигруппы, аминогруппы, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>1-6</sub> галоалкил, C<sub>1-6</sub> алкиламино, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галоалкокси, C<sub>1-6</sub> гидроксиполученный, C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-9</sub> гетероцикл, C<sub>6-10</sub> арил и C<sub>1-9</sub> гетероарил из R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо и опционально замещен одним или несколькими R<sup>9</sup>; и

где R<sup>9</sup> как определяется в настоящем документе.

15 В других воплощениях, каждый R<sup>1</sup> представляет собой независимо H, дейтерий, F, Cl, Br, I, гидроксигруппы, аминогруппы, нитрогруппы, цианогруппы, C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>1-3</sub> галоалкил, C<sub>1-3</sub> галоалкокси, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>2-9</sub> гетероцикл, C<sub>2-4</sub> алкенил, C<sub>2-4</sub> алкинил, C<sub>1-3</sub> алкиламино, C<sub>1-3</sub> алкокси, C<sub>6-10</sub> арил или C<sub>1-9</sub> гетероарил;

20 R<sup>2</sup> представляет собой H, дейтерий, F, Cl, Br, I, гидроксигруппы, аминогруппы, нитрогруппы, цианогруппы, C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>1-3</sub> галоалкил, C<sub>1-3</sub> галоалкокси, C<sub>1-3</sub> алкокси-C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>1-3</sub> гидроксиполученный, C<sub>2-9</sub> гетероцикл, C<sub>1-3</sub> алкиламино или C<sub>1-3</sub> алкокси;

25 где каждый упомянутый гидроксигруппы, аминогруппы, C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>2-4</sub> алкенил, C<sub>2-4</sub> алкинил, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>1-3</sub> галоалкил, C<sub>1-3</sub> алкиламино, C<sub>1-3</sub> алкокси, C<sub>1-3</sub> галоалкокси, C<sub>1-3</sub> гидроксиполученный, C<sub>1-3</sub> алкокси-C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>2-9</sub> гетероцикл, C<sub>6-10</sub> арил и C<sub>1-9</sub> гетероарил из R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо и опционально замещен одним или несколькими R<sup>9</sup>; и

где R<sup>9</sup> как определено в настоящем документе.

30 В некоторых воплощениях, каждый R<sup>8</sup> представляет собой независимо H, дейтерий, F, Cl, Br, I, гидроксигруппы, нитрогруппы, аминогруппы, C<sub>1-6</sub> аминоалкил, C<sub>1-6</sub> алкиламино, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-4</sub> гидроксиполученный, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галоалкил, C<sub>1-6</sub> галоалкокси, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>3-6</sub> циклоалкокси, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>6-10</sub> арил, галогензамещенный C<sub>6-10</sub> арил,

35 C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-6</sub>-алкил, оксо(=O), -L<sup>1</sup>-C(=O)OR<sup>15</sup>, -L<sup>1</sup>-S(=O)<sub>t</sub>R<sup>16</sup>, -O-L<sup>2</sup>-C(=O)OR<sup>15</sup>, -O-L<sup>2</sup>-S(=O)<sub>t</sub>R<sup>16</sup>, -C(=O)NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -C(=O)N(R<sup>17</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -C(=NR<sup>17</sup>)NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -C(=O)N(R<sup>17</sup>)-L<sup>3</sup>-S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>15</sup>, -C(=O)N(R<sup>17</sup>)C(=O)OR<sup>15</sup>, C(=O)N(R<sup>17</sup>)-L<sup>3</sup>-C(=O)OR<sup>15</sup>, циано, C<sub>2-9</sub> гетероцикл

40 или C<sub>1-9</sub> гетероарил; или два R<sup>8</sup>, вместе с тем же атомом C, к которому они крепятся, независимо и опционально формируют C<sub>3-6</sub> циклоалкил или C<sub>2-9</sub> гетероцикл; или два R<sup>8</sup>, вместе со смежными атомами C, к которым они крепятся, независимо и опционально формируют C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>2-9</sub> гетероцикл, C<sub>6-10</sub> арил или C<sub>1-9</sub> гетероарил; где R<sup>8</sup> независимо и опционально замещен одним или несколькими R<sup>19</sup>;

каждый R<sup>15</sup> представляет собой независимо H, дейтерий, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> аминоалкил,

C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>1-6</sub> галоалкил, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>2-9</sub> гетероциклил или C<sub>6-10</sub> арил;

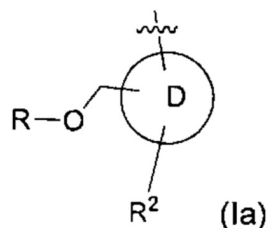
каждый R<sup>16</sup> представляет собой независимо H, дейтерий, гидроксиль, амино, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> аминоалкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>1-6</sub> галоалкил, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>2-9</sub> гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил или -NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>;

каждый из R<sup>17</sup> и R<sup>18</sup> независимо H, дейтерий, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> аминоалкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>1-6</sub> галоалкил, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>2-9</sub> гетероциклил или C<sub>6-10</sub> арил; или R<sup>17</sup> и R<sup>18</sup>, вместе с атомом N, к которому они крепятся, независимо и опционально формируют C<sub>2-9</sub> гетероциклил или C<sub>1-9</sub> гетероарил;

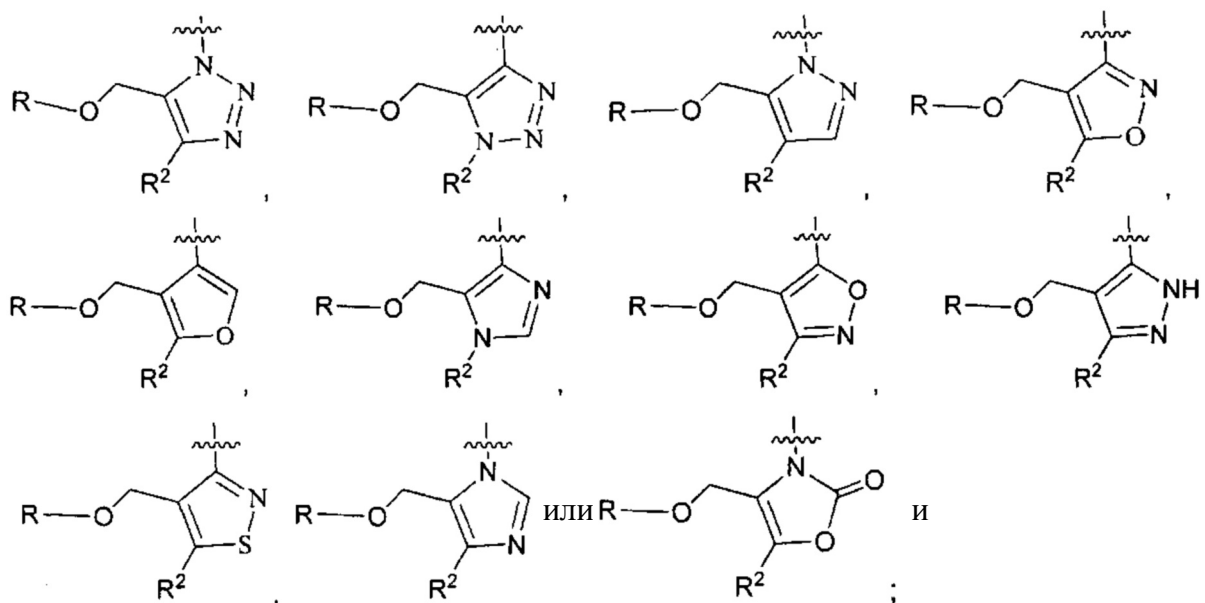
где каждый упомянутый гидроксиль, амино, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-4</sub> гидроксиль, C<sub>1-6</sub> аминоалкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>1-6</sub> галоалкил, C<sub>1-6</sub> алкиламино, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>3-6</sub> циклоалкокси, C<sub>1-6</sub> галоалкокси, галогензамещенный C<sub>6-10</sub> арил, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>2-9</sub> гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил или C<sub>1-9</sub> гетероарил из R<sup>8</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup> и R<sup>18</sup> независимо и опционально замещен одним или несколькими R<sup>9</sup>;

каждый из R<sup>9</sup> и R<sup>19</sup> представляет собой независимо H, дейтерий, F, Cl, Br, I, циано, оксо(=O), гидроксиль, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> алкиламино, амино, C<sub>6-10</sub> арил, C<sub>2-9</sub> гетероциклил, C<sub>1-9</sub> гетероарил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>1-6</sub> алкокси или C<sub>1-6</sub> галоалкил.

В некоторых воплощениях,

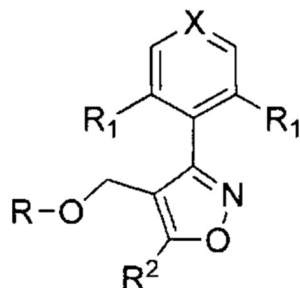


Формулы (I) представляет собой:



где каждый из R и R<sup>2</sup> как определяется в настоящем документе.

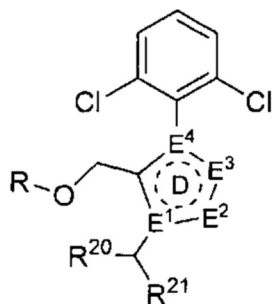
В некоторых воплощениях, представленных в настоящем документе, соединение, имеет Формулу (II) или его стереоизомер, геометрический изомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват, метаболит, фармацевтически приемлемую соль или пролекарство,



(II);

где X, каждый R<sup>1</sup>, R и R<sup>2</sup> как определяются в настоящем документе.

В некоторых воплощениях, представленных в настоящем документе, соединение имеет Формулу (IV), или его стереоизомер, геометрический изомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват, метаболит, фармацевтически приемлемую соль или пролекарство,



(IV);

где

кольцо D является пятичленным гетероароматическим кольцом;

E<sup>1</sup> и E<sup>4</sup> каждый независимо является C или N;

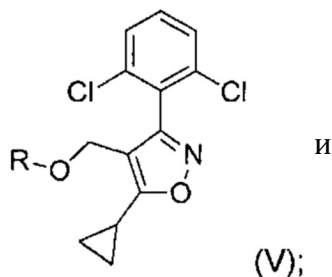
E<sup>2</sup> и E<sup>3</sup> каждый независимо является C, CH, N, NH, O или S;

R<sup>20</sup> и R<sup>21</sup> каждый независимо представляет собой H, C<sub>1-2</sub> алкил, C<sub>1-2</sub> галоалкил; или

R<sup>20</sup> и R<sup>21</sup>, вместе с атомом C, к которому они крепятся, независимо и опционально формируют C<sub>3-6</sub> циклоалкил; и

где R как определяется в настоящем документе.

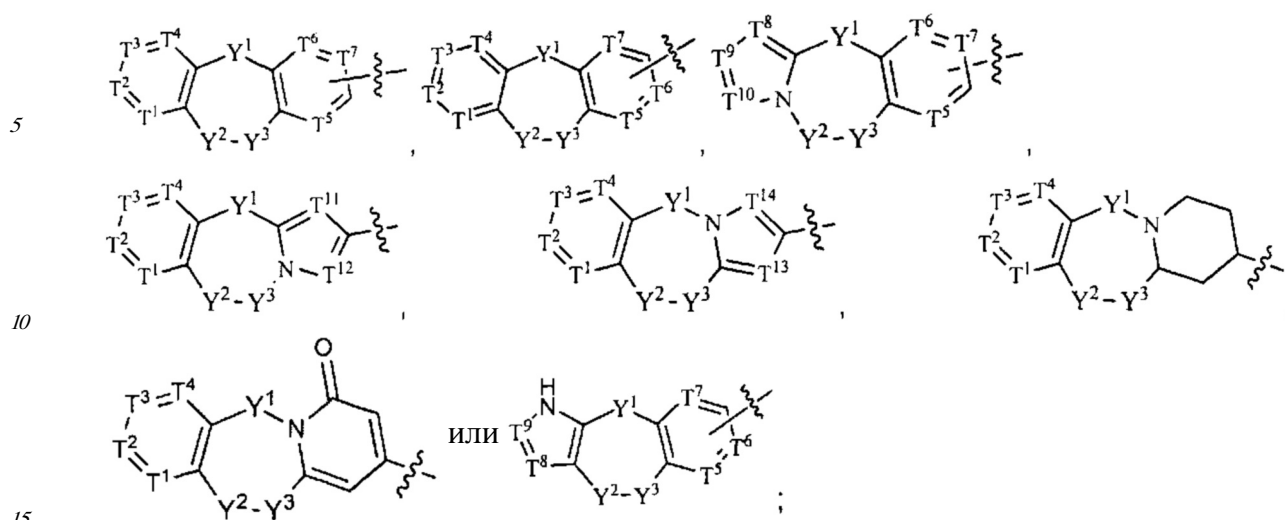
В некоторых воплощениях, представленных в настоящем документе, соединение, имеет Формулу (V), или его стереоизомер, геометрический изомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват, метаболит, фармацевтически приемлемую соль или пролекарство,



(V);

где R как определяется в настоящем документе.

В некоторых воплощениях R:



где каждая фракция, представлена R, независимо и опционально замещается одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью R<sup>8</sup>;

каждый из T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup>, T<sup>3</sup>, T<sup>4</sup>, T<sup>5</sup>, T<sup>6</sup>, T<sup>7</sup>, T<sup>8</sup>, T<sup>9</sup>, T<sup>10</sup>, T<sup>11</sup>, T<sup>12</sup>, T<sup>13</sup> и T<sup>14</sup> независимо представляет собой CH<sup>⊕</sup><sub>N-O<sup>⊖</sup></sub> или N;

Y<sup>1</sup> является связью, -O-, -S(=O)<sub>t</sub>-, -NR<sup>5</sup>-, -NR<sup>5</sup>-C(=O)-, -C(=O)-NR<sup>5</sup>-, -S(=O)<sub>t</sub>-NR<sup>5</sup>-, -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>t</sub>-, - (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>y</sub>- или -C(=O)-;

каждый из Y<sup>2</sup> и Y<sup>3</sup> независимо является связью, -O-, -S(=O)<sub>t</sub>-, -NR<sup>5</sup>-, -CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>y</sub>- или -C(=O)- или Y<sup>2</sup> связан с Y<sup>3</sup> для формирования -CR<sup>6</sup>=CR<sup>7</sup>-;

где CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> из - (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>y</sub>- независимо и опционально заменяется -O-, -S(=O)<sub>t</sub>- или -NR<sup>5</sup>-;

y является 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой H, дейтерий, алкил, аминоалкил, галоалкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, галогензамещенный арил или арилалкил; и

каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо представляет собой H, дейтерий, F, Cl, Br, I, циано, гидрокси, гидроксиалкил, алкил, алкиламино, аминоалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, галоалкил, арил, галогензамещенный арил или арилалкил; или R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup>, вместе с атомом C, к которому они крепятся, независимо и опционально формируют циклоалкил или гетероцикл; и

где каждый из R<sup>8</sup> и t как определяется в настоящем документе.

В других воплощениях, каждый R<sup>5</sup> независимо является H, дейтерий, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> аминоалкил, C<sub>1-6</sub> галоалкил, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>2-9</sub> гетероцикл, C<sub>6-10</sub> арил, галогензамещенный C<sub>6-10</sub> арил или C<sub>6-10</sub> арил- C<sub>1-6</sub>-алкил; и

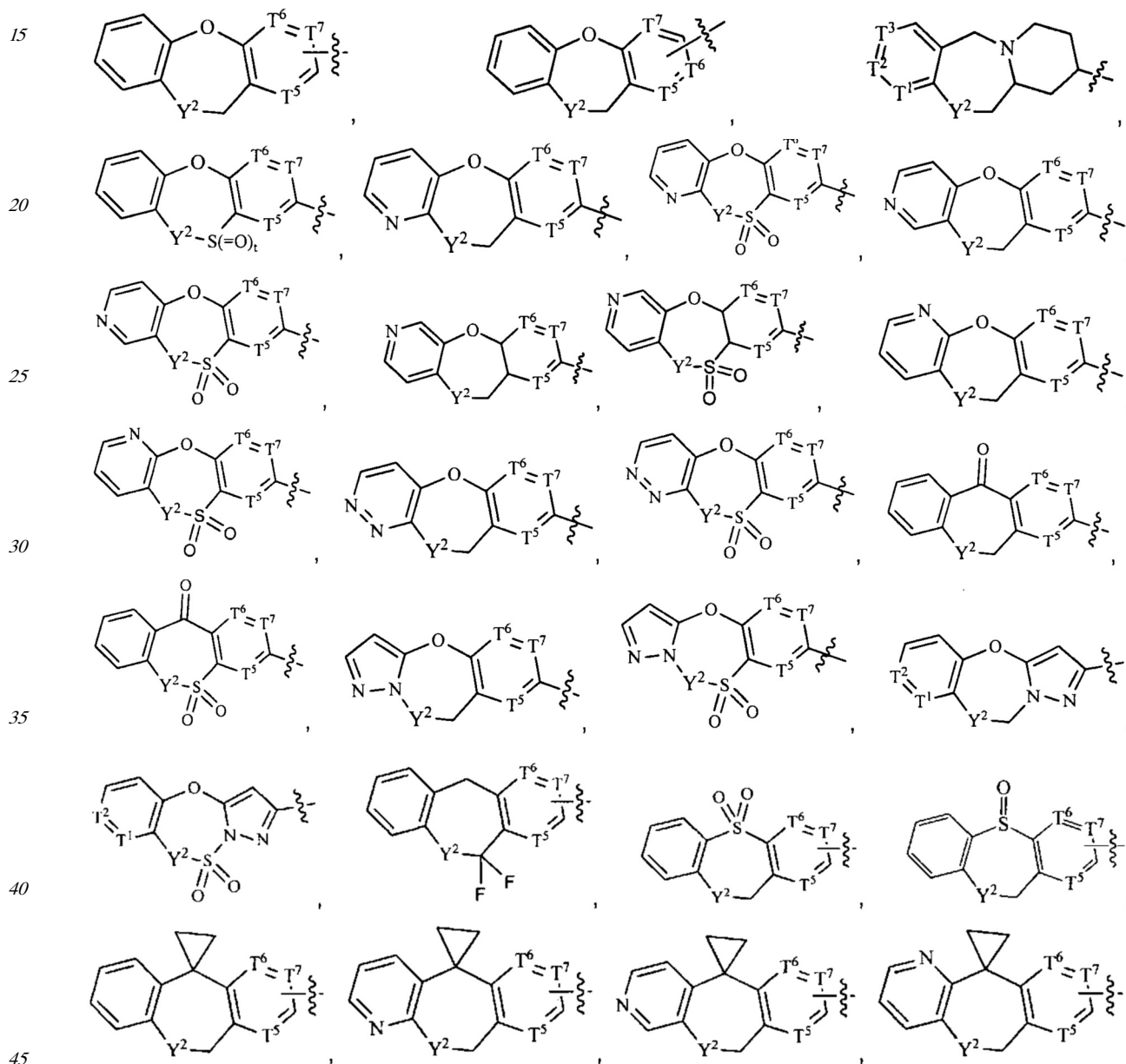
каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо является H, дейтерий, F, Cl, Br, I, циано, гидрокси, C<sub>1-6</sub> гидроксиалкил, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> алкиламино, C<sub>1-6</sub> аминоалкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>1-6</sub> галоалкил, C<sub>6-10</sub> арил, галогензамещенный C<sub>6-10</sub> арил или C<sub>6-10</sub>

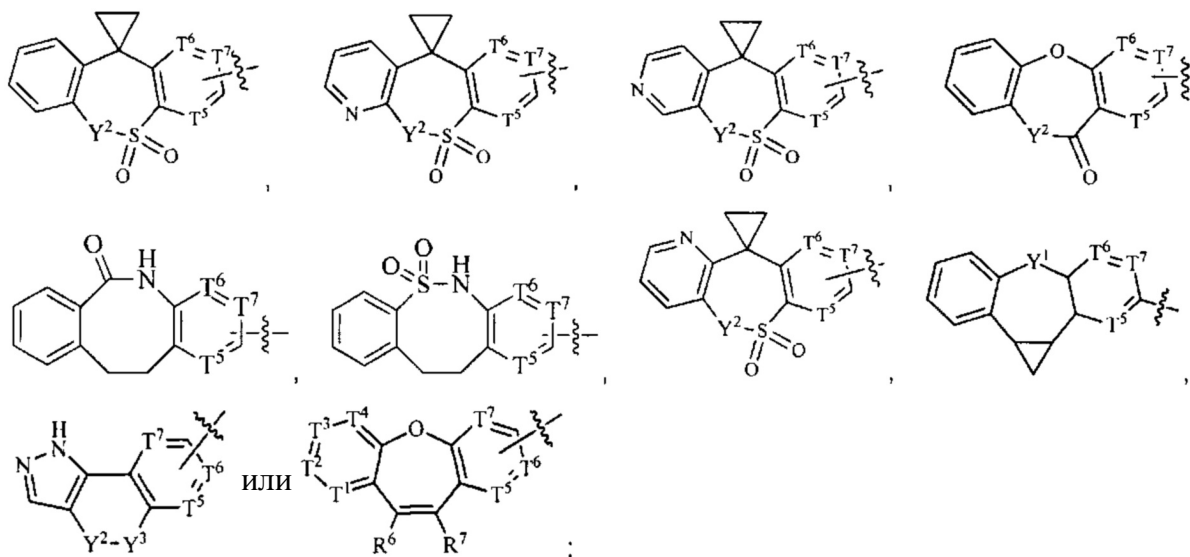


арил- $C_{1-6}$ -алкил; или  $R^6$  и  $R^7$ , вместе с атомом С, к которому они крепятся, независимо и опционально формируют  $C_{3-6}$  циклоалкил или  $C_{2-9}$  гетероцикл.

В других воплощениях, каждый  $R^5$  независимо Н, дейтерий,  $C_{1-3}$  алкил,  $C_{1-3}$  аминоксил,  $C_{1-3}$  галоалкил,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{2-6}$  гетероцикл, фенил или бензил; и каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо является Н, дейтерий, F, Cl, Br, I, циано, гидроксид,  $C_{1-3}$  алкил,  $C_{1-4}$  гидроксид,  $C_{1-3}$  алкиламино,  $C_{1-3}$  аминоксил,  $C_{2-4}$  алкенил,  $C_{2-4}$  алкинил,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{1-3}$  галоалкил, фенил или бензил; или  $R^6$  и  $R^7$ , вместе с атомом С, к которому они крепятся, независимо и опционально формируют  $C_{3-6}$  циклоалкил или  $C_{2-6}$  гетероцикл.

В других воплощениях R является:



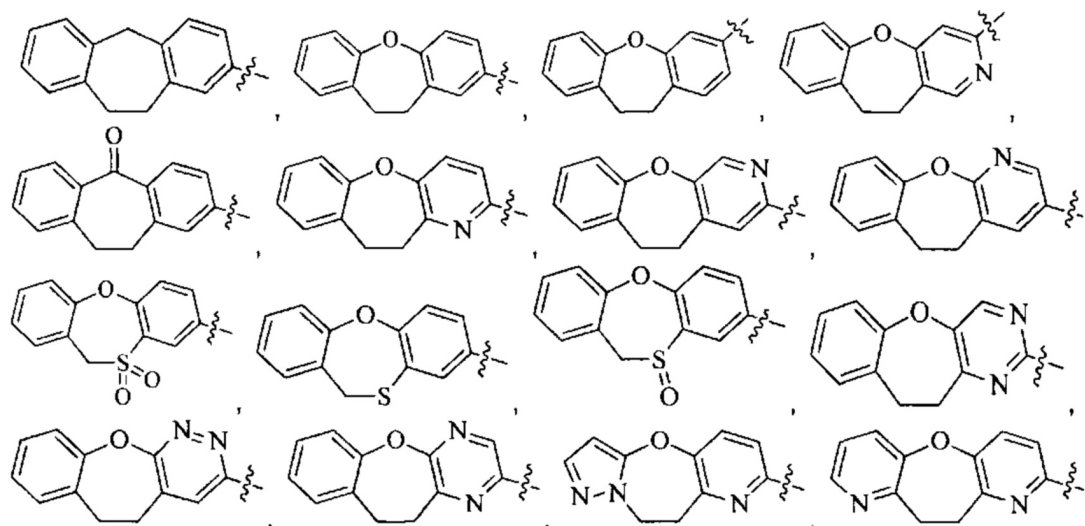


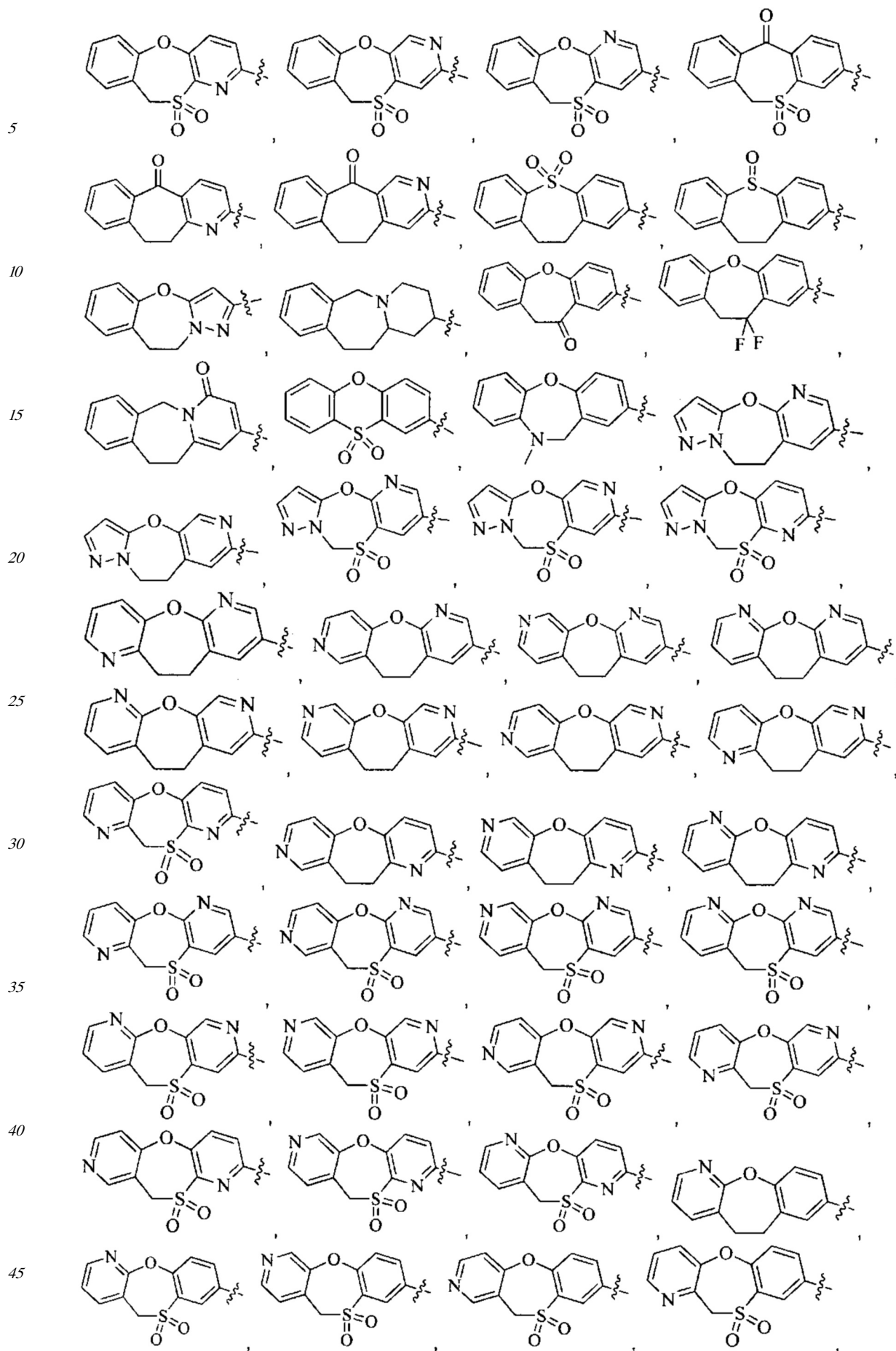
где каждая фракция, представленная R, независимо и опционально замещается одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью R<sup>8</sup>;

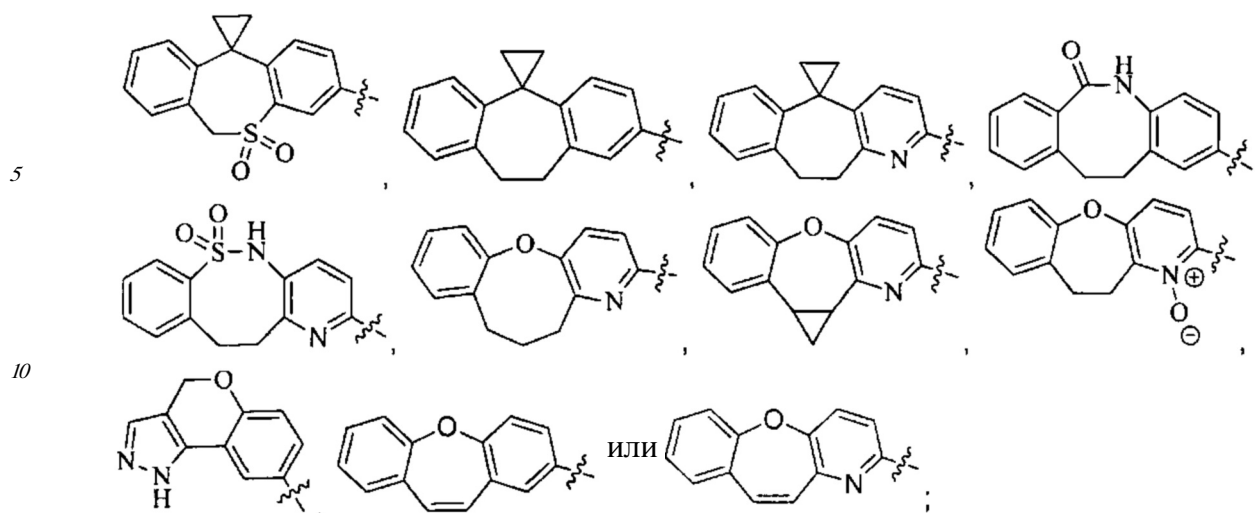
каждый из T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup>, T<sup>5</sup>, T<sup>6</sup> и T<sup>7</sup> независимо является CH,  $\text{N-O}^{\oplus}$  или N; и

каждый из R<sup>8</sup>, t, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> как определяется в настоящем документе.

В других воплощениях R является:







где каждая фракция, представленная  $R$ , независимо и опционально замещается одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью  $R^8$ ; и

каждый указанный  $R^8$  как определяется в настоящем документе.

В других воплощениях, каждый  $R^8$  независимо представляет собой H, дейтерий, F, Cl, Br, I, гидроксигруппу, нитрогруппу, аминогруппу,  $C_{1-3}$  аминоалкил,  $C_{1-3}$  алкиламино,  $C_{1-3}$  алкил,  $C_{1-4}$  гидроксиполарный алкил,  $C_{1-3}$  алкокси,  $C_{1-3}$  галоалкил,  $C_{1-3}$  галоалкокси,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{3-6}$  циклоалкилокси,  $C_{2-4}$  алкенил,  $C_{2-4}$  алкинил,  $C_{6-10}$  арил, галогензамещенный  $C_{6-10}$  арил,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-4}$ -алкил, оксо ( $=O$ ),  $-C(=O)OR^{15}$ ,  $-S(=O)_tR^{16}$ ,  $-C(=O)NR^{17}R^{18}$ ,  $-C(=O)N(R^{17})S(=O)_2R^{16}$ ,  $-C(=O)NH-C_{1-4}$  алкилен- $S(=O)_2OR^{15}$ ,  $-C(=O)NH-C_{1-4}$  алкилен- $C(=O)OR^{15}$ , циано, триазолил или тетразолил; или два  $R^8$ , вместе с тем же атомом C, к которому они крепятся, независимо и опционально формируют  $C_{3-6}$  циклоалкил или  $C_{2-9}$  гетероцикл; или два  $R^8$ , вместе со смежными атомами C, к которым они крепятся, независимо и опционально формируют  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{2-9}$  гетероцикл,  $C_{6-10}$  арил или  $C_{1-9}$  гетероарил; где каждый  $R^8$  опционально и независимо замещен одним или несколькими  $R^{19}$ ;

каждый  $R^{15}$  представляет собой H, дейтерий,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  аминоалкил,  $C_{2-4}$  алкенил,  $C_{2-4}$  алкинил,  $C_{1-4}$  галоалкил,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{1-6}$  гетероцикл или  $C_{6-10}$  арил;

каждый  $R^{16}$  представляет собой H, дейтерий, гидроксигруппу, аминогруппу,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  аминоалкил,  $C_{2-4}$  алкенил,  $C_{2-4}$  алкинил,  $C_{1-4}$  галоалкил,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{2-6}$  гетероцикл,  $C_{6-10}$  арил или  $-NR^{17}R^{18}$ ;

каждый из  $R^{17}$  и  $R^{18}$  независимо представляет собой H, дейтерий,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  аминоалкил,  $C_{2-4}$  алкенил,  $C_{2-4}$  алкинил,  $C_{1-3}$  галоалкил,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{2-6}$  гетероцикл или  $C_{6-10}$  арил; и

каждый  $R^{19}$  как определяется в настоящем документе.

В некоторых воплощениях,

каждый  $R^1$  независимо представляет собой H, дейтерий, F, Cl, Br, I, гидроксигруппу, аминогруппу, нитрогруппу, цианогруппу, метил, этил, n-пропил, изопропил, t-бутил, диметиламиногруппу, дифторметил, трифторметил, трет-бутилокси, дифторметилокси, трифторметилокси, циклопропил, оксиранил, фенил, нафтил, оксазолил, пиазолил или тиазолил; и

каждый  $R^2$  независимо представляет собой H, дейтерий, F, Cl, Br, I, гидроксигруппу, аминогруппу, нитрогруппу, цианогруппу, метил, этил, n-пропил, изопропил, t-бутил, диметиламиногруппу, дифторметил, трифторметил, трет-бутилокси, дифторметилокси, трифторметил оксигруппу, метоксиметил, изопропоксиметил, трет-бутоксиметил, циклопропил, циклобутил, оксиранил или пирролидинил.

В других воплощениях, каждый  $R^8$  независимо представляет собой H, дейтерий, F, Cl, Br, I, гидроксигруппу, нитрогруппу, аминогруппу, оксо ( $=O$ ),  $C_{1-3}$  алкил,  $C_{1-3}$  галоалкил,  $-COOH$ ,  $-C(=O)O-C_{1-4}$  алкил,  $-C(=O)NHS(=O)_2-C_{1-4}$  алкил,  $-C(=O)NHS(=O)_2$ -фенил,  $-C(=O)NH-C_{1-4}$  алкилен- $S(=O)_2OH$ ,  $-C(=O)NH-C_{1-4}$  алкилен- $C(=O)OH$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-S(=O)_2OH$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-2}$  алкил,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)N(CH_3)_2$ , цианогруппу, триазолил или тетразолил.

В одном аспекте, в настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, включающая соединение Формулы (I), Формулы (II), Формулы (IV) или Формулы (V), раскрытых в настоящем документе, или его стереоизомер, геометрический изомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват, метаболит, фармацевтически приемлемая соль или пролекарство, и фармацевтически приемлемая среда, наполнитель, разжижитель, адъювант, носитель или их комбинация.

В одном аспекте, в настоящем документе представлено применение соединения Формулы (I), Формулы (II), Формулы (IV) или Формулы (V), раскрытых в настоящем документе или его фармацевтической композиции при изготовлении лекарственного препарата для применения в профилактике, лечении, контроле или уменьшении заболевания, опосредованного FXR.

В некоторых воплощениях заболевание, опосредованное FXR, является сердечно-сосудистым и цереброваскулярным заболеванием, заболеванием, связанным с дислипидемией, ожирением, метаболическим синдромом, гиперпролиферативным заболеванием, фиброзом, воспалительным заболеванием или заболеванием, связанным с печенью и желчным пузырем.

В некоторых воплощениях сердечно-сосудистая и цереброваскулярная патология включает атеросклероз, острый инфаркт миокарда, веноокклюзионное заболевание, портальную гипертензию, легочную гипертензию, сердечную недостаточность, окклюзионное заболевание периферических артерий (PAOD), сексуальную дисфункцию, инсульт или тромбоз.

В некоторых воплощениях ожирение и метаболический синдром включают резистентность к инсулину, гипергликемию, гиперинсулинемию, повышенный уровень жирных кислот или глицерина в крови, гиперлипидемию, ожирение, гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию, синдром X, осложнения на фоне диабета, атеросклероз, гипертонию, острую анемию, нейтропению, дислипидемию, диабет типа II, диабетическую нефропатию, диабетическую невропатию, диабетическую ретинопатию или обобщенные расстройства на фоне диабета и аномально высокий ИМТ.

В некоторых воплощениях гиперпролиферативное заболевание включает гепатоцеллюлярную карциному, аденоматозный полипоз, рак толстого кишечника, рак молочной железы, мембранный рак, рак пищевода Барретта и другие формы заболевания желудочно-кишечного тракта или опухоли печени.

В некоторых воплощениях фиброз, воспалительное заболевание и заболевание, связанное с печенью и желчным пузырем, включают неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), холестаз, фиброз печени, билиарный первичный цирроз печени (PBC), первичный склерозирующий холангит (PSC), прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (PFIC), муковисцедоз, медикаментозное повреждение желчного протока, цирроз печени, гепатит В, сальную болезнь, алкогольный цирроз печени, непроходимость желчных путей, холелитиаз, колит, жултуху у новорожденных, профилактику заболеваний рибофлавином или чрезмерное развитие интестинальной микрофлоры.

В другом аспекте в настоящем документе представлен способ профилактики, лечения, контроля или уменьшения заболевания, опосредованного FXR, в том числе введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе.

В другом аспекте в настоящем документе представлено соединение или фармацевтическая композиция, раскрытая в настоящем документе, для применения в профилактике, лечении, контроле или уменьшении заболевания, опосредованного FXR, у пациентов.

В другом аспекте в настоящем документе представлен способ подготовки, отделения или очищения соединения Формулы (I), Формулы (II), Формулы (IV) или Формулы (V).

Вышеописанное всего лишь резюмирует определенные аспекты, раскрытые в настоящем документе, и не является исчерпывающим по своей природе. Эти аспекты и другие аспекты и воплощения подробно описаны ниже.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ОБЩАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ

Далее дается подробная ссылка на определенные воплощения, раскрытые в настоящем документе, примеры которого проиллюстрированы в сопровождающих структурах и формулах. Настоящее изобретение обещает касаться всех альтернатив, вариантов и эквивалентов, которые могут быть включены в рамки изобретения, как определено в требовании. Специалисты в области признают ряд способов и материалов, подобных или эквивалентных описанным в настоящем документе, которые могут применяться к практике настоящего изобретения. Настоящее изобретение ни в коем случае не ограничивается способами и материалами, описанными в настоящем документе. Существует огромное количество литературных данных и подобных веществ, которые отличаются или противоречат настоящему изобретению, включая, без ограничений, определение терминов, использование терминологии, описанные способы и т.п., находящиеся под контролем настоящей заявки.

В настоящем определении используются следующие определения, если не указано иначе. В целях настоящего изобретения химические элементы определяются согласно Периодической таблице, версии CAS и химическим руководствам, 75 изд., 1994. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в «Органической химии» Томаса Соррелла, Университетских научных пособиях, Саусалито: 1999, и Smith и др., и "Передовой органической химии Марча", John Wiley & Sons, Нью-Йорк: 2007, все из которых включены в настоящий документ ссылкой в полном объеме.

Термин «включает» является широким выражением, которое включает содержание, раскрытое в настоящем документе, но не исключает другого содержания.

Как описано в настоящем документе, соединения, раскрытые в настоящем документе, можно опционально заместить одним или большим количеством заместителей, которые обычно иллюстрируются формулой в изобретении, или иллюстрируются конкретными

классами, подклассами и видами изобретения. Очевидно, что фраза "опционально заместить" используется наравне с фразой "замещенный или незамещенный". В целом, термин «опционально», независимо от отношения к термину «замещенный» касается замены одного или большего количества радикалов водорода в данной структуре с радикалом указанного заместителя. Если не указано иначе, у опционально замещаемой группы может быть заместитель в каждом замещаемом положении группы. Когда несколько положений в данной структуре являются замещаемыми больше чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместитель может быть или тем же, или отличающимся в каждом положении. Если заместители могут являться, без ограничений, H, F, Cl, Br, I, нитро, циано, оксо ( $=O$ ), гидроксид, алкил, гидроксипол, алкиламино, аминоксид, галоалкоксид, циклоалкил, аминоксид, арил, гетероцикл, гетероарил, алкенил, алкинил, циклоалкилоксид, алкоксид, алкоксипол галоалкил,  $-COOH$ ,  $-$  алкилен- $C(=O)$  O-алкил,  $-$  алкилен- $S(=O)_2$ -алкил,  $-$  алкиленом- $S(=O)_2$ -амино,  $-S(=O)_2$ -алкил,  $-S(=O)_2$ -амино,  $-S(=O)_2OH$ ,  $-O$ -алкилен- $C(=O)$  O-алкил,  $-O$ -алкилен- $S(=O)_2$ -алкил,  $-O$ -алкилен- $S(=O)_2$ -амино,  $-O$ -алкилен- $S(=O)_2OH$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH$ -алкил,  $-C(=O)N$  (алкил)- алкил,  $-C(=O)NHS(=O)_2$ -алкил,  $-C(=O)NHS(=O)_2$ -амино,  $-C(=O)NHS(=O)_2OH$ ,  $-N(R^{17})C(=O)NR^{17}R^{18}$ ,  $-OC(=O)R^{16}$ ,  $-N$  (галоалкил)- алкил,  $-N$  (алкил)- $S(=O)_2$ -алкил,  $-NHS(=O)_2$ -алкил,  $-NHS(=O)_2$ -галоалкил,  $-N$  (алкил) $S(=O)_2$ -галоалкил,  $-N$  (алкил) $S(=O)_2$ -алкиламино,  $-NHC(=O)$ - алкил,  $-NHC(=O)$ -галоалкил,  $-N$  (алкил) $C(=O)$ -галоалкил,  $-N$  (алкил) $C(=O)$ -алкиламино,  $-N$  (алкил) $C(=O)$  O-алкил,  $-NHC(=O)$  O-алкил,  $-NHC(=O)$  O-галоалкил,  $-N$  (алкил) $C(=O)$  O-галоалкил,  $-N$  (алкил) $C(=O)$  O-аминоалкил,  $-NHC(=O)NH_2$ ,  $-NHC(=O)NH$ -(алкил),  $-NHC(=O)NH$  (галоалкил),  $-NHC(=O)N$  (алкил)- алкил,  $-OC(=O)$ - алкил,  $-OC(=O)$ - аминоксид,  $-OC(=O)$ -алкиламино,  $-OC(=O)$ -аминоалкил,  $-OC(=O)$ -алкоксид,  $-C(=O)N$  (алкил) $S(=O)_2$ -алкил,  $-C(=O)N$  (алкил) $S(=O)_2$ -амино,  $-C(=O)NHS(=O)_2OH$ ,  $-C(=NH)NH_2$ ,  $-C(=NH)NH$ -алкил,  $-C(=NH)N$  (алкил)- алкил,  $-C(=N$ -алкил)- $NH_2$ ,  $-C(=O)NH$ -алкилен- $S(=O)_2OH$ ,  $-C(=O)NHC(=O)OH$ ,  $-C(=O)NHC(=O)$  O-алкил,  $-C(=O)N$  (алкил) $C(=O)$  O-алкил,  $-C(=O)NH$ -алкилен- $C(=O)OH$  и  $-C(=O)NH$ -алкилен- $C(=O)$  O-алкил и т.п., и где  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  и  $R^{18}$  как определяются в настоящем документе.

Термин «алкил» относится к насыщенному одновалентному радикалу углеводорода с линейной или разветвленной цепью из 1-20 атомов углерода, или 1-10 атомов углерода, или 1-6 атомов углерода, или 1-4 атомов углерода, или 1-3 атомов углерода или 1-2 атомов углерода, где радикал алкила может быть опционально и независимо замещен одним или несколькими заместителями, описанными в настоящем документе. Некоторые неограничивающие примеры алкильной группы включают, метил (Me,  $-CH_3$ ), этил (Et,  $-CH_2CH_3$ ), n-пропил (N-Pr,  $-CH_2CH_2CH_3$ ), изопропил (i-Pr,  $-CH(CH_3)_2$ ), n-бутил (n-Bu,  $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), изобутил (i-Bu,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ), sec-бутил (s-Bu,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), трет-бутил (t-Bu,  $-C(CH_3)_3$ ), n-пентил ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-пентил ( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ ), 3-пентил ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-метил-2-бутил ( $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ ), 3-метил-2-бутил ( $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 3-метил-1-бутил ( $-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_3$ ), 2-метил-1-бутил ( $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), n-гексил ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-гексил ( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 3-гексил ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-метил-2-пентил ( $-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$ ), 3-метил-2-пентил ( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 4-метил-2-пентил ( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 3-метил-3-пентил

(-C (CH<sub>3</sub>) (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-метил-3-пентил (-CH (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) CH (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,3-диметил-2-бутил (-C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,3-диметил-2-бутил (-CH (CH<sub>3</sub>) C (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), n-гептил и n-октил и т.д. Термин «алкил» или префикс "алк-" включает и нормальную цепь, и разветвленную цепь насыщенного углерода. Термин «алкилен», используемый в

5 настоящем документе, относится к насыщенной двухвалентной группе углеводорода, полученной из насыщенного углеводорода нормальной или разветвленной цепи с удалением двух атомов водорода, например, без ограничений, метилен, этилиден и изопропилиден и т.п.

Термин «алкенил» относится к нормальной или разветвленной цепи одновалентного

10 радикала углеводорода из 2-12 атомов углерода, или 2-8 атомов углерода, или 2-6 атомов углерода или 2-4 атомов углерода, по крайней мере с одним участком ненасыщенности, т.е. углерод-углерод, двойная связь  $sp^2$ , где радикал алкенила можно быть независимо и опционально замещен одним или большим количеством заместителей,

15 описанных в настоящем документе, и радикалов, имеющих ориентации «cis» и «trans», или альтернативно, ориентации «E» и «Z». Примеры включают, без ограничений, этенил или винил (-CH=CH<sub>2</sub>), аллил (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), бутенил (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>) и т.п.

Термин «алкинил» относится к нормальной или разветвленной цепи одновалентного

20 радикала углеводорода из 2-12 атомов углерода, или 2-S атомов углерода, или 2-6 атомов углерода или 2-4 атомов углерода, по крайней мере с одним участком ненасыщенности, т.е. углерод-углерод, тройной связью  $sp$ , где радикал алкинила может быть независимо и опционально замещен одним или большим количеством заместителей,

описанных в настоящем документе. Примеры включают, без ограничений, этинил (-C≡CH), пропаргил (-CH<sub>2</sub>C≡CH) и т.п.

Термин «гетероатом» относится к одному или нескольким O, S, N, P и Si, включая

25 любую окисленную форму C, N, S, или P; четвертичную форму любого основного N; или замещаемый азот гетероциклического кольца, например, N (как 3,4-дигидро-2H-пирролил), NH (как пирролидинил) или NR (как N-замещенный пирролидинил); или-CH<sub>2</sub>-гетероциклического кольца, окисленного для формирования -C(=O)-.

Термин «галоген» или «гало» относится к фтору (F), хлору (Cl), бромю (Br) или йоду (I).

30

Термин «ненасыщенный» относится к фракции, имеющей одну или большее количество единиц ненасыщенности.

Термин «алкокси» относится к алкильной группе, как определено в настоящем

35 документе, прикрепленной к основной углеродной цепи через атом кислорода. В некоторых воплощениях алкокси является C<sub>1-4</sub> алкокси. Примеры включают, без ограничений, метокси, этокси, пропокси, бутокси и т.п. Алкокси группа может быть опционально замещена одним или несколькими заместителями, раскрытыми в настоящем

документе.

Термин «алкоксиалкил» относится к алкильной группе, замещенной одним или

40 несколькими алкокси, а алкокси и алкил определяются в настоящем документе. В некоторых воплощениях алкоксиалкил является C<sub>1-6</sub> алкокси C<sub>1-6</sub> алкил. В других воплощениях алкоксиалкил является C<sub>1-3</sub> алкокси C<sub>1-3</sub> алкил. Каждый указанный

45 алкоксиалкил может быть независимо и опционально замещен одним или несколькими заместителями, описанными в настоящем документе. Условия «галоалкил», «галоалкенил» или «галоалкокси» относятся к алкилу, алкенилу или алкокси, в зависимости от обстоятельств, замещенному одним или несколькими атомами галогена.



В некоторых воплощениях галоалкил является C<sub>1-6</sub> галоалкилом. В других воплощениях галоалкил является C<sub>1-3</sub> галоалкилом. В некоторых воплощениях галоалкокси является C<sub>1-6</sub> галоалкокси. В других воплощениях галоалкокси является C<sub>1-3</sub> галоалкокси.

Некоторые неограничивающие примеры групп «галоалкил», «галолкенила» или «галоалкокси» включают трифторметил, 2-хлоро-винил, 2,2-дифторэтил, трифторэтокси и т.п. При этом опционально каждый из галоалкила, галоалкенила или галоалкокси может быть опционально замещен одним или несколькими заместителями, описанными в настоящем документе.

Термин «алкиламино» относится к «N-алкиламино» и "N, N-диалкиламино", где аминогруппы независимо замещаются одним алкильным радикалом или двумя алкильными радикалами, соответственно. В некоторых воплощениях группа алкиламино является C<sub>1-6</sub> алкиламино или (C<sub>1-6</sub> алкил) аминогруппа. В других воплощениях алкиламино группа является C<sub>1-3</sub> алкиламино или (C<sub>1-3</sub> алкил) аминогруппа. Некоторые неограничивающие примеры алкиламино группы включают моноалкиламино и диалкиламино, например, N-метиламино, N-этиламино, N, N-диметиламино, N, N-диэтиламино и т.п. При этом радикал алкиламино опционально замещается одним или несколькими заместителями, описанными в настоящем документе.

Термин «циклоалкил» относится к одновалентному или многовалентному насыщенному кольцу, имеющему 3-12 атомов углерода как моноциклическая, бициклическая, или трициклическая углеродная кольцевая система, но не ароматическое кольцо. В некоторых воплощениях циклоалкильная группа содержит 3-12 атомов углерода. В других воплощениях циклоалкильная группа содержит 3-8 атомов углерода. Во все еще других воплощениях циклоалкильная группа содержит 3-6 атомов углерода. Примеры включают, без ограничений, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил и т.п. Циклоалкильная группа может быть опционально замещена одним или несколькими заместителями, раскрытыми в настоящем документе.

Термин «циклоалкилокси» относится к циклоалкилу, прикрепленному к основной углеродной цепи через атом кислорода, при этом циклоалкил определяется в настоящем документе.

Термин «гетероцикл», «гетероциклил», или «гетероциклическое кольцо», как используется взаимозаменяемо в настоящем документе, относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому, бициклическому или трициклическому кольцу, содержащему 3-12 кольцевых атомов, но не ароматическое кольцо, где, по крайней мере, один кольцевой атом является гетероатомом. Если не указано иначе, гетероциклильная группа может быть углеродом или азотом со связью, и гетероатом как определяется в настоящем документе. Некоторые неограничивающие примеры гетероциклильной группы включают оксиранил, азетидинил, оксетанил, тьетанил, пирролидинил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, пиазолинил, пиазолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротииенил, дигидротииенил, 1,3-диоксоланил, дитиоланил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, 2H-пиранил, 4H-пиранил, тетрагидротииопиранил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, диоксанил, дитианил, тиоксанил, гомопиперазинил, гомопиперидинил, оксепанил, тиепанил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил и 2-окса-5-азабицикло [2.2.1] гепт-5-ил. Некоторые неограничивающие примеры гетероциклила, где -CH<sub>2</sub>- группа замещается фракцией -C(=O)- включают 2-оксопирролидинил, оксо-1,3-тиазолидинил, 2-пиперидинонил, 3,5-диоксопиперидинил и пиримидиндионил. Некоторые неограниченные примеры гетероциклила, где кольцевой

атом серы окислен, включают сульфоланил, 1,1-диоксо-тиоморфолинил.

Гетероциклическая группа может быть опционально замещена одним или несколькими заместителями, раскрытыми в настоящем документе.

В одном воплощении гетероциклическая группа может быть 4-7-членным гетероциклическим.

- 5 Примеры включают, без ограничений, азетидинил, оксетанил, тиагидант, пирролидинил, 2-пирролидинил, 3-пирролидинил, пиазолидинил, пиазолидинил, имидазолидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиагидант, дигидротиагидант, 1,3-диоксоланил, дитиоланил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, тетрагидротиагидант, пиперидинил, морфолинил, 10 тиоморфолинил, пиперазинил, диоксанил, дитианил, тиоксанил, гомопиперазинил, гомопиперидинил, оксепанил, тиагидант, оксазепинил, диазепинил и тиазепинил. Некоторые неограничивающие примеры гетероциклической, где - CH<sub>2</sub>- группа замещается фракцией -C(=O)- включает 2-оксопирролидинил, оксо-1,3-тиагидант, 2-пиперидинонил, пирин 2 (1Н)-он-ил, 3,5-диоксопиперидинил и пиримидиндионил. 15 Некоторые неограниченные примеры гетероциклической, где кольцевой атом серы окислен, включают сульфоланил и 1,1-диоксо-тиоморфолинил. Гетероциклическая группа, содержащая 4-7 кольцевых атомов, может быть опционально замещена одним или несколькими заместителями, раскрытыми в настоящем документе.

В другом воплощении гетероциклическая группа может быть 4-членным гетероциклическим.

- 20 Примеры включают, без ограничений, азетидинил, оксетанил и тиагидант. Гетероциклическая группа, содержащая 4 кольцевых атома, может быть опционально замещена одним или несколькими заместителями, раскрытыми в настоящем документе.

В другом воплощении гетероциклическая группа может быть 5-членным гетероциклическим.

- 25 Примеры включают, без ограничений, пирролидинил, 2-пирролидинил, 3-пирролидинил, пиазолидинил, пиазолидинил, имидазолидинил, имидазолидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиагидант, дигидротиагидант, 1,3-диоксоланил и дитиоланил. Некоторые неограничивающие примеры гетероциклической, где - CH<sub>2</sub>- группа замещается фракцией -C(=O)- включает 2-оксопирролидинил и оксо-1,3-тиагидант. Некоторые неограниченные примеры гетероциклической, где кольцевой атом серы окислен, включают 30 сульфоланил. Гетероциклическая группа, содержащая 5 кольцевых атомов, может быть опционально замещена одним или несколькими заместителями, раскрытыми в настоящем документе.

В другом воплощении гетероциклическая группа может быть 6-членным гетероциклическим. Примеры

- 35 включают, без ограничений, тетрагидропиранил, дигидропиранил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, тетрагидротиагидант, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, диоксанил, дитианил и тиоксанил. Некоторые неограничивающие примеры гетероциклической, где - CH<sub>2</sub>- группа замещается фракцией -C(=O)-, включают 2-пиперидинонил, 3,5-диоксопиперидинил и пиримидиндионил. Некоторые неограниченные примеры гетероциклической, где кольцевой атом серы окислен, включают 40 1,1-диоксо-тиоморфолинил. Гетероциклическая группа, содержащая 6 кольцевых атомов, может быть опционально замещена одним или несколькими заместителями, раскрытыми в настоящем документе.

Во все еще другом воплощении гетероциклическая группа может быть 7-12-членным

- 45 гетероциклическим. Примеры включают, без ограничений, 2-окса-5-азабицикло [2.2.1] гепт-5-ил. Гетероциклическая группа, содержащая 7-12 кольцевых атомов, может быть опционально замещена одним или несколькими заместителями, раскрытыми в настоящем документе.

Термин «арил» относится к моноциклическим, бициклическим и трициклическим карбоциклическим кольцевым системам, имеющим в общей сложности 6-14 членов кольца, или 6-12 членов кольца, или 6-10 членов кольца, где по крайней мере одно кольцо в системе является ароматическим, где каждое кольцо в системе, содержит 3-7 членов кольца, и имеет одноточечное или многоточечное крепление к остальной части молекулы. Термин «арил» и «ароматическое кольцо» может использоваться взаимозаменяемо в настоящем документе. Примеры арильного кольца могут включать фенил, нафтил и антрацен. Арильная группа может быть опционально и независимо замещена одним или несколькими заместителями, раскрытыми в настоящем документе.

Термин «арилалкил» относится к алкильной группе, замещенной одной или несколькими арильными группами, где алкильная группа и арильная группа определяются в настоящем документе. Некоторые неограничивающие примеры арилалкильной группы включают фенилметил, фенилэтил и т.п.

Термин «гетероарил» относится к моноциклическим, бициклическим и трициклическим карбоциклическим кольцевым системам, имеющим в общей сложности 5-12 членов кольца, или 5-10 членов кольца, или 5-6 членов кольца, где по крайней мере одна кольцевая система является ароматическим кольцом, и по крайней мере одна кольцевая система содержит один или несколько гетероатомов, и в котором, по крайней мере, один член ароматического кольца выбран из гетероатома, и где каждое кольцо в системе содержит 5-7 членов кольца, и имеет одноточечное или многоточечное крепление к остальной части молекулы. Термин «гетероарил» и "гетероароматическое кольцо" или "гетероароматическое соединение" может использоваться взаимозаменяемо в настоящем документе. Гетероарильная группа опционально замещается одним или несколькими заместителями, раскрытыми в настоящем документе. В одном воплощении 5-10-членная гетероарильная группа включает 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из O, S и N, где атом азота может быть далее окислен.

Некоторые неограничивающие примеры гетероарильных колец включают фуранил, имидазолил (например, N-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 5-имидазолил), изоксазолил, оксазолил (например, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил), пирролил (например, N-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил), пиридил, пиримидинил (например, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил), пиридазинил, тиазолил (например, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил), тетразолил (например, 5-тетразолил), триазолил, тиенил (например, 2-тиенил, 3-тиенил), пиразолил изотиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,3-тиадизолил, 1,3,4-тиадизолил, 1,2,5-тиадизолил, пиразинил, 1,3,5-триазинил, и следующие бициклы: бензимидазолил, бензофурил, бензотиофенил, индолил (например, 2-индолил), пуринил, хинолинил (например, 2-хинолинил, 3-хинолинил, 4-хинолинил), 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 1,3-бензодиоксилил, индолинил, изохинолинил (например, 1-изохинолинил, 3-изохинолинил или 4-изохинолинил), имидазо [1,2-a] пиридил, пиразоло [1,5-a] пиридил, пиразоло [1,5-a] пиримидил, имидазо [1,2-b] пиридазинил, [1,2,4] триазоло [4,3-b] пиридазинил, [1,2,4] триазоло [1,5-a] пиримидинил, и [1,2,4] триазоло [1,5-a] пиридил и т.п.

Термин «аминоалкил» относится к алкильной группе линейной или разветвленной цепи C<sub>1-10</sub>, замещенной одной или несколькими аминогруппами. В некоторых воплощениях аминоалкил является аминоалкильной группой, имеющей 1-6 атомов углерода и одну или несколько аминогрупп. Некоторые неограничивающие примеры аминоалкильной группы включают аминметил, аминоэтил, аминопропил, аминобутил и амингексил. Аминоалкильная группа опционально замещается одним или

несколькими заместителями, описанными в настоящем документе.

Термин «гидроксиалкил» относится к алкильной группе, замещенной одной или несколькими гидроксильными группами, где алкильная группа определяется в настоящем документе. Некоторые неограничивающие примеры гидроксиалкильной группы включают гидроксиметил, оксиэтил и 1,2-дигидрокси-этил и т.п.

Термин "галогензамещенный арил" относится к арильной группе, замещенной одним или несколькими идентичными или отличными атомами галогена, причем галоген и арил описаны в настоящем документе. Такие примеры включают, без ограничений, фторфенил, дифторфенил, трифторфенил, хлорфенил, дихлорфенил, трихлорфенил, бромфенил, трибромфенил, дибромфенил, хлорфторфенил, фторбромфенил, хлорбромфенил и т.п. Арильная группа с замещенным галогеном опционально замещается одним или несколькими заместителями, раскрытыми в настоящем документе.

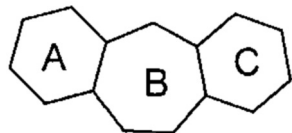
Термин «алкилен» относится к насыщенному двухвалентной группе углеводорода, полученной из насыщенного углеводорода нормальной или разветвленной цепи удалением двух атомов водорода. Если не указано иначе, группа алкилена содержит 1-12 атомов углерода. При этом группа алкилена опционально замещается одним или несколькими заместителями, описанными в настоящем документе. В некоторых воплощениях группа алкилена содержит 1-6 атомов углерода. В других воплощениях группа алкилена содержит 1-4 атома углерода. Во все еще других воплощениях группа алкилена содержит 1-3 атома углерода. Во все еще других воплощениях группа алкилена содержит 1-2 атома углерода. Кроме того, группа алкилена иллюстрируется метиленом ( $-\text{CH}_2-$ ), этиленом ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), изопропиленом ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ) и т.п.

Термин «алкенилен» относится к ненасыщенной двухвалентной группе углеводорода, полученной из группы алкилена удалением двух атомов водорода. Если не указано иначе, группа алкенилена содержит 1-12 атомов углерода. При этом группа алкенилена опционально замещается одним или несколькими заместителями, описанными в настоящем документе. В некоторых воплощениях группа алкенилена содержит 1-6 атомов углерода. В других воплощениях группа алкенилена содержит 1-4 атома углерода. Во все еще других воплощениях группа алкенилена содержит 1-3 атома углерода. Во все еще других воплощениях группа алкенилена содержит 1-2 атома углерода. Некоторые неограничивающие примеры группы алкенилена включают этенилен ( $-\text{CH}=\text{CH}-$ ), пропинелен ( $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ ) и т.п.

Термин «алкилен» относится к линейному или разветвленному двухвалентному радикалу углеводорода из 2-12 атомов углерода, по крайней мере, с одним участком ненасыщенности, т.е. углерод-углерод, тройной связи  $\text{sp}$ , где радикал алкилена может быть опционально замещен одним или несколькими заместителями, описанными в настоящем документе. В некоторых воплощениях алкинилен содержит 2-8 атомов углерода. В других воплощениях алкинилен содержит 2-6 атомов углерода. Во все еще других воплощениях алкинилен содержит 2-4 атома углерода. Примеры таких групп включают, без ограничений, этинилен ( $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ) и т.п.

Термин "конденсированный трициклический", "конденсированный трициклил", относится к одновалентной или многовалентной трициклической системе, такой как формула (а), где кольцо А и кольцо В имеют общую одинарную связь или двойную связь, кольцо В и кольцо С имеют общую одинарную связь или двойную связь. Каждое кольцо конденсированной трициклической системы может независимо включать пять, шесть, семь, восемь, девять или десять атомов. Конденсированная трициклическая система является ароматической или не ароматической, и такая система может включать изолированную или конъюгированную ненасыщенность, где каждое кольцо

конденсированной трициклической системы независимо насыщенное или частично насыщенное неароматическое карбоциклическое кольцо или ароматическое кольцо. Некоторые неограничивающие примеры конденсированной трициклической группы включают 10,11-дигидро-5Н-дibenzo [a, d] [7]аннулен и т.п. При этом конденсированная трициклическая группа опционально замещается одним или несколькими заместителями, раскрытыми в настоящем документе.

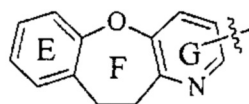


Формула (а)

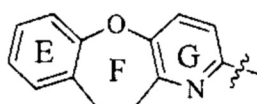
Термин "конденсированный гетеротрицикл" или "конденсированный тригетероциклический" относится к одновалентной или многовалентной конденсированной трициклической системе, где, по крайней мере, один кольцевой атом является гетероатомом, выбранным из O, S, N, P и Si, включая любую окисленную форму C, N, S, или P; четвертичную форму любого основного N; или замещаемый азот гетероциклического ядра; или -CH<sub>2</sub>- гетероциклического ядра окисляется для формирования -C(=O)-. Если не указано иначе, конденсированная гетеротрициклическая группа может быть углеродом или связанным азотом. Конденсированная тригетероциклическая система является ароматическим или не ароматическим кольцом, где каждое кольцо конденсированной гетеротрициклической системы независимо насыщенное или частично насыщенное неароматическое кольцо. Конденсированная гетеротрициклическая система может быть трициклической системой, имеющей 10-16 кольцевых атомов, или может быть [5,5,6], [5,6,6], [6,5,6], [6,6,6], [6,7,6], [6,7,5], [5,7,6], или [6,8,6] трициклической системой. Некоторые неограничивающие примеры конденсированной гетеротрициклической группы включают 10,11-дигидродibenzo [b, f] оксепин, 10,11-дигидробензо-[6,7]-оксепино-[3,2-b]пиридин, 10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[2,3-с] пиридин, 10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[2,3-b] пиридин, 11Н-дibenzo [b, f] [1,4] оксатиепин-10,10-диоксид, 11Н-дibenzo [b, f] [1,4] оксатиепин, 11Н-дibenzo [b, f] [1,4] оксатиепин-10-оксид, 10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[2,3-d] пиримидин, 5,6-дигидробензо-[6,7]оксепино[2,3-с] пиридазин, 10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[2,3-b] пиразин, 9,10-дигидропиразоло [5,1-b] пиридо [2,3-f] [1,3] оксазепин, 10,11-дигидрооксепино [3,2-b:6,7-b'] бипиридин, 10Н-бензо [6,7] [1,4] оксатиепино [3,2-b] пиридин-11,11-диоксид, 6Н-бензо [6,7] [1,4] оксатиепино [3,2-с] пиридин-5,5-диоксид, 6Н-бензо [6,7] [1,4] оксатиепино [3,2-b] пиридин-5,5-диоксид, 10,11-дигидродibenzo [b, f] тиепин-5,5-диоксид, 9,10-дигидробензо-[f] пиразоло [5,1-b] [1,3] оксазепин, 1,2,3,4,6,11,12,12а-октагидробензо [e] пиридо [1,2-a] азепин, феноксатин-10,10-диоксид, 10,11-дигидродibenzo [b, f] [1,4] оксазепин, 6,11-дигидродibenzo [b, e] тиепин-5,5-диоксид, 10,11-дигидро-5Н-бензо [4,5]циклогепта[1,2-b] пиридин, 6,7-дигидро-5Н-бензо [7,8] оксоцино[3,2-b] пиридин, 10,11-дигидрооксепино [3,2-b:7,6-с'] дипиридин, 10,11-дигидробензо-[6,7] оксепин [3,2-с] пиридин, 10,11-дигидродibenzo [b, f] тиепин-5-оксид, 1,4-дигидробензопиран [4,3-с] пиразол, дibenzo [b, f] оксепин, бензо[6,7]оксепино [3,2-b] пиридин. Некоторые неограничивающие примеры -CH<sub>2</sub>- групп в конденсированном гетеротрициклическом кольце, замененных группами -C(=O)-, включают 11,12-дигидробензо-[e] пиридо [1,2-a] азепин 4 (6Н)- он, дibenzo [b, f] оксепин 10 (11Н)-он, 5Н-бензо [5,6]циклогепта[1,2-с] (6Н) пиридин-11-он, 10,11-дигидро-5Н-бензо [4,5] циклогепта[1,2-b] пиридин-5-он, дibenzo [b, e] тиепин-11 (6Н)-он-5,5-диоксид, 10,11-

дигидро-5Н-дibenzo [a, d] [7]аннулен-5-он, бензо[6,7]оксепино [3,2-b] пиридин 11 (10Н)-он и т.п. При этом конденсированная гетеротрициклическая группа опционально замещается одним или несколькими заместителями, раскрытыми в настоящем документе.

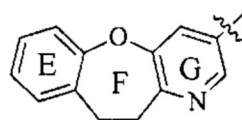
Как описано в настоящем документе, связь, связанная с положением центра кольца, представляет, что такая связь может соединиться с любым соответствующим и соединяемым положением кольца. Например, Формула (b), связь, связанная с положением центра кольца G, представляет, что такая связь может соединиться с любым соответствующим и соединяемым положением кольца G, например, Формула (c), Формула (d) и Формула (e).



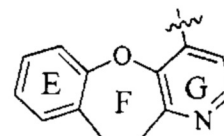
Формула (b)



Формула (c)

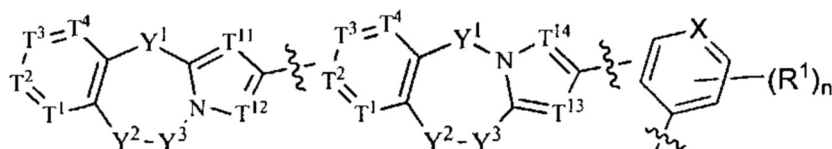


Формула (d)



Формула (e)

Кроме того, если не указано иное, фраза "каждый ... независимо является", используется наравне с фразой "каждый (из) ..., и ... независимо является". В широком смысле, следует понимать, что определенные варианты, выраженные тем же символом, независимы друг от друга в различных радикалах; или определенные варианты, выраженные тем же символом, независимы друг от друга в тех же радикалах. Например, определенные варианты выражаются  $T^1$  в формуле (f) и Формуле (g) независимо друг от друга; между тем, в той же формуле (формула (h)), определенные варианты мульти- $R^1$  независимы друг от друга; определенные варианты мульти-n независимы друг от друга.



Формула (f)

Формула (g)

Формула (h)

Если не указано иное, структуры, изображенные в настоящем документе, также включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереомерные, геометрические или конформационные) формы структуры; например, конфигурации R и S для каждого центра асимметрии, изомеры двойной связи (Z) и (E) и конформационные изомеры (Z) и (E). Поэтому единственные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные, геометрические или конформационные смеси представленных соединений входят в объем, раскрытый в настоящем документе.

Если не указано иное, структуры и соединения, изображенные в настоящем документе, также включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереомерные, геометрические или конформационные) формы, их N-оксид, гидрат, сольват, метаболит, фармацевтически приемлемую соль или пролекарство. Поэтому единственные стереохимические изомеры, а также энантиомер, диастереомер, геометрический изомер, конформер, N-оксид, ангидрат, сольват, метаболит, фармацевтически приемлемая соль или пролекарство соединений, раскрытых в настоящем документе, входят в объем настоящего изобретения. Кроме того, если не указано иное, структуры, представленные в настоящем документе, также включают соединения, отличающиеся только присутствием одного или нескольких изотопически обогащенных атомов.

«Метаболит» относится к продукту, произведенному через метаболизм в теле указанного соединения, фармацевтически приемлемой соли, аналога или производного,

демонстрирующего подобную активность соединения Формулы (I), (II), (III) или (IV) в естественных или лабораторных условиях. Метаболиты соединения могут быть идентифицированы с помощью обычных способов, известных в области, и их свойства могут быть определены с помощью таких испытаний, как описано в настоящем документе. Такие продукты могут быть получены, например, путем окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, дезамидирования, эстерификации, деэстерификации или расщепления фермента и т.п., вводимого соединения. Соответственно, изобретение включает метаболиты соединений, раскрытых в настоящем документе, включая метаболиты, произведенные путем контакта соединения, раскрытого в настоящем документе, с млекопитающим в течение достаточного периода времени.

Стереохимические определения и обозначения, используемые в настоящем документе соответствуют изданию C S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill, Словарь химических терминов (1984) McGraw-Hill Book Company, Нью-Йорк; и Eliel, E. и Wilen, S., "Стереохимия органических соединений", John Wiley&Sons, Inc., Нью-Йорк, 1994. Соединения, раскрытые в настоящем документе, могут содержать асимметричные или хиральные центры, и, следовательно, существовать в различных стереоизомерных формах. Т.е., все стереоизомерные формы соединений, раскрытых в настоящем документе, включая, без ограничений, диастереоизомеры, энантиомеры и атропоизомеры, а также их смеси, такие как рацемические смеси, являются частью настоящего изобретения. Многие органические соединения существуют в оптически активных формах, т.е. у них есть способность вращать плоскость плоскополяризованного света. В описании оптически активного соединения префиксы D и L, или R и S, используются для обозначения абсолютной конфигурации молекулы относительно хирального центра (центров).

Префиксы d и l или (+) и (-) используются для обозначения знака вращения плоскополяризованного света соединением, при этом (-) или / подразумевают, что соединение является левовращающим. Соединение, снабженное префиксом (+) или d, является правовращающим. Для данной химической структуры эти стереоизомеры идентичны, за исключением того, что они являются зеркальным отображением друг друга. Определенный стереоизомер может также упоминаться как энантиомер, и смесь таких изомеров часто называют энантиомерной смесью. Смесью энантиомеров в пропорции 50:50 называется рацемической смесью или рацематом, который может быть получен в случае отсутствия стереовыбора или стереоспецифичности в химической реакции или процессе. Термин "рацемическая смесь" или «рацемат» относится к эквимолекулярной смеси двух энантиомерных видов, лишенных оптической активности.

Термин «таутомер» или "таутомерная форма" относится к структурным изомерам различных энергий, которые являются взаимозаменяемыми через низкоэнергетический барьер. Некоторые неограничивающие примеры протонных таутомеров (также известных как прототропные таутомеры) включают взаимные преобразования через миграцию протона, например, изомеризации кето-энола и имина-энамина. Таутомеры валентности включают взаимные преобразования реконфигурацией некоторых электронов связи.

"Фармацевтически приемлемые соли" относится к органическим или неорганическим солям соединения, раскрытого в настоящем документе. Фармацевтически приемлемые соли широко известны специалистам в области. Например, Berge и др., подробно описывает фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmacol Sci, 1977, 66:1-19, который включен в настоящем документе ссылкой. Некоторые неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых и нетоксичных солей включают соли аминогруппы,

образованные неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота или органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота и малоновая кислота, или путем других способов, используемых в области, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают соли адипата, малата, 2-гидрокси пропионата, альгината, аскорбата, аспартата, бензенсульфоната, бензоата, бисульфата, бората, бутирата, камфората, камфорсульфоната, циклопентанпропионата, диглюконата, додецилсульфата, диметилсульфоната, формиата, fumarата, глюкогептоната, глицерофосфата, глюконата, гемисульфата, гептаноата, гексаноата, йодгидрата, 2-гидрокси диметилсульфоната, лактобионата, лактата, лаурата, лаурилсульфата, малата, малоната, метансульфоната, 2-нафталенсульфоната, никотината, нитрата, олеата, пальмитата, памоата, пектината, персульфата, 3-фенилпропионата, пикрата, пивалата, пропионата, стеарата, тиоцианата, р-толуолсульфоната, ундеканата, валерата и т.п. Соли, полученные из соответствующих основ, включают соли щелочного металла, щелочноземельного металла, аммония и  $N^+$  (Алкил  $C_{1-4}$ )<sub>4</sub>. Настоящее изобретение также предполагает образование четвертичного основания любых основных содержащих азот групп соединений, раскрытых в настоящем документе. Продукты, растворимые в воде или в масле, или дисперсивные продукты могут быть получены таким образованием четвертичного основания. Примеры солей щелочных или щелочноземельных металлов (сформированных) включают натрий, литий, калий, кальций, магний и т.п. Далее фармацевтически приемлемые соли включают, в надлежащих случаях, нетоксичный аммоний, четвертичный аммоний и катионы амина, сформированные с помощью противоионов, таких как галид, гидроокись, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, сульфонат C1-8 или арильный сульфат.

Термин «гидрат» относится к комплексу, в котором растворяющая молекула является водой.

Термин «сольват» относится к ассоциации или комплексу одной или нескольких растворяющих молекул и соединения, раскрытого в настоящем документе. Некоторые неограничивающие примеры растворителя, формирующего сольваты, включают воду, изопропиловый спирт, диметиллол, метанол, диметилсульфоксид (DMSO), этилацетат, уксусную кислоту и диметилоламин.

«Сложный эфир» относится к сложному эфиру, гидролизуемому в естественных условиях, соединения Формулы (I), (II), (III) или (IV), содержащему гидроксильную группу, например, фармацевтически приемлемый сложный эфир, гидролизующийся в организме человека или животного с получением исходного спирта. Некоторые неограничивающие примеры в естественных условиях (соединения Формулы (I), (II), (III) или (IV)) гидролизуемые группы формирования сложного эфира для гидроксильных включают фосфат, ацетоксиметокси, 2,2-диметилпропионилоксиметокси, алканоил, бензоил, фенилацетил, алкоксикарбонил, диалкилкарбамоил N-(диалкиламиноэтил)-N-алкилкарбамоил и т.п.

«N-оксид» относится к одному или больше чем одному атому азота, окисленному для формирования N-оксидов, в которой соединение содержит несколько функций амина. Конкретными примерами N-оксидов являются N-оксиды третичного амина или атом азота содержащего азот гетероцикла. N-оксиды могут быть получены путем обработки соответствующего амина с окисляющим веществом, таким как перекись водорода или надкислота (например, пероксикарбоновая кислота) (См., Продвинутое органическое



химия, Jerry March, 4-й выпуск, Wiley Interscience, страницы). В частности, N-окиси могут быть получены процедурой, описанной L.W. Deady (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514), когда соединение амина вступает в реакцию с m-хлорпероксибензойной кислотой (MCPBA), например, в инертном растворителе, таком как дихлорметан.

5 Термин «пролекарство» относится к соединению, преобразовывающемуся в естественных условиях в соединение Формулы (I), (II), (III) или (IV). На такое преобразование может влиять, например, гидролиз формы пролекарства в крови или ферментативное преобразование исходной форме в крови или ткани. Пролекарства соединений, раскрытых в настоящем документе, могут быть, например, сложными эфирами. Некоторые общие сложные эфиры, использованные как пролекарства, являются сложными фениловыми эфирами, алифатическими сложными эфирами (C1-  
10 C24), ацилоксиметильными сложными эфирами, карбонатами, карбаматами и сложными эфирами аминокислоты. Например, соединение, раскрытое в настоящем документе, которое содержит гидроксильную группу, может быть ацилировано в этом положении в форме пролекарства. Другие формы пролекарства включают фосфаты, например, соединения фосфата, полученные из фосфинирования гидроксильной группы в исходном соединении. Полное обсуждение пролекарств дано в работе T. Higuchi и V. Stella, Пролекарства как новые системы доставки, Издание 14 серия симпозиумов A.C.S., Edward B. Roche, редактор, Биобратимые носители в разработке препарата, American  
20 Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, J. Rautio и др., Пролекарства: разработка и клинические применения, Nature Review Drug Discovery, 2008, 7, 255-270, и S.J. Hecker и др., Пролекарства фосфатов и фосфонатов, Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 51, 2328-2345.

Термин «блокирующая группа» или «Pg» относится к заместителю, обычно  
25 используемому, чтобы заблокировать или защитить конкретное свойство при реакции с другими функциональными группами в соединении. Например, «блокирующая группа amino» является заместителем, прикрепленным к аминогруппе, блокирующей или защищающей свойства amino в соединении. Подходящие блокирующие группы amino включают ацетил, трифторацетил, t-бутоксикарбонил (BOC), бензилоксикарбонил  
30 (CBZ) и 9-фторэтилметилэноксикарбонил (Fmoc) и т.п. Точно так же «блокирующая группа гидроксильная» относится к заместителю гидроксильной группы, блокирующей или защищающей свойства гидроксильной. Подходящие блокирующие группы включают метил, метоксиметил, ацетил и силлил и т.п. «Блокирующая группа карбоксильная» относится к заместителю карбоксильной группы, блокирующей или защищающей свойства карбоксильной.  
35 Общие блокирующие группы карбоксильной включают -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Ph, цианоэтил, 2-(триметилсиллил) этил, 2-(триметилсиллил) этокси-метил, 2-(p-толуолсульфонил) этил, 2-(p-нитрофенилсульфонил) этил, 2-(дифенилфосфино)этил, нитроэтил и т.п. Для общего описания блокирующих групп и их использования, см.: T W. Greene, Блокирующие группы в органическом синтезе, T W. Greene, Нью-Йорк, 1991; и P.J. Kocienski,  
40 Блокирующие группы, Thieme, Штутгарт, 2005.

Как используется в настоящем документе, термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения Формулы (I), (II), (III) или (IV), которое является достаточным для получения желаемого терапевтического эффекта. Таким образом терапевтически эффективное количество соединения Формулы (I), (II), (III)  
45 или (IV) для лечения состояний, опосредованных FXR, является достаточным для лечения состояний, опосредованных FXR.

Как используется в настоящем документе, термин «дислипидемия» относится к ненормальности липидов и липопротеинов или неправильных количеств липидов и

липопротеинов в крови, а также к заболеваниям, сгенерированным, вызванным, усиленным или сопровождаемым такими отклонениями (См. Иллюстрированный медицинский словарь Дорлэнда, 29й выпуск, W.B. Saunders Publishing Company, Нью-Йорк). Эти заболевания, охваченные в рамках определения дислипидемии, включают гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, низкий ЛВП плазмы, высокий ЛНП плазмы, высокий ЛОНП плазмы, холестаз печени и гиперхолестеринемию.

Как используется в настоящем документе, термин "заболевания, связанные с дислипидемией", включает, без ограничений, атеросклероз, тромбоз, заболевание коронарной артерии, инсульт и гипертоническую болезнь. При этом заболевания, связанные с дислипидемией также включают нарушения обмена веществ, такие как ожирение, диабет, резистентность инсулину и их осложнения. Термин «холестаз» относится к любому состоянию, вызванному тем, что поток желчи от печени заблокирован, который может быть внутрипеченочным (т.е. происходящий в печени) или внепеченочный (т.е. происходящий вне печени).

Как используется в настоящем документе, термин "фиброз печени" включает фиброз печени, вызванный любой причиной, включая, без ограничений, вирус-индуцированный фиброз печени, например, фиброз печени, вызванный гепатитом В и гепатитом С; фиброз печени, вызванный воздействием спирта (алкогольная болезнь печени), фармацевтических соединений, окислительным стрессом, раком, радиацией или промышленными химикатами; и фиброз печени, вызванный первичным желчным циррозом печени, жирной печенью, ожирением, неалкогольным стеатогепатитом, муковисцерозом, гемохроматозом и аутоиммунным гепатитом и другими заболеваниями.

Как используется в настоящем документе, термин «неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD)» относится к нарушению обмена веществ, связанному с резистентностью к инсулину, включая простую жирную печень (SFL), неалкогольный стеатогепатит (NASH), стеатогепатический (steatohepatic) фиброз и цирроз печени.

Как используется в настоящем документе, «модуляторы FXR» относятся к веществу, непосредственно связывающемуся с FXR и регулирующему деятельность FXR, включая агонисты FXR, частичные агонисты FXR и антагонисты FXR.

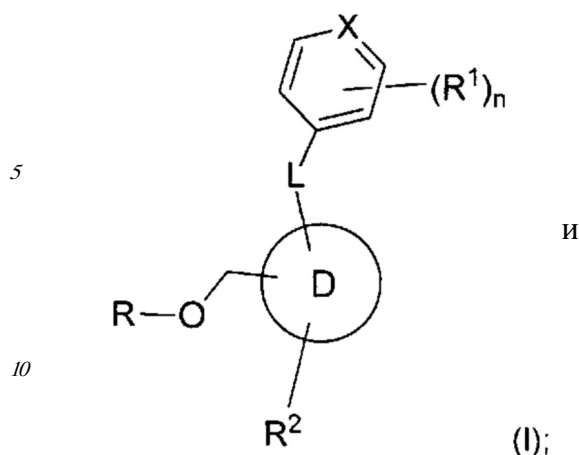
Как используется в настоящем документе, термин "агонист FXR" относится к веществу, непосредственно связывающемуся с FXR и повышающему регуляцию FXR.

Если иначе не указано в настоящем документе или явно не обусловлено контекстом, артикли и подобные термины, использованные в контексте настоящего изобретения (особенно в контексте формулы изобретения), используются для обозначения единственного и множественного числа.

## ОПИСАНИЕ СОЕДИНЕНИЙ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение касается соединений или их фармацевтических композиций, связывающихся с FXR (или рецептором NR1H4) и действующих как модуляторы FXR (или рецептора NR1H4). Настоящее изобретение далее касается упомянутых соединений или их использования при изготовлении лекарственного препарата для лечения заболеваний и/или состояний посредством того, что упомянутые соединения связываются с ядерным рецептором FXR, раскрытым в настоящем документе. Настоящее изобретение далее описывает способ синтеза соединений. Соединения изобретения демонстрируют улучшенную биологическую активность и фармакокинетические преимущества.

Изобретение касается соединения, имеющего формулу (I), или его стереоизомер, геометрический изомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват, метаболит, фармацевтически приемлемую соль или пролекарство,



где каждый  $R^1$ ,  $n$ ,  $X$ ,  $D$ ,  $L$ ,  $R^2$  и  $R$  как определяется в настоящем документе.

В некоторых воплощениях,  $X$  является  $N$ ,  $CH$  или  $\oplus_{N-O} \ominus$ .

В некоторых воплощениях кольцо  $D$  является пятичленным гетероароматическим кольцом или пятичленным гетероциклом.

В некоторых воплощениях  $L$  является связью,  $-(CR^3R^4)f-$ ,  $-(CR^3R^4)f-O-$ ,  $-(CR^3R^4)f-NH-$  или  $-(CR^3R^4)f-S(=O)t-$ ; и  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $t$  и  $f$  как определяется в настоящем документе.

В некоторых воплощениях  $R$  является конденсированным трициклилом или сплавляется, гетеротрициклилом, где  $R$  опционально замещается одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью  $R^8$ ; и

каждый  $R^8$  как определяется в настоящем документе.

В некоторых воплощениях, каждый  $R^1$  независимо является  $H$ , дейтерий,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ , гидрокси, amino, нитро, циано, алкил, галоалкил, галоалкокси, циклоалкил, гетероциклил, алкенил, алкинил, алкиламино, алкокси, арил или гетероарил; где  $R^1$  опционально замещается одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью  $R^9$ ; и

каждый  $R^9$  как определяется в настоящем документе.

В некоторых воплощениях,  $R^2$  является  $H$ , дейтерий,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ , гидрокси, amino, нитро, циано, алкил, галоалкил, галоалкокси, алкоксиалкил, циклоалкил, гидроксиалкил, гетероциклил, алкиламино или алкокси; где  $R^2$  опционально замещается одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью  $R^9$ ; и

каждый  $R^9$  как определяется в настоящем документе.

В некоторых воплощениях, каждый из  $R^3$  и  $R^4$  независимо является  $H$ , дейтерий,  $C_{1-4}$  алкил,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$  или  $C_{1-4}$  галоалкил; где каждый из  $R^3$  и  $R^4$  опционально замещается одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью  $R^9$ ; и

каждый  $R^9$  как определяется в настоящем документе.

В некоторых воплощениях, каждый  $R^8$  независимо является  $H$ , дейтерий,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ , гидрокси, нитро, amino, aminoалкил, алкиламино, алкил, гидроксиалкил, алкокси, галоалкил, галоалкокси, циклоалкил, циклоалкокси, алкенил, алкинил, арил, галогензамещенный арил, арилалкил, оксо ( $=O$ ),  $-L^1-C(=O)OR^{15}$ ,  $-L^1-S(=O)_tR^{16}$ ,  $-O-L^2-C$

$(=O)OR^{15}$ ,  $-O-L^2-S(=O)_tR^{16}$ ,  $-C(=O)NR^{17}R^{18}$ ,  $-C(=O)N(R^{17})S(=O)_2R^{16}$ ,  $-C(=NR^{17})NR^{17}R^{18}$ ,  
 $-C(=O)N(R^{17})-L^3-S(=O)_2OR^{15}$ ,  $-C(=O)N(R^{17})C(=O)OR^{15}$ ,  $C(=O)N(R^{17})-L^3-C(=O)OR^{15}$ , циано,

гетероциклил или гетероарил; или два  $R^8$ , вместе с тем же атомом С, к которому они  
 крепятся, независимо и опционально формируют циклоалкил или гетероциклил; или  
 два  $R^8$ , вместе со смежными атомами С, к которым они крепятся, независимо и  
 опционально формируют циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил; где  $R^8$   
 независимо и опционально замещен одним или несколькими  $R^{19}$ ;

каждый  $R^{15}$  независимо является Н, дейтерий, алкил, аминоалкил, алкенил, алкинил,  
 галоалкил, циклоалкил, гетероциклил или арил;

каждый  $R^{16}$  независимо является Н, дейтерий, гидроксигруппа, амино, алкил, аминоалкил,  
 алкенил, алкинил, галоалкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или  $-NR^{17}R^{18}$ ;

каждый из  $R^{17}$  и  $R^{18}$  независимо является Н, дейтерий, алкил, аминоалкил, алкенил,  
 алкинил, галоалкил, циклоалкил, гетероциклил или арил; или  $R^{17}$  и  $R^{18}$ , вместе с атомом  
 N, к которому они крепятся, независимо и опционально формируют гетероциклил или  
 гетероарил;

каждый  $L^1$  независимо является связью,  $-C(=O)-$ ,  $C_{1-6}$  алкилен,  $C_{2-6}$  алкенилен или  
 $C_{2-6}$  алкинилен;

каждый  $L^2$  независимо является  $C_{1-6}$  алкилен,  $C_{2-6}$  алкенилен или  $C_{2-6}$  алкинилен;

каждый  $L^3$  независимо является связью или  $C_{1-4}$  алкилен;

$R^8$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $L^1$ ,  $L^2$  и  $L^3$  независимо и опционально замещается одним или  
 несколькими  $R^9$ ; и

каждый из  $R^9$  и  $R^{19}$  как определяется в настоящем документе.

В некоторых воплощениях n является 0, 1, 2, 3 или 4.

В некоторых воплощениях каждый f независимо является 0, 1 или 2.

В некоторых воплощениях каждый t независимо является 0, 1 или 2.

В некоторых воплощениях, каждый  $R^9$  независимо является Н, дейтерий, F, Cl, Br, I,  
 циано, оксо ( $=O$ ), гидроксигруппа, алкил, алкиламино, амино, арил, гетероциклил, гетероарил,  
 алкенил, алкинил, циклоалкил, алкокси или галоалкил.

В некоторых воплощениях, каждый  $R^{19}$  независимо является Н, дейтерий, F, Cl, Br,  
 I, циано, оксо ( $=O$ ), гидроксигруппа, алкил, алкиламино, амино, арил, гетероциклил, гетероарил,  
 алкенил, алкинил, циклоалкил, алкокси или галоалкил.

В некоторых воплощениях L является связью,  $-CH_2-$ ,  $-O-$ ,  $-NH-$ ,  $-S-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-CH_2-NH-$ ,  
 $-CH_2-S-$  или  $-CH_2-S(=O)_2-$ .

В некоторых воплощениях, каждый  $R^1$  независимо является Н, дейтерий, F, Cl, Br, I,  
 гидроксигруппа, амино, нитро, циано,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галоалкил,  $C_{1-6}$  галоалкокси,  $C_{3-6}$   
 циклоалкил,  $C_{2-9}$  гетероциклил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{1-6}$  алкиламино,  $C_{1-6}$   
 алкокси,  $C_{6-10}$  арил или  $C_{1-9}$  гетероарил;

$R^2$  является Н, дейтерий, F, Cl, Br, I, гидроксигруппа, амино, нитро, циано,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$

галоалкил, C<sub>1-6</sub> галоалкокси, C<sub>1-6</sub> алкокси- C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>1-6</sub> гидроксиалкил, C<sub>2-9</sub> гетероциклил, C<sub>1-6</sub> алкиламино или C<sub>1-6</sub> алкокси;

Где каждый упомянутый гидрокси, amino, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>1-6</sub> галоалкил, C<sub>1-6</sub> алкиламино, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галоалкокси, C<sub>1-6</sub> гидроксиалкил, C<sub>1-6</sub> алкокси- C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>2-9</sub> гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил и C<sub>1-9</sub> гетероарил из R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо и опционально замещен одним или несколькими R<sup>9</sup>; и

каждый R<sup>9</sup> как определяется в настоящем документе.

В других воплощениях, каждый R<sup>1</sup> независимо является H, дейтерий, F, Cl, Br, I, гидрокси, amino, нитро, циано, C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>1-3</sub> галоалкил, C<sub>1-3</sub> галоалкокси, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>2-9</sub> гетероциклил, C<sub>2-4</sub> алкенил, C<sub>2-4</sub> алкинил, C<sub>1-3</sub> алкиламино, C<sub>1-3</sub> алкокси, C<sub>6-10</sub> арил или C<sub>1-9</sub> гетероарил;

R<sup>2</sup> является H, дейтерий, F, Cl, Br, I, гидрокси, amino, нитро, циано, C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>1-3</sub> галоалкил, C<sub>1-3</sub> галоалкокси, C<sub>1-3</sub> алкокси- C<sub>1-3</sub>-алкил, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>1-3</sub> гидроксиалкил, C<sub>2-9</sub> гетероциклил, C<sub>1-3</sub> алкиламино или C<sub>1-3</sub> алкокси; и

где каждый упомянутый гидрокси, amino, C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>2-4</sub> алкенил, C<sub>2-4</sub> алкинил, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>1-3</sub> галоалкил, C<sub>1-3</sub> алкиламино, C<sub>1-3</sub> алкокси, C<sub>1-3</sub> галоалкокси, C<sub>1-3</sub> гидроксиалкил, C<sub>1-3</sub> алкокси- C<sub>1-3</sub>-алкил, C<sub>2-9</sub> гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил и C<sub>1-9</sub> гетероарил из R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо и опционально замещен одним или несколькими R<sup>9</sup>; и

каждый R<sup>9</sup> как определяется в настоящем документе.

В некоторых воплощениях, каждый R<sup>8</sup> независимо является H, дейтерий, F, Cl, Br, I, гидрокси, нитро, amino, C<sub>1-6</sub> aminoалкил, C<sub>1-6</sub> алкиламино, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-4</sub> гидроксиалкил, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галоалкил, C<sub>1-6</sub> галоалкокси, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>3-6</sub> циклоалкокси, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>6-10</sub> арил, галогензамещенный C<sub>6-10</sub> арил, C<sub>6-10</sub> арил- C<sub>1-6</sub>-алкил, оксо (=O), -L<sup>1</sup>-C(=O) OR<sup>15</sup>, -L<sup>1</sup>-S(=O) TR<sup>16</sup>, -O-L2-C(=O) OR<sup>15</sup>, -O-L2-S(=O) TR<sup>16</sup>, -C(=O) NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -C(=O) N(R<sup>17</sup>) S(=O) 2R<sup>16</sup>, -C(=NR<sup>17</sup>) NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -C(=O) N(R<sup>17</sup>)-L3-S(=O) 2OR<sup>15</sup>, -C(=O) N(R<sup>17</sup>) C(=O) OR<sup>15</sup>, -C(=O) N(R<sup>17</sup>)-L3-C(=O) OR<sup>15</sup>,

циано, C<sub>2-9</sub> гетероциклил или C<sub>1-9</sub> гетероарил; или два R<sup>8</sup>, вместе с тем же атомом C, к которому они крепятся, независимо и опционально формируют C<sub>3-6</sub> циклоалкил или C<sub>2-9</sub> гетероциклил; или два R<sup>8</sup>, вместе со смежными атомами C, к которым они крепятся, независимо и опционально формируют C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>2-9</sub> гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил или C<sub>1-9</sub> гетероарил; где R<sup>8</sup> независимо и опционально замещен одним или несколькими R<sup>19</sup>;

каждый R<sup>15</sup> независимо является H, дейтерий, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> aminoалкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>1-6</sub> галоалкил, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>2-9</sub> гетероциклил или C<sub>6-10</sub> арил;

каждый R<sup>16</sup> независимо является H, дейтерий, гидрокси, amino, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> aminoалкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>1-6</sub> галоалкил, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>2-9</sub>

гетероцикл, C<sub>6-10</sub> арил или -NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>;

каждый из R<sup>17</sup> и R<sup>18</sup> независимо является H, дейтерий, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> аминоалкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>1-6</sub> галоалкил, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>2-9</sub> гетероцикл или C<sub>6-10</sub> арил; или R<sup>17</sup> и R<sup>18</sup>, вместе с атомом N, к которому они крепятся, независимо и опционально формируют C<sub>2-9</sub> гетероцикл или C<sub>1-9</sub> гетероарил;

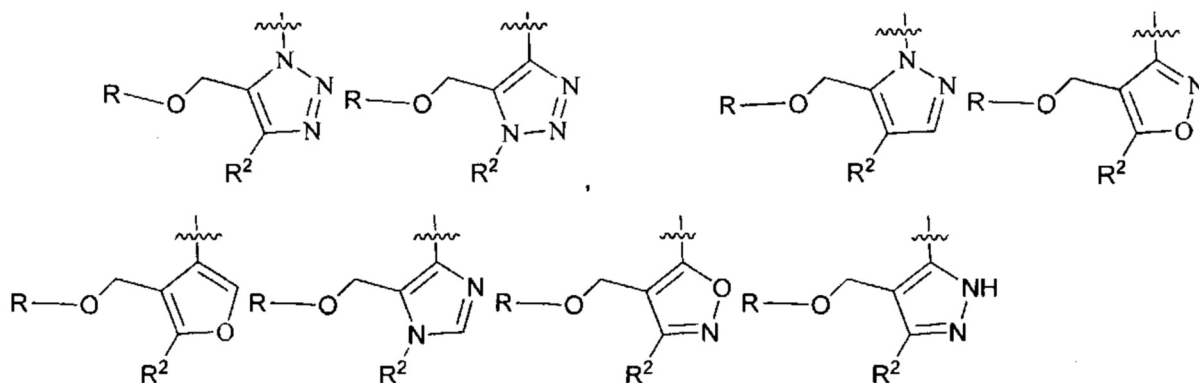
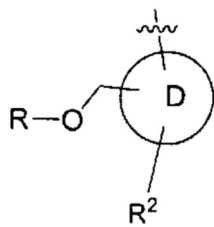
где каждый упомянутый гидрокси, amino, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-4</sub> гидроксиалкил, C<sub>1-6</sub> аминоалкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>1-6</sub> галоалкил, C<sub>1-6</sub> алкиламино, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>3-6</sub> циклоалкокси, C<sub>1-6</sub> галоалкокси, галогензамещенный C<sub>6-10</sub> арил, C<sub>6-10</sub> арил- C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>2-9</sub> гетероцикл, C<sub>6-10</sub> арил или C<sub>1-9</sub> гетероарил из R<sup>8</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup> и R<sup>18</sup> независимо и опционально замещен одним или несколькими R<sup>9</sup>;

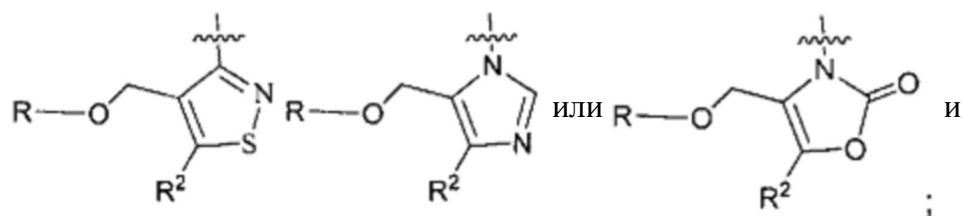
каждый из R<sup>9</sup> и R<sup>19</sup> как определяется в настоящем документе.

В некоторых воплощениях, каждый R<sup>9</sup> независимо является H, дейтерий, F, Cl, Br, I, циано, оксо (=O), гидрокси, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> алкиламино, amino, C<sub>6-10</sub> арил, C<sub>2-9</sub> гетероцикл, C<sub>1-9</sub> гетероарил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>1-6</sub> алкокси или C<sub>1-6</sub> галоалкил.

В некоторых воплощениях, каждый R<sup>19</sup> независимо является H, дейтерий, F, Cl, Br, I, циано, оксо (=O), гидрокси, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> алкиламино, amino, C<sub>6-10</sub> арил, C<sub>2-9</sub> гетероцикл, C<sub>1-9</sub> гетероарил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>1-6</sub> алкокси или C<sub>1-6</sub> галоалкил.

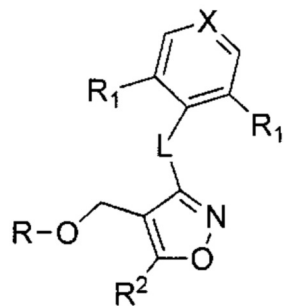
В некоторых воплощениях,





где R и R<sup>2</sup> как определяются в настоящем документе.

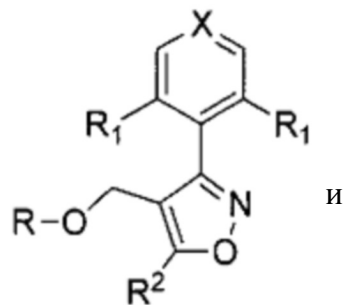
В некоторых воплощениях, представленных в настоящем документе, соединение, имеющее Формулу (III), или его стереоизомер, геометрический изомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват, метаболит, фармацевтически приемлемую соль или пролекарство,



(III); и

где каждый R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R, L и X как определяется в настоящем документе.

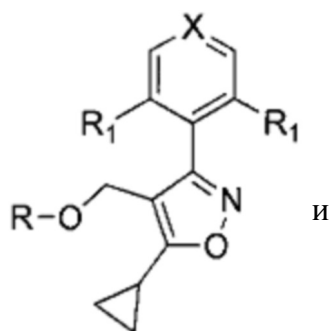
В некоторых воплощениях, представленных в настоящем документе, соединение, имеющее Формулу (II) или его стереоизомер, геометрический изомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват, метаболит, фармацевтически приемлемую соль или пролекарство,



(II);

где каждый R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R и X как определяется в настоящем документе.

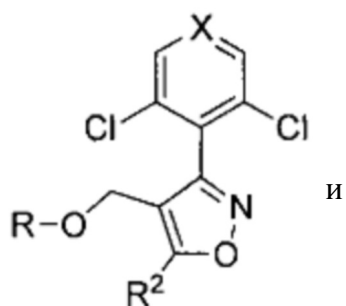
В некоторых воплощениях, представленных в настоящем документе, соединение, имеющее Формулу (IIIa), или его стереоизомер, геометрический изомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват, метаболит, фармацевтически приемлемую соль или пролекарство,



10 (IIIa);

где каждый  $R^1$ , R и X как определяется в настоящем документе.

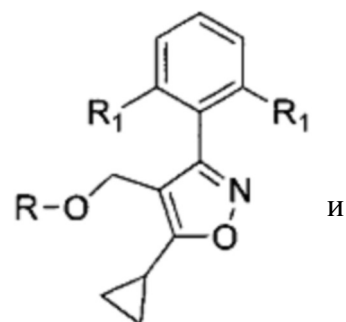
В некоторых воплощениях, представленных в настоящем документе, соединение, имеющее Формулу (IIIb), или его стереоизомер, геометрический изомер, таутомер, N-  
15 оксид, гидрат, сольват, метаболит, фармацевтически приемлемую соль или пролекарство,



25 (IIIb);

где  $R^2$ , R и X как определяется в настоящем документе.

В некоторых воплощениях, представленных в настоящем документе, соединение, имеющее Формулу (IIIc), или его стереоизомер, геометрический изомер, таутомер, N-  
30 оксид, гидрат, сольват, метаболит, фармацевтически приемлемую соль или пролекарство,

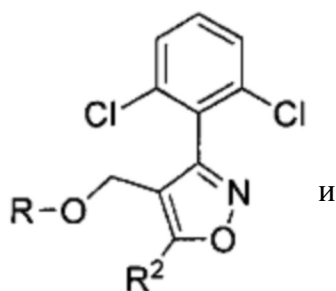


40 (IIIc);

где каждый  $R^1$  и R как определяется в настоящем документе.

В некоторых воплощениях, представленных в настоящем документе, соединение, имеющее Формулу (IIIId), или его стереоизомер, геометрический изомер, таутомер, N-  
45 оксид, гидрат, сольват, метаболит, фармацевтически приемлемую соль или пролекарство,

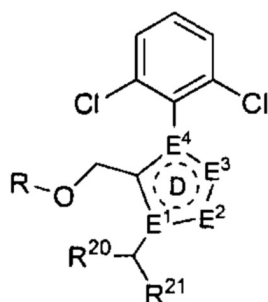




10 (IIIId);

где R<sup>2</sup> и R как определяется в настоящем документе.

В некоторых воплощениях, представленных в настоящем документе, соединение, имеющее Формулу (IV), или его стереоизомер, геометрический изомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват, метаболит, фармацевтически приемлемую соль или пролекарство,



(IV),

25 где

кольцо D является пятичленным гетероароматическим кольцом;

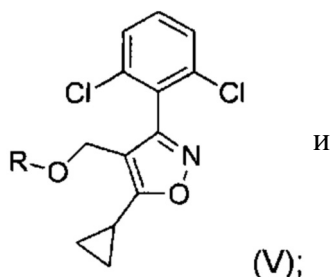
E¹ и E⁴ каждый независимо являются C или N;

E² и E³ каждый независимо являются C, CH, N, NH, O или S; и

30 R²⁰ и R²¹ каждый независимо является H, C1-2 алкил, C1-2 галоалкил; или R²⁰ и R²¹, вместе с атомом C, к которому они крепятся, независимо и опционально формируют C<sub>3-6</sub> циклоалкил; и

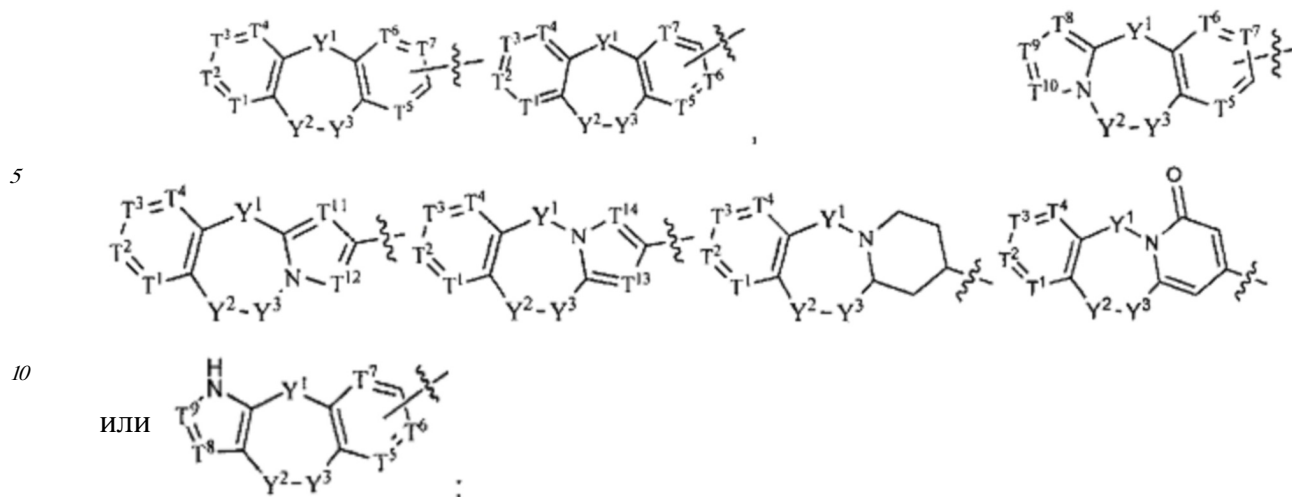
R как определяется в настоящем документе.

35 В некоторых воплощениях, представленных в настоящем документе, соединение, имеющее Формулу (V), или его стереоизомер, геометрический изомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват, метаболит, фармацевтически приемлемую соль или пролекарство,



R как определяется в настоящем документе.

В некоторых воплощениях R является:



где каждая фракция, представленная R, независимо и опционально замещается одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью R<sup>8</sup>;

каждый из T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup>, T<sup>3</sup>, T<sup>4</sup>, T<sup>5</sup>, T<sup>6</sup>, T<sup>7</sup>, T<sup>8</sup>, T<sup>9</sup>, T<sup>10</sup>, T<sup>11</sup>, T<sup>12</sup>, T<sup>13</sup> и T<sup>14</sup> независимо является CH<sup>⊕</sup><sub>N-O<sup>⊖</sup></sub> или N;

Y<sup>1</sup> является связью, -O-, -S(=O)<sub>t</sub>-, -NR<sup>5</sup>-, -NR<sup>5</sup>-C(=O)-, -C(=O)-NR<sup>5</sup>-, -S(=O)<sub>t</sub>-NR<sup>5</sup>-, -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>t</sub>-, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>y</sub>- или -C(=O)-;

каждый из Y<sup>2</sup> и Y<sup>3</sup> независимо является связью, -O-, -S(=O)<sub>t</sub>-, -NR<sup>5</sup>-, -CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>y</sub>- или -C(=O)- или Y<sup>2</sup> связан с Y<sup>3</sup> для формирования -CR<sup>6</sup>=CR<sup>7</sup>-;

где CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> в -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>y</sub>- независимо и опционально замещается -O-, -S(=O)<sub>t</sub>- или -NR<sup>5</sup>-;

y является 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R<sup>5</sup> независимо является H, дейтерий, алкил, аминоалкил, галоалкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, галогензамещенный арил или арилалкил;

каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо является H, дейтерий, F, Cl, Br, I, циано, гидроксигидроксиалкил, алкил, алкиламино, аминоалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, галоалкил, арил, галогензамещенный арил или арилалкил; или R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup>, вместе с атомом C, к которому они крепятся, независимо и опционально формируют циклоалкил или гетероцикл; и

R<sup>8</sup> и t как определяется в настоящем документе.

В других воплощениях, каждый R<sup>5</sup> независимо является H, дейтерий, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> аминоалкил, C<sub>1-6</sub> галоалкил, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>2-9</sub> гетероцикл, C<sub>6-10</sub> арил, галогензамещенный C<sub>6-10</sub> арил или C<sub>6-10</sub> арил- C<sub>1-6</sub>-алкил; и

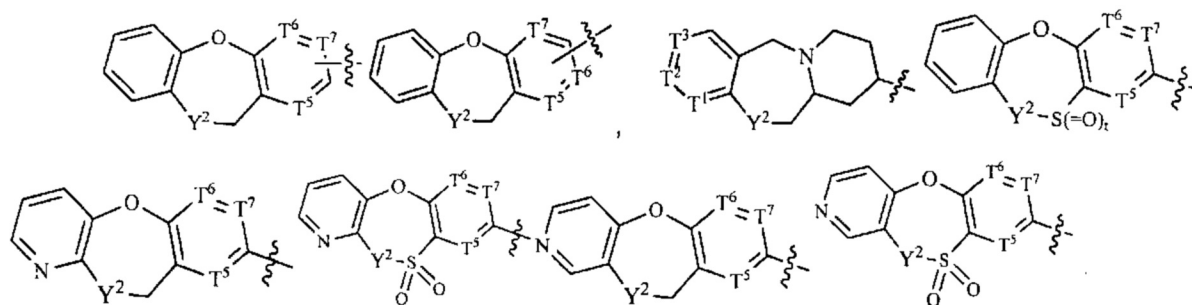
каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо является H, дейтерий, F, Cl, Br, I, циано, гидроксигидроксиалкил, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> алкиламино, C<sub>1-6</sub> аминоалкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>1-6</sub> галоалкил, C<sub>6-10</sub> арил, галогензамещенный C<sub>6-10</sub> арил или C<sub>6-10</sub> арил- C<sub>1-6</sub>-алкил; или R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup>, вместе с атомом C, к которому они крепятся, независимо и опционально формируют C<sub>3-6</sub> циклоалкил или C<sub>2-9</sub> гетероцикл.

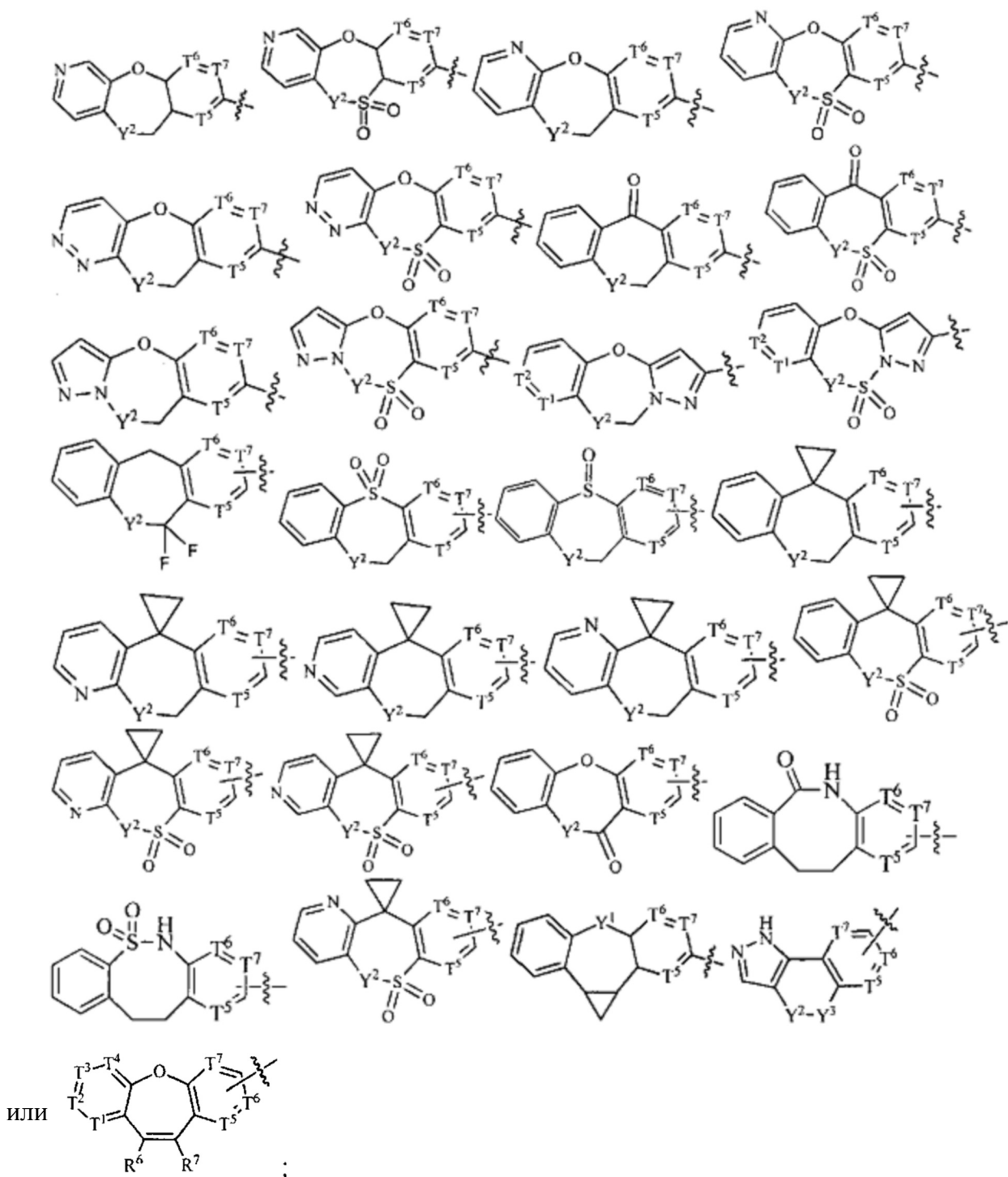
Во все еще других воплощениях,

каждый  $R^5$  независимо является H, дейтерий,  $C_{1-3}$  алкил,  $C_{1-3}$  aminoалкил,  $C_{1-3}$  галоалкил,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{2-6}$  гетероцикл, фенил или бензил; и

каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо является H, дейтерий, F, Cl, Br, I, циано, гидроксигруппа,  $C_{1-3}$  алкил,  $C_{1-4}$  гидроксигруппа,  $C_{1-3}$  алкиламино,  $C_{1-3}$  aminoалкил,  $C_{2-4}$  алкенил,  $C_{2-4}$  алкинил,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{1-3}$  галоалкил, фенил или бензил; или  $R^6$  и  $R^7$ , вместе с атомом C, к которому они крепятся, независимо и опционально формируют  $C_{3-6}$  циклоалкил или  $C_{2-6}$  гетероцикл.

В некоторых воплощениях R является:





5

10

15

20

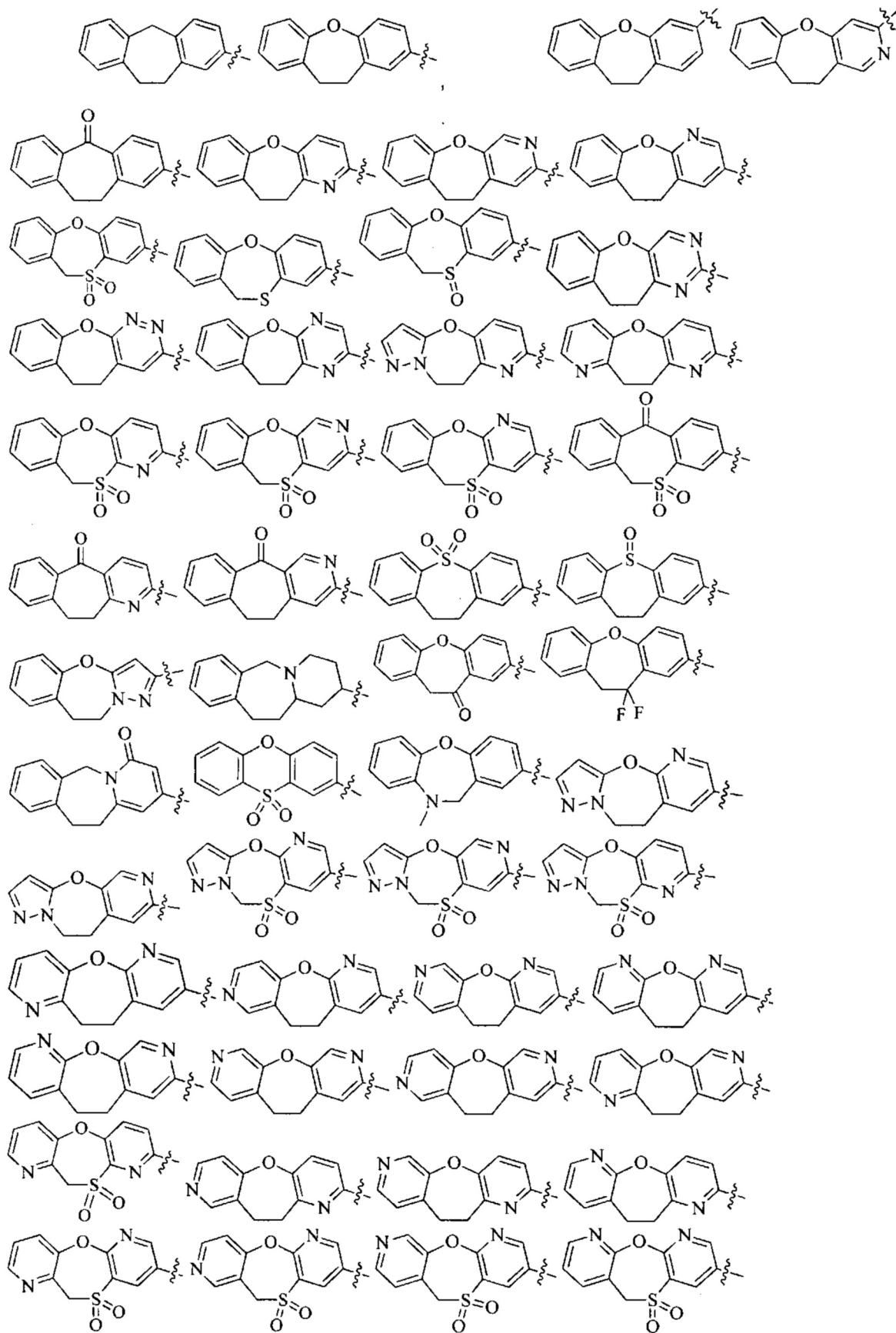
25

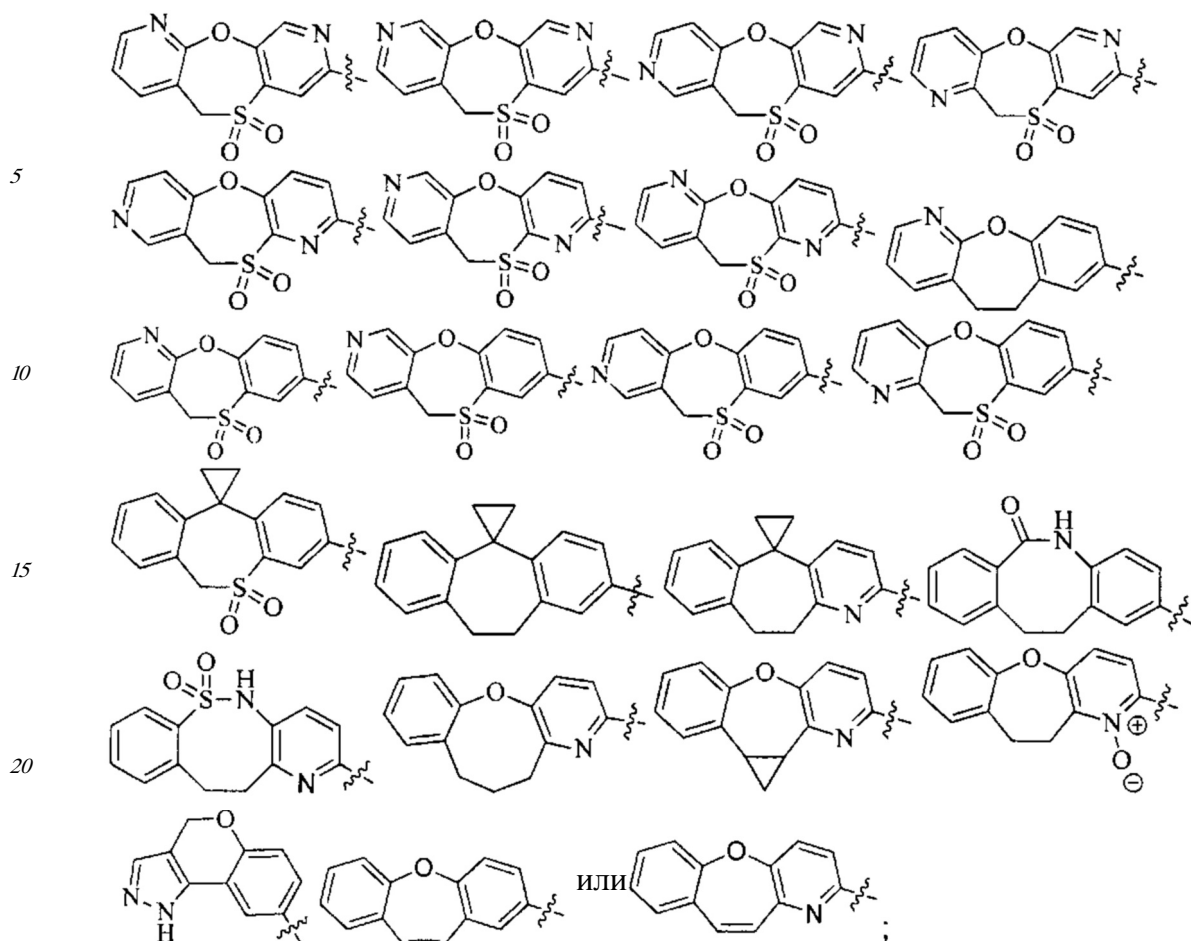
30

35

40

45





где каждая фракция, представленная R, независимо и опционально замещается одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью R<sup>8</sup>; и

R<sup>8</sup> как определяется в настоящем документе.

В некоторых воплощениях, каждый R<sup>8</sup> независимо является H, дейтерий, F, Cl, Br, I, гидрокси, нитро, amino, C<sub>1-3</sub> aminoалкил, C<sub>1-3</sub> алкиламино, C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>1-4</sub> гидроксиалкил, C<sub>1-3</sub> алкокси, C<sub>1-3</sub> галоалкил, C<sub>1-3</sub> галоалкокси, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>3-6</sub> циклоалкилокси, C<sub>2-4</sub> алкенил, C<sub>2-4</sub> алкинил, C<sub>6-10</sub> арил, галогензамещенный C<sub>6-10</sub> арил, C<sub>6-10</sub> арил- C<sub>1-4</sub>-алкил, оксо (=O), -C(=O) OR<sup>15</sup>, -S(=O) TR<sup>16</sup>, -C(=O) NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -C(=O) N (R<sup>17</sup>) S(=O) 2R<sup>16</sup>, -C(=O) NH-C<sub>1-4</sub> алкилен-S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>15</sup>, -C(=O) NH- C<sub>1-4</sub> алкилен-C(=O) OR<sup>15</sup>, циано, триазилил или тетразолил; или два R<sup>8</sup>, вместе с тем же атомом C, к которому они крепятся, независимо и опционально формируют C<sub>3-6</sub> циклоалкил или C<sub>2-9</sub> гетероцикл; или два R<sup>8</sup>, вместе со смежными атомами C, к которым они крепятся, независимо и опционально формируют C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>2-9</sub> гетероцикл, C<sub>6-10</sub> арил или C<sub>1-9</sub> гетероарил; где каждый R<sup>8</sup> опционально и независимо замещен одним или несколькими R<sup>19</sup>;

каждый R<sup>15</sup> является H, дейтерий, C<sub>1-4</sub> алкил, C<sub>1-4</sub> aminoалкил, C<sub>2-4</sub> алкенил, C<sub>2-4</sub> алкинил, C<sub>1-4</sub> галоалкил, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>1-6</sub> гетероцикл или C<sub>6-10</sub> арил;

каждый R<sup>16</sup> является H, дейтерий, гидрокси, amino, C<sub>1-4</sub> алкил, C<sub>1-4</sub> aminoалкил, C<sub>2-4</sub>

алкенил, C<sub>2-4</sub> алкинил, C<sub>1-4</sub> галоалкил, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>2-6</sub> гетероциклил, C<sub>6-10</sub> арил или -NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>;

каждый из R<sup>17</sup> и R<sup>18</sup> независимо является H, дейтерий, C<sub>1-4</sub> алкил, C<sub>1-4</sub> аминокалкил, C<sub>2-4</sub> алкенил, C<sub>2-4</sub> алкинил, C<sub>1-3</sub> галоалкил, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>2-6</sub> гетероциклил или C<sub>6-10</sub> арил; и

где каждый из упомянутых R<sup>19</sup> и t как определяется в настоящем документе.  
В некоторых воплощениях,

каждый R<sup>1</sup> независимо является H, дейтерий, F, Cl, Br, I, гидроксиль, амино, нитро, циано, метил, этил, n-пропил, изопропил, t-бутил, диметиламино, дифторметил, трифторметил, терт-бутилокси, дифторметилокси, трифторметилокси, циклопропил, оксиранил, фенил, нафтил, оксазолил, пиазолил или тиазолил; и

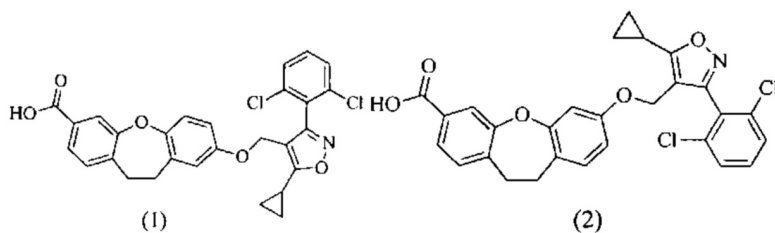
R<sup>2</sup> независимо является H, дейтерий, F, Cl, Br, I, гидроксиль, амино, нитро, циано, метил, этил, n-пропил, изопропил, t-бутил, диметиламино, дифторметил, трифторметил, терт-бутилокси, дифторметилокси, трифторметилокси, метоксиметил, изопропоксиметил, терт-бутоксиметил, циклопропил, циклобутил, оксиранил или пирролидинил.

В некоторых воплощениях,

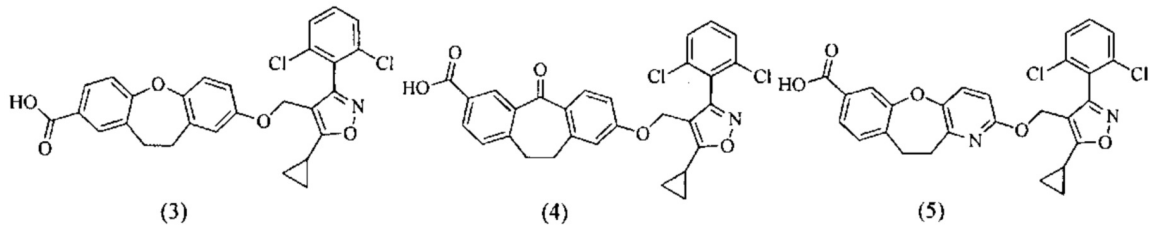
R<sup>8</sup> является H, дейтерий, F, Cl, Br, I, гидроксиль, нитро, амино, оксо (=O), C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>1-3</sub> галоалкил, -COOH, -C(=O) O- C<sub>1-4</sub> алкил, -C(=O) NHS (=O) 2- C<sub>1-4</sub> алкил, -C(=O) NHS (=O) 2-фенил, -C(=O) NH- C<sub>1-4</sub> алкилен (=O) 2OH, -C(=O) NH- C<sub>1-4</sub> алкилен-C(=O) OH, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>OH, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-2</sub> алкил, -C(=O) NH<sub>2</sub>, -C(=O) N (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, циано, тиазолил или тетразолил.

В некоторых воплощениях, представленных в настоящем документе, соединение, имеющее одну из следующих структур, или его стереоизомер, геометрический изомер, таутомер, N-оксид, сольват, гидрат, метаболит, сложный эфир, фармацевтически приемлемую соль или пролекарство, без ограничений:

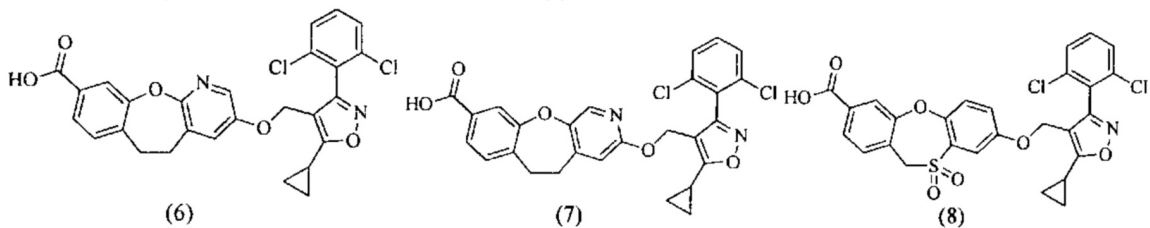
5



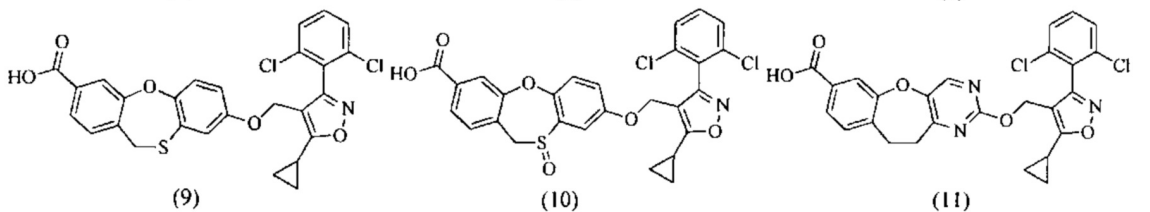
10



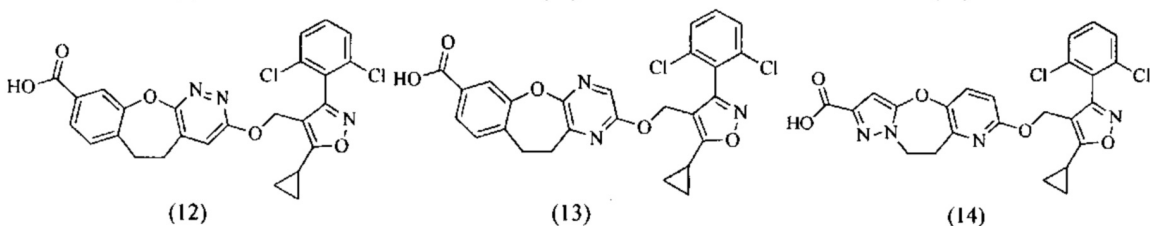
15



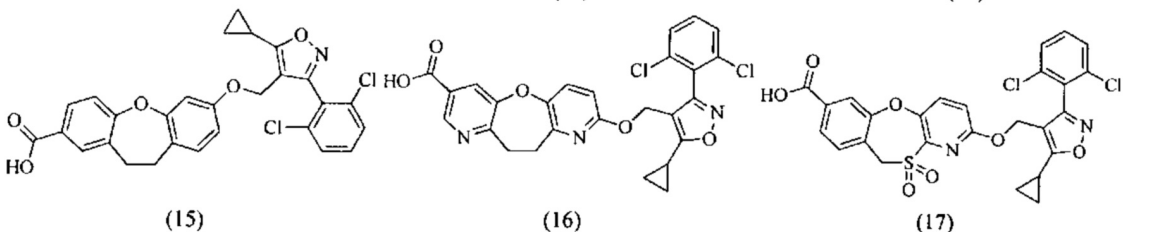
20



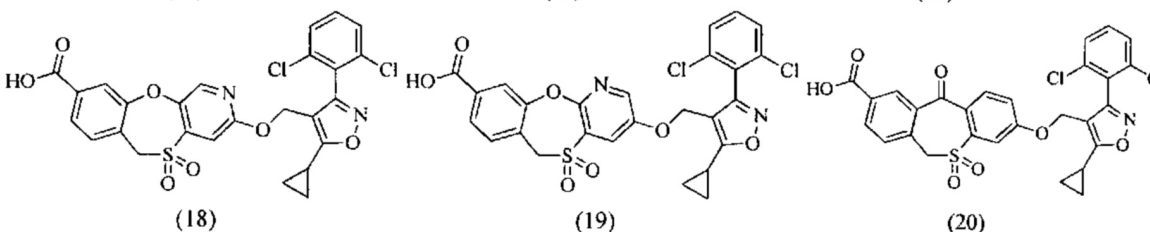
25



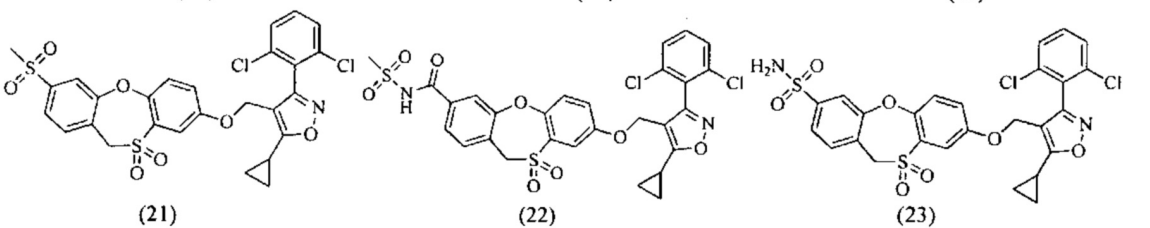
30



35

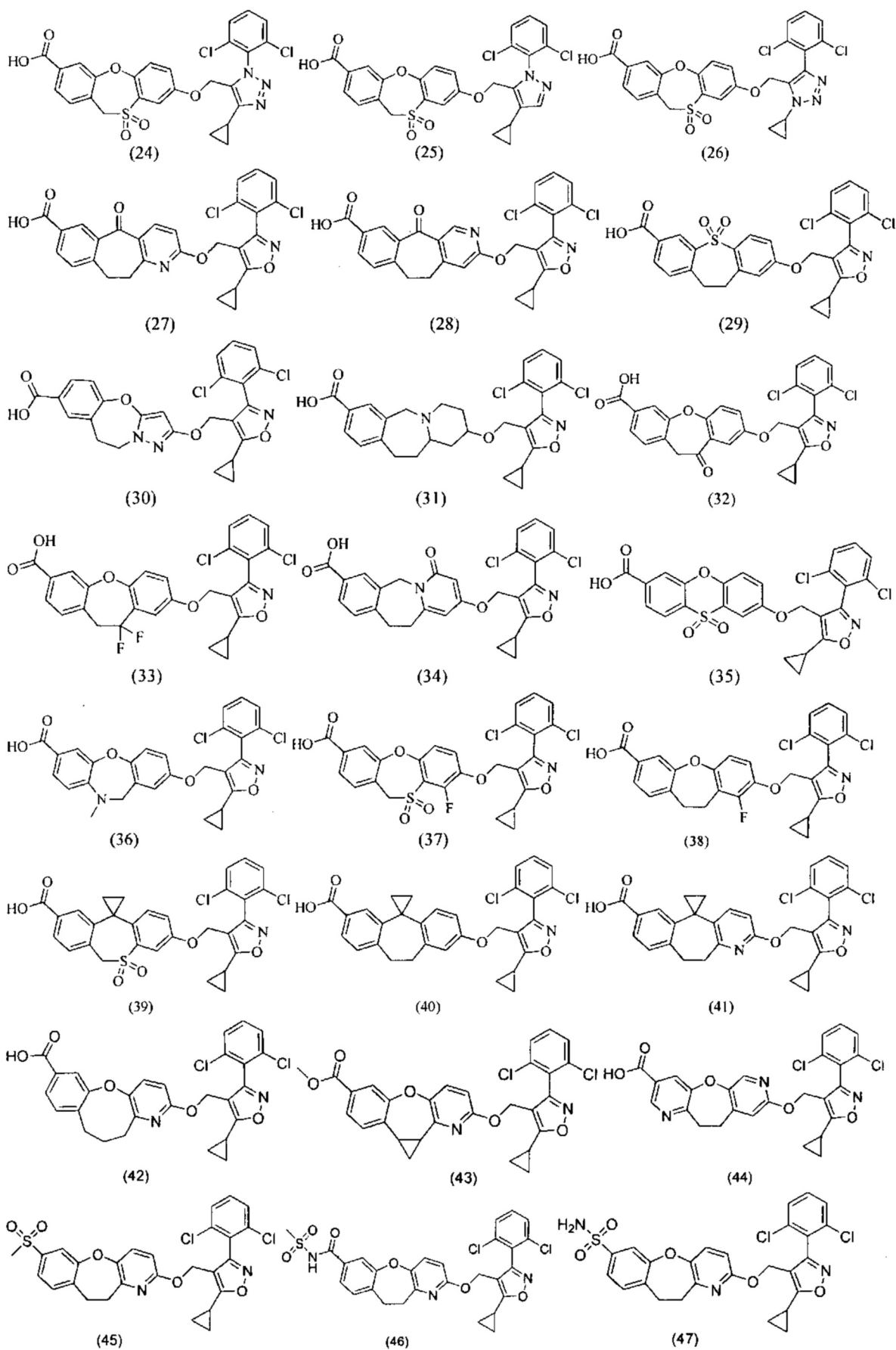


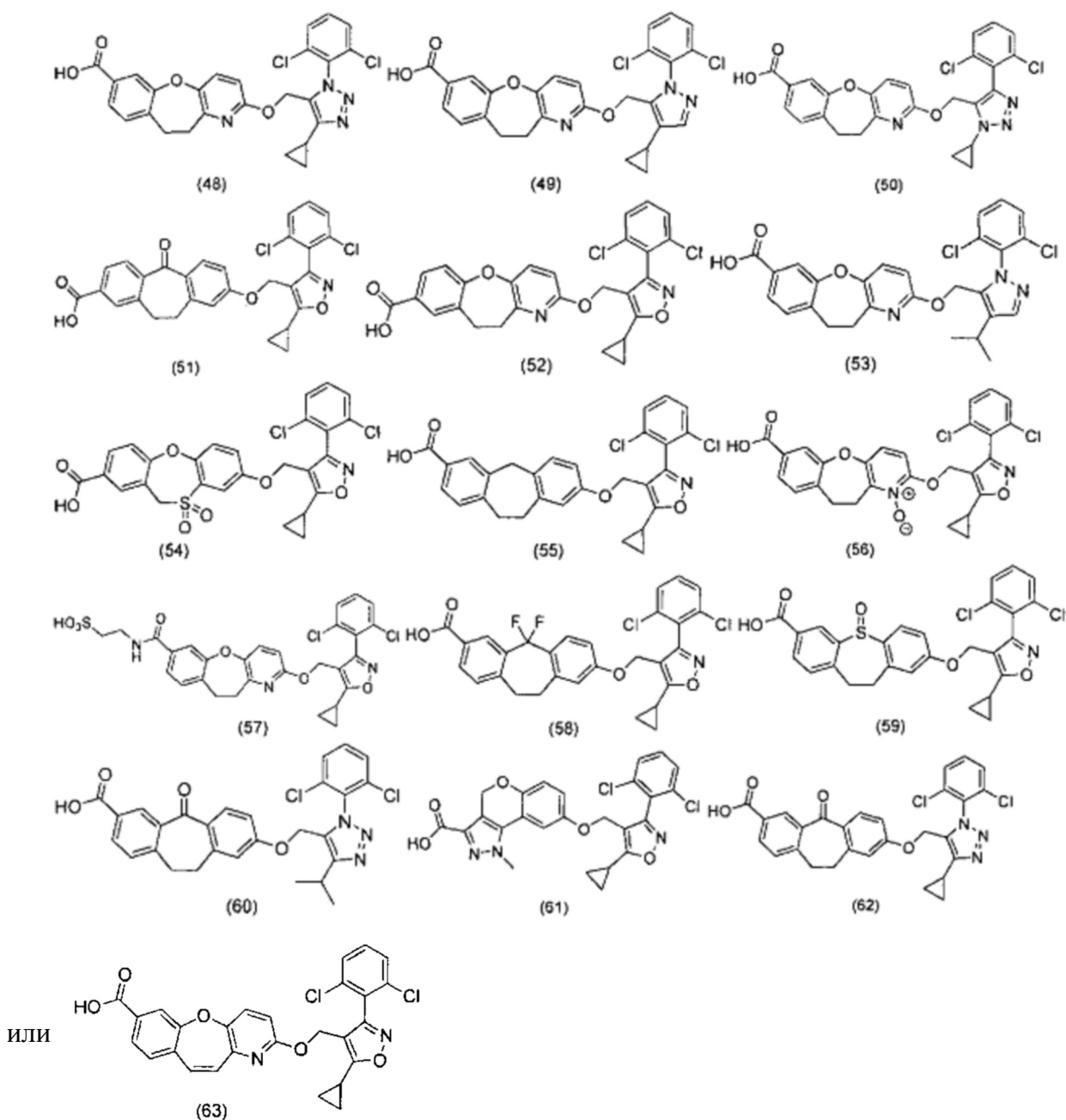
40



45







35 В одном аспекте, в настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, включающая соединение Формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IV) или (V), раскрытое в настоящем документе, или стереоизомер, геометрический изомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват, метаболит, фармацевтически приемлемая соль или пролекарство, и фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель, разбавитель, адъювант, среда или их комбинация.

40 В одном аспекте в настоящем документе представлено применение соединения Формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IV) или (V), раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтической композиции при изготовлении лекарственного препарата для применения в профилактике, лечении, контроле или уменьшении заболевания, опосредованного FXR.

45 В некоторых воплощениях заболевание, опосредованное FXR, является сердечно-сосудистым и цереброваскулярным заболеванием, заболеванием, связанным с дислипидемией, ожирением, метаболическим синдромом, гиперпролиферативным заболеванием, фиброзом, воспалительным заболеванием или гепатобилиарным

заболеванием.

В некоторых воплощениях сердечно-сосудистая и цереброваскулярное заболевание включает атеросклероз, острый инфаркт миокарда, вено-окклюзионное заболевание, портальную гипертензию, легочную гипертензию, сердечную недостаточность, окклюзионное заболевание периферических артерий (PAOD), сексуальную дисфункцию, инсульт или тромбоз.

В некоторых воплощениях ожирение и метаболический синдром включают резистентность к инсулину, гипергликемию, гиперинсулинемию, повышенный уровень жирных кислот или глицерина в крови, гиперлипидемию, ожирение, гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию, синдром X, осложнения на фоне диабета, атеросклероз, гипертонию, острую анемию, нейтропению, дислипидемию, диабет типа II, диабетическую нефропатию, диабетическую невропатию, диабетическую ретинопатию или объединенные расстройства на фоне диабета и аномально высокий ИМТ.

В некоторых воплощениях гиперпролиферативное заболевание включает гепатоцеллюлярную карциному, аденоматозный полипоз, рак толстого кишечника, рак молочной железы, мембранный рак, рак пищевода Барретта и другие формы заболевания желудочно-кишечного тракта или опухоли печени.

В некоторых воплощениях фиброз, воспалительное заболевание и гепатобилиарное заболевание включают неалкогольное жировую болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), холестаз, фиброз печени, первичный желчный цирроз печени (PBC), первичный склерозирующий холангит (PSC), прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (PFIC), муковисцедоз, медикаментозное повреждение желчного протока, цирроз печени, гепатит В, сальную болезнь, алкогольный цирроз печени, непроходимость желчных путей, холелитиаз, колит, желтуху у новорожденных, профилактику заболеваний рибофлавином или чрезмерное развитие интестинальной микрофлоры.

В одном аспекте в настоящем документе представлен способ профилактики, лечения, контроля или уменьшения фиброзной заболевания ткани или органа, опосредованного FXR, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

В одном аспекте в настоящем документе представлен способ профилактики, лечения, контроля или уменьшения заболевания, опосредованного FXR, включая введение пациенту фармацевтически приемлемой эффективной дозировки соединения настоящего изобретения.

В другом аспекте, представленном в настоящем документе, использование фармацевтической композиции соединения Формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III<sub>d</sub>), (IV) или (V), раскрытого в настоящем документе, при изготовлении лекарственного препарата для применения в профилактике, лечении, контроле или уменьшении заболевания, опосредованного FXR, у пациента.

В другом аспекте, представленном в настоящем документе, использование соединения Формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III<sub>d</sub>), (IV) или (V), раскрытого в настоящем документе или его фармацевтической композиции в профилактике или лечении заболевания, опосредованного FXR, у человека или животного, включающее введение фармацевтически приемлемого терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции человеку или животному.

В другом аспекте, представленном в настоящем документе, способ подготовки, отделения или очищения соединения Формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (III<sub>d</sub>), (IV) или (V).

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, ПРЕПАРАТЫ, ВВЕДЕНИЕ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОЕДИНЕНИЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПОЗИЦИЙ

В другом аспекте, характеристики фармацевтических композиций настоящего изобретения включают соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIIId), (IV) или (V) соединения, перечисленные в настоящем изобретении, или соединениях воплощений 1-35, и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или среду. Количество соединения в композиции настоящего изобретения является эффективным и обнаружимым для лечения или уменьшения заболевания, опосредованной FXR, у пациентов.

Очевидно, что соединения, раскрытые в настоящем документе, могут существовать в свободной форме, или при необходимости, как их фармацевтически приемлемые производные. Некоторые неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых производных включают фармацевтически приемлемые пролекарства, соли, сложные эфиры, соли таких сложных эфиров, или любые другие аддукты или производные, которые после введения пациенту способны поставить, прямо или косвенно, соединение, как иначе описано в настоящем документе, или его метаболит или остаток.

Как описано выше, фармацевтически приемлемые композиции, раскрытые в настоящем документе, далее включают фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или среду, как используется в настоящем документе, включая любые растворители, разжижители, или другие жидкие носители, средства для дисперсии или суспензии, поверхностно-активные вещества, изотонические вещества, сгущающие или эмульгирующие вещества, консерванты, твердые связующие материалы, смазки и т.п., в зависимости от конкретной желаемой формы дозирования. Как описано в следующих ссылках: Remington: Наука и практика фармации, 21-ое издание, 2005, редактор D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Филадельфия и Энциклопедия фармацевтической технологии, редакторы J. Swarbrick и J.C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Нью-Йорк, оба из которых включены в настоящий документ посредством ссылок в полном объеме и которые раскрывают различные среды, используемые при составлении фармацевтически приемлемых композиций и известные способы для их подготовки. Кроме того, что любая обычная среда, несовместима с соединениями, раскрытыми в настоящем документе, например, путем оказывания любого нежелательного биологического влияния или иначе взаимодействуя вредным способом с любыми другими компонентами фармацевтически приемлемой композиции, использование рассматривается в рамках этого изобретения.

Соединение настоящего изобретения может быть объединено как активный ингредиент в однородной смеси с фармацевтической средой согласно обычным фармацевтическим способам составления. Среда может иметь большое разнообразие форм в зависимости от формы препарата, удобной для введения, например, пероральной или парентеральной (включая внутривенную). При подготовке композиций для пероральной лекарственной формы, любая из обычных фармацевтических сред может использоваться, например, вода, глицоль, масла, спирты, ароматические добавки, коррозирующие агенты, красители и т.п. в случае пероральных жидких препаратов, таких как, например, суспензии, эликсиры и растворы; или такие носители, как крахмалы, сахар, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, смазки, связывающие вещества, разрыхлители и т.п. в случае пероральных твердых препаратов, таких как, например, порошки, твердые капсулы и мягкие капсулы и таблетки, причем твердые пероральные препараты предпочтительней жидких препаратов.

Благодаря простоте введения, таблетки и капсулы представляют самую выгодную

пероральную лекарственную форму, причем очевидно использование твердых фармацевтических носителей. При желании таблетки могут быть покрыты стандартными водными или неводными способами. Такие композиции и препараты должны содержать, по крайней мере, 0,1 процента активного соединения. Процент активного соединения в этих композициях может, конечно, варьироваться, и может составлять приблизительно от 2 процентов до приблизительно 60 процентам веса единицы. Количество активного соединения в таких терапевтически полезных композициях определяется так, чтобы получить эффективную дозу. Активные соединения могут также вводиться внутриносовым образом как, например, жидкие капли или аэрозоли.

Таблетки, пилюли, капсулы и т.п. могут также содержать связующие вещества (например, трагант, акация, кукурузный крахмал или желатин); наполнители (такие как фосфат дикальция); разрыхлители (например, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота); смазки (например, стеарат магния); и подслащивающие вещества (например, сахароза, лактоза или сахарин). Когда единица лекарственной формы является капсулой, она может содержать, в дополнение к материалам вышеупомянутого типа, жидкий носитель (например, жирное масло).

Различные другие материалы могут присутствовать в виде покрытий или изменять физическую форму единицы дозировки. Например, таблетки могут быть покрыты шеллаком, сахаром, или обоими веществами. Сироп или эликсир могут содержать, в дополнение к активному ингредиенту, сахарозу в качестве подслащивающего вещества, метил или пропилпарабен в качестве консервантов, краситель и ароматизатор (например, аромат вишни или апельсина).

Офтальмологические составы, глазные мази, порошки, растворы и т.п., также рассматриваются в рамках настоящего изобретения.

Соединения настоящего изобретения можно вводить парентеральным образом. Растворы или суспензии активных соединений могут быть подготовлены соответственно путем смешивания с ПАВ (например, гидроксил-пропилцеллюлозой) в воде. Дисперсии могут также быть подготовлены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях в маслах. При обычных условиях хранения и использования, такие препараты содержат консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Фармацевтические формы, подходящие для инъекционного использования, включают стерильные водные растворы или дисперсию и стерильные порошки для препарата для немедленного введения. Во всех случаях форма должна быть стерильной и должна быть жидкой, чтобы обеспечить легкое введение через шприц. Форма должна быть стабильной при условиях изготовления и хранения, и должна быть ограждена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носитель может быть растворителем или средой дисперсии, содержащей, например, воду, диметилол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), их подходящие смеси и растительные масла.

Любой подходящий путь введения может использоваться для введения млекопитающему, в частности, человеку, эффективную дозу соединения настоящего изобретения. Например, может использоваться пероральный, ректальный, местный, парентеральный, глазной, легочный, носовой и т.п. Лекарственные формы включают таблетки, пилюли, дисперсии, суспензии, растворы, капсулы, кремы, мази, аэрозоли и т.п. Предпочтительным путем введения соединений настоящего изобретения является пероральный.

Терапевтически эффективная дозировка соединения, фармацевтической композиции, или их комбинации зависит от вида субъекта, массы тела, возраста и конкретного

состояния, расстройства или заболевания, или ее степени тяжести. Врач, клиницист или ветеринар средней квалификации могут легко определить эффективное количество каждого из активных ингредиентов, необходимых для профилактики, лечения или контроля прогрессирования расстройства или заболевания.

5 При лечении или профилактики состояний, опосредованных FXR, для которых показаны соединения настоящего изобретения, обычно получены удовлетворительные результаты, если соединения настоящего изобретения вводятся в суточной дозировке приблизительно от 0,1 миллиграммов приблизительно до 100 миллиграммов на килограмм массы тела животных, предпочтительно в виде однократной суточной  
10 дозировке или в разделенных дозах два - шесть раз в день, или в виде состава с замедленным высвобождением. Для самых крупных млекопитающих общая суточная доза приблизительно от 1,0 миллиграммов приблизительно до 1000 миллиграммов, предпочтительно приблизительно от 1,0 миллиграммов приблизительно до 50 миллиграммов. В случае 70-килограммового человека общая ежедневная доза обычно  
15 будет приблизительно от 7,0 миллиграммов приблизительно до 350 миллиграммов. Этот режим дозировки может быть скорректирована для достижения оптимального терапевтического эффекта.

Настоящее изобретение касается соединений, композиций или их фармацевтически приемлемой соли или гидрата для эффективного применения в профилактике, лечении,  
20 контроле или уменьшении опосредованного FXR, особенно эффективных при лечении неалкогольной жировой заболевания печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), ожирения, гипертриглицеридемии, атеросклероза, хронического внутрипеченочного холестаза, первичного желчного цирроза печени (PBC), первичного склерозирующего холангита (PSC), прогрессирующего семейного внутрипеченочного  
25 холестаза (PFIC), медикаментозного повреждения желчного протока, камней в желчном пузыре, цирроза печени, гепатита В, себореи, алкогольного цирроза печени, муковисцедоза, непроходимости желчных путей, желчнокаменной заболевания, фиброза печени, дислипидемии, атеросклероза, диабета типа II, диабетической нефропатии, диабетической невропатии, диабетической ретинопатии, окклюзионной заболевания  
30 периферических артерий (PAOD), колита, желтухой у новорожденных, профилактики заболевания рибофлавинов, вено-окклюзионной заболевания, портальной гипертензии, метаболического синдрома, острого инфаркта миокарда, острого инсульта, тромбоза, гиперхолестеринемии, чрезмерного развития интестинальной микрофлоры, эректильной дисфункции, желудочно-кишечной опухоли и опухоли печени.

### 35 ОБЩИЕ ПРОЦЕДУРЫ СИНТЕЗА

Как правило, соединения, раскрытые в настоящем документе, могут быть подготовлены способами, описанными в настоящем документе, где заместители  
определяются для Формулы (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IV) или (V) выше, если не указано иначе. Следующие неограничивающие схемы и примеры представлены для  
40 дальнейшего иллюстрирования изобретения.

Для специалистов в области очевидно, что описанные химические реакции могут быть легко адаптированы для подготовки многих других соединений, раскрытых в настоящем документе, и альтернативные способы для подготовки соединений,  
раскрытых в настоящем документе, которые входят в объем, раскрытый в настоящем  
45 документе. Например, синтез неиллюстрируемых соединений согласно изобретению может быть успешно выполнен модификациями, очевидными для специалистов в области, например, путем соответствующей защиты вмешивающихся групп, путем использования других подходящих реактивов, известных в области, кроме описанных,

и/или путем создания обычных модификаций условий реакции. Также известные условия реакции или реакция, раскрытая в настоящем изобретении, очевидно применимы для подготовки других соединений, раскрытых в настоящем документе.

В примерах, описанных ниже, если не указано иначе, все температуры представлены в градусах Цельсия. Реактивы были приобретены у коммерческих поставщиков, таких как Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company и Alfa Chemical Company, и использовались без дальнейшей очистки, если не указано иначе. Общие растворители были приобретены у коммерческих поставщиков, таких как химическая фабрика Shantou XiLong, химическая фабрика по производству реагентов Guangdong Guanghua Co. Ltd., химическая фабрика по производству реагентов, химическая фабрика Tianjin YuYu Fine Chemical Ltd., химическая фабрика по производству реагентов Qingdao Tenglong Ltd. и химическая фабрика Qingdao Ocean.

Безводный THF, диоксан, толуол и эфир были получены путем дефлегмирования растворителя с натрием. Безводный  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и  $\text{CHCl}_3$  были получены путем переплавления растворителя с  $\text{CaH}_2$ . EtOAc, PE, гексан, DMAC и DMF обрабатывали безводной  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  до использования.

Реакции, представленные ниже, как правило проводились под положительным давлением азота или аргона, или с хлоркальциевой трубкой (если не указано иное), в безводных растворителях, и колбы с реакциями были, как правило, оснащены резиновыми септами для введения субстратов и реактивов через шприц. Стеклопосуда сушилась в духовом шкафу и/или в потоке теплого воздуха. Колоночная хроматография проводилась с использованием колонки с силикагелем. Силикагель (размер пор 300-400) был приобретен с химической фабрики Qingdao Ocean. Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР были регистрировались на спектрометре Bruker на 600 МГц или на 400 МГц с помощью  $\text{CDCl}_3$ , d6-DMSO,  $\text{CD}_3\text{OD}$  или d6-ацетон в качестве растворов (в ppm), и с помощью TMS (0 ppm) или хлороформа (7,25 ppm) в качестве справочного стандарта. Для многократных пиков, используются следующие сокращения: s (синглет), d (дуплет), t (триплет), m (мультиплет), br (расширенный), dd (дуплет дуплетов), q (квартет), dt (дуплет триплетов), tt (триплет триплетов), dddd (дуплет дуплетов дуплетов дуплетов), qd (квартет дуплетов), ddd (дуплет дуплетов дуплетов), td (триплет дуплетов), dq (дуплет квартетов), ddt (дуплет дуплетов триплетов), tdd (триплет дуплетов дуплетов), dtd (дуплет триплетов дуплетов). Постоянные сцепления, при необходимости, регистрировались в Герцах (Гц).

Данные о спектральной массе (МС) с низкой разрешающей способностью были определены спектрометром Agilent 6320 серии LC-MS, оборудованным бинарным насосом G1312A, и G1316A ТСС (колонка использовалась при 30°C). Автодозатор G1329A и детектор ДМД G1315B применялись в анализе, и источник ЭРИ использовался в спектрометре МС-ЖХ.

Данные о спектральной массе (МС) с низкой разрешающей способностью были определены спектрометром Agilent 6120 серии LC-MS, оборудованным четвертичным насосом G1311A, и G1316A ТСС (колонка использовалась при 30°C). Автодозатор G1329A и детектор ДМД G1315D применялись в анализе, и источник ЭРИ использовался в спектрометре МС-ЖХ.

Оба спектрометра МС-ЖХ были оборудованы колонкой SB-C18 Agilent Zorbax, 2.1×30 мм, 5  $\mu\text{m}$ . Объем впрыска определялся концентрацией образца. Скорость потока жидкости составляла 0,6 мл/минута. Пики ВЭЖХ были зарегистрированы длиной волны УФ-ВОС на уровне 210 нм и 254 нм. В качестве подвижной фазы использовалась 0,1%

муравьиная кислота в ацетонитриле (фаза А) и 0,1% муравьиная кислота в сверхчистой воде (фаза В). Условия градиентного элюирования представлены в Таблице 1:

**Таблица 1:** Условия градиента подвижной фазы в анализе масс-спектра с низкой разрешающей способностью

| Время (мин) | А (CH <sub>3</sub> CN; 0,1% HCOOH) | В (H <sub>2</sub> O; 0,1% HCOOH) |
|-------------|------------------------------------|----------------------------------|
| 0 - 3       | 5 - 100                            | 95 - 0                           |
| 3 - 6       | 100                                | 0                                |
| 6 - 6,1     | 100 - 5                            | 0 - 95                           |
| 6,1 - 8     | 5                                  | 95                               |

Чистота соединений была оценена высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) на хроматографе Agilent 1100 с обнаружением УФ на уровне 210 нм и 254 нм (SB-C18 Zorbax, 2.1×30 мм, 4 мкм, 10 мин, скорость потока жидкости 0,6 мл/минуты, 5-95% (0,1% муравьиная кислота в CH<sub>3</sub>CN) в (0,1% муравьиная кислота в H<sub>2</sub>O). Колонка работала при 40°C.

Следующие сокращения используются в настоящей спецификации:

CDCl<sub>3</sub> хлороформ-d

DMF N,N-диметилформамид

DMSO диметилсульфоксид

DMSO-d<sub>6</sub> диметила сульфоксид-d<sub>6</sub>

CD<sub>3</sub>OD метиловый-спирт-d<sub>4</sub>

CH<sub>3</sub>OH, MeOH метанол

THF тетрагидрофуран

DCM, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> дихлорметан

EA, EtOAc этилацетат

PE нефтяной эфир

Pd/C, Pd-C палладий на активированном угле

г грамм

H<sub>2</sub>O вода

Моль моль

Ммоль миллимоль

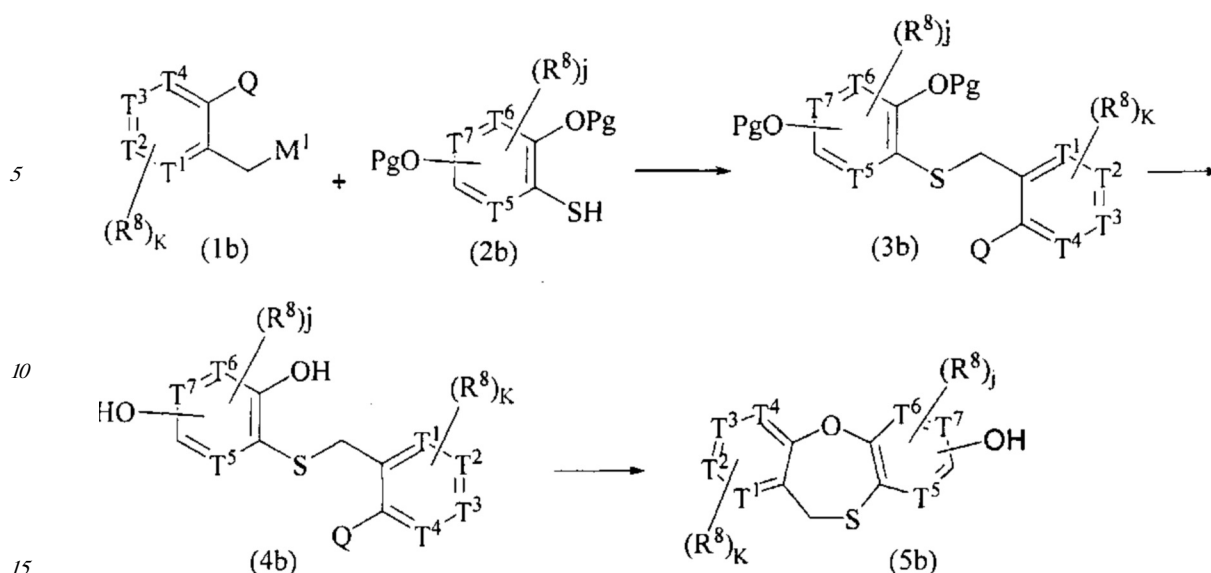
Мл миллилитр

ч час, часы

**ПРОЦЕДУРЫ СИНТЕЗА**

Схема 1





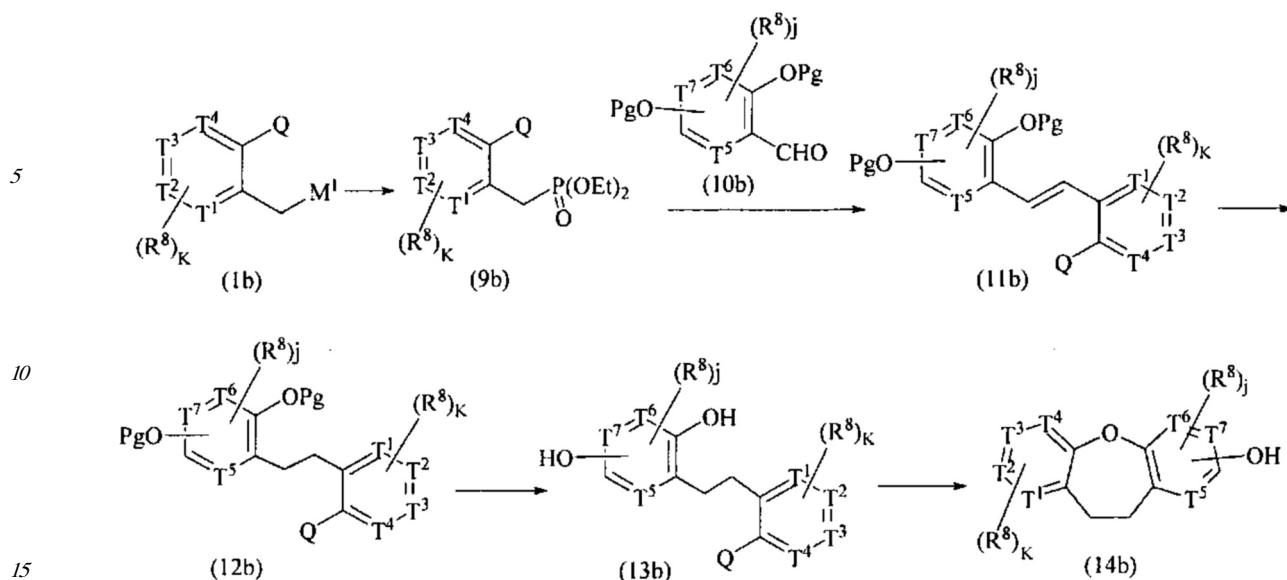
Каждый из  $K$  и  $j$  независимо является 0, 1, 2, 3 или 4;  $Q$  является галогеном;  $M^1$  замещаемая группа;  $Pg$  является блокирующей группой, описанной в настоящем документе;  $R^8$ ,  $T^1$ ,  $T^2$ ,  $T^3$ ,  $T^4$ ,  $T^5$ ,  $T^6$  и  $T^7$  как определяется в настоящем документе.

Реакция замещения соединения (1b) соединением (2b) приводит к получению соединения (3b) в щелочной среде. Замещаемые группы, представленные  $M^1$ , включают, без ограничений, галоген, метансульфонилокси, *p*-метил фенилсульфонилокси и т.п. Основы включают, без ограничений, карбонат калия и т.п. Реакция проводится в инертном растворителе. Растворители включают, без ограничений, *N,N*-диметилформамид и т.п.

Блокирующая группа гидрокси соединения (3b) может быть удалена для получения соединения (4b), и способ удаления блокирующей группы гидрокси можно найти в разделе "Блокирующие группы в органическом синтезе".

Реакцией сшивания в присутствии катализатора и лиганда в щелочной среде, соединение (4b) может быть преобразовано в соединение (5b). Катализаторы включают, без ограничений, йодид меди и т.п. Лиганды включают, без ограничений, *N,N*-диметилглицин и т.п. Основы включают, без ограничений, цезия карбонат и т.п. Реакция проводится в инертном растворителе. Растворители включают, без ограничений, 1,4-диоксан и т.п.

Схема 2



$Q$  является галогеном;  $M^1$  замещаемая группа; каждый из  $K$  и  $j$  независимо является 0, 1, 2, 3 или 4;  $Pg$  является блокирующей группой;  $R^8$ ,  $T^1$ ,  $T^2$ ,  $T^3$ ,  $T^4$ ,  $T^5$ ,  $T^6$  и  $T^7$  как определяется в настоящем документе.

Соединение (1b) может вступать в реакцию с триэтилфосфитом для получения соединения (9b) в условиях без растворителя или в инертном растворителе для реакции.

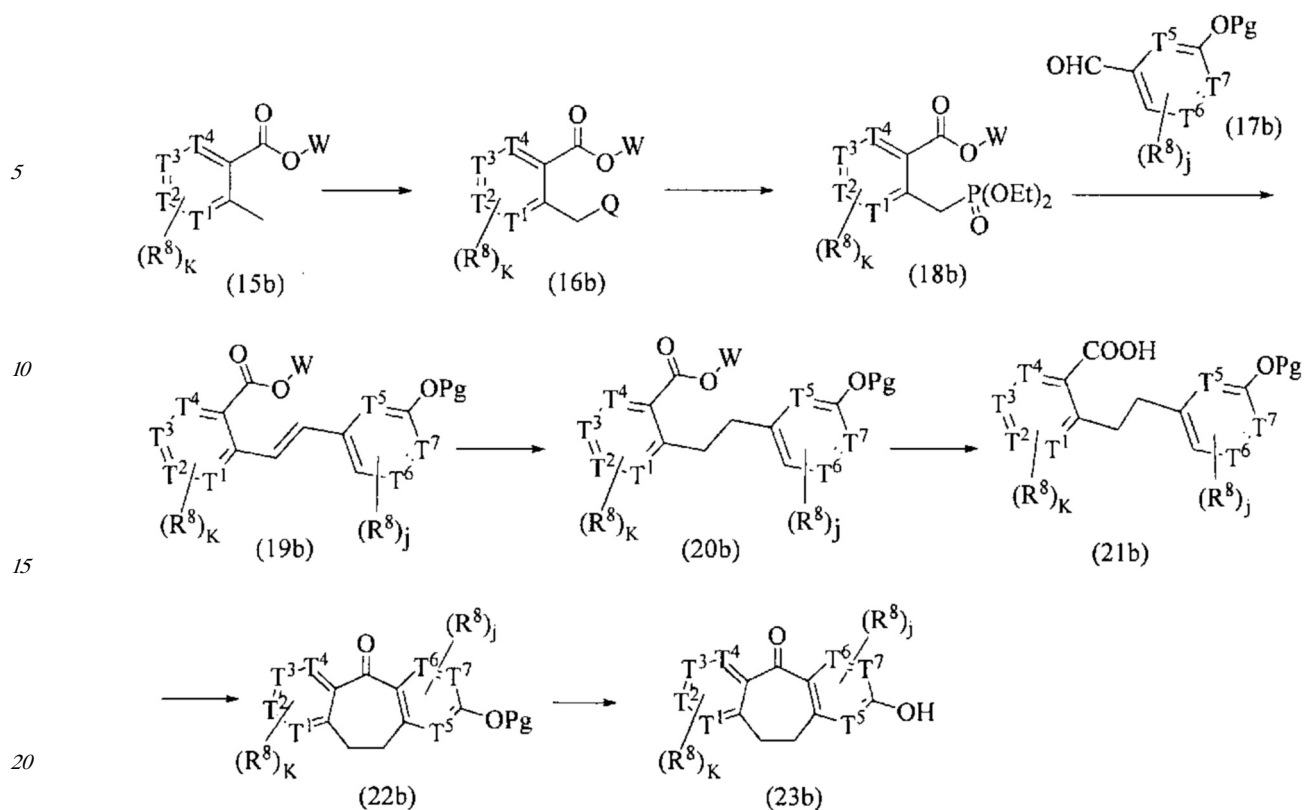
Реакция Хорнера-Вадсворта-Эммонса соединения (9b) с соединением (10b) приводит к получению соединения (11b). В реакции Хорнера-Вадсворта-Эммонса исходные материалы реакции могут вступать в реакцию в присутствии основы (основа может быть, без ограничений, гидрид натрия, калия *t*-бутоксидом и т.д.) в растворителе. Реакция предпочтительно выполняется в инертном растворителе для реакции. Растворители включают, без ограничений, тетрагидрофуран и т.п.

Соединение (11b) может быть восстановлено для получения соединения (12b) в присутствии восстанавливающего агента в щелочной среде. Восстанавливающие агенты включают, без ограничений, *p*-метил бензенсульфогидразид и т.п. Основы включают, без ограничений, ацетат натрия и т.п. Предпочтительней проводить реакцию в инертном растворителе для реакции. Растворители включают, без ограничений, тетрагидрофуран, воду или смешанный растворитель и т.п.

Соединение (12b) может быть преобразовано в соединение (13b) путем удаления блокирующих групп гидрокси, и способ удаления блокирующей группы гидрокси можно найти в разделе "Блокирующие группы в органическом синтезе".

Реакцией сшивания в присутствии катализатора и лиганда в щелочной среде, соединение (13b) может быть преобразовано в соединение (14b). Катализаторы включают, без ограничений, йодид меди и т.п. Лиганды включают, без ограничений, *N,N*-диметилглицин и т.п. Основы включают, без ограничений, цезия карбонат и т.п. Реакция может быть проведена в инертном растворителе для реакции. Растворители включают, без ограничений, 1,4-диоксан и т.п.

Схема 3



Каждый из К и j независимо является 0, 1, 2, 3 или 4; Q является галогеном; W является алкилом; Pg является блокирующей группой; R<sup>8</sup>, T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup>, T<sup>3</sup>, T<sup>4</sup>, T<sup>5</sup>, T<sup>6</sup> и T<sup>7</sup> как

определяется в настоящем документе.

Свободнорадикальной реакцией соединение (15b) может быть преобразовано в соединение (16b). В реакции, исходные материалы реакции могут вступать в реакцию в присутствии реактива галогенирования (галогенизирующим реактивом может быть, без ограничений, N-бромсукцинимид и т.д.) и свободнорадикального катализатора (свободнорадикальным катализатором может быть, без ограничений, пероксид бензоила и т.д.) в растворителе. Предпочтительней, чтобы реакция была проведена в инертном растворителе. Растворители включают, без ограничений, тетрахлорметан и т.п.

Соединение (16b) может вступать в реакцию с триэтилфосфитом для получения соединения (18b) в условиях без растворителя или в инертном растворителе для реакции.

Реакция Хорнера-Вадсворта-Эммонса соединения (17b) с соединением (18b) приводит к получению соединения (19b). В реакции Хорнера-Вадсворта-Эммонса материалы реакции могут вступать в реакцию в присутствии основы (основа включает, без ограничений, гидрид натрия, калия t-бутоксид и т.д.) в растворителе. Предпочтительней проводить реакцию в инертном растворителе. Растворители включают, без ограничений, тетрагидрофуран и т.п.

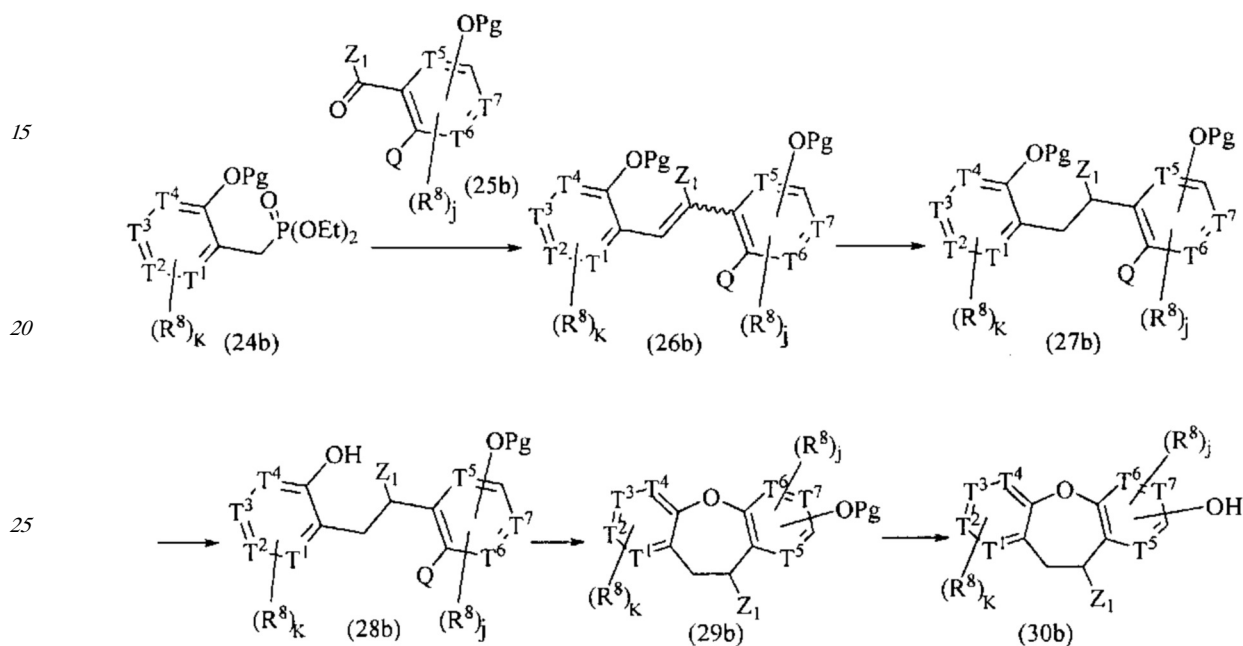
Соединение (19b) может быть восстановлено для получения соединения (20b) в присутствии восстанавливающего агента в щелочной среде. Восстанавливающие агенты включают, без ограничений, p-метил бензенсульфоногидразид и т.п. Основы включают, без ограничений, ацетат натрия и т.п. Реакция может быть проведена в инертном растворителе. Растворители включают, без ограничений, тетрагидрофуран, воду или смешанный растворитель и т.п.

Реакцией гидролиза соединение (20b) может быть преобразовано в соединение (21b), и описание реакции гидролиза можно найти в разделе "Блокирующие группы в органическом синтезе".

Реакцией Фриделя-Крафтса в присутствии кислоты Льюиса реактивная производная соединения (21b) может быть преобразована в соединение (22b). Реактивной производной может быть, без ограничений: галоидангидрид, полученный из соединения (21b) путем реакции с галоидирующим веществом (включая, без ограничений, хлорид оксалила и т.д.) и т.п. Кислоты Льюиса включают, без ограничений, хлорид алюминия и т.п. Реакция проводится в инертном растворителе. Растворители включают, без ограничений, дихлорметан и т.п.

Соединение (22b) может быть преобразовано в соединение (23b) путем удаления блокирующей группы гидрокси, и описание удаления блокирующих групп гидрокси можно найти в разделе "Блокирующие группы в органическом синтезе".

Схема 4



Каждый из K и j независимо является 0, 1, 2, 3 или 4; Q является галогеном; Z<sup>1</sup> является H или алкил; Pg является блокирующей группой; R<sup>8</sup>, T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup>, T<sup>3</sup>, T<sup>4</sup>, T<sup>5</sup>, T<sup>6</sup> и T<sup>7</sup> как определяется в настоящем документе.

Реакция Хорнера-Вадсворта-Эммонса соединения (24b) с соединением (25b) приводит к получению соединения (26b). В реакции Хорнера-Вадсворта-Эммонса исходные материалы реакции могут вступать в реакцию в присутствии основы (например, гидрида натрия, калия t-бутоксиды и т.д.) в растворителе. Предпочтительней проводить реакцию в инертном растворителе. Растворители включают, без ограничений, тетрагидрофуран и т.п.

Соединение (26b) может быть восстановлено для получения соединения (27b) в присутствии восстанавливающего агента в щелочной среде. Восстанавливающие агенты включают, без ограничений, p-метил бензенсульфоногидразид и т.п. Основы включают, без ограничений, ацетат натрия и т.п. Реакция может быть проведена в инертном растворителе. Растворители включают, без ограничений, тетрагидрофуран, воду или смешанный растворитель и т.п.

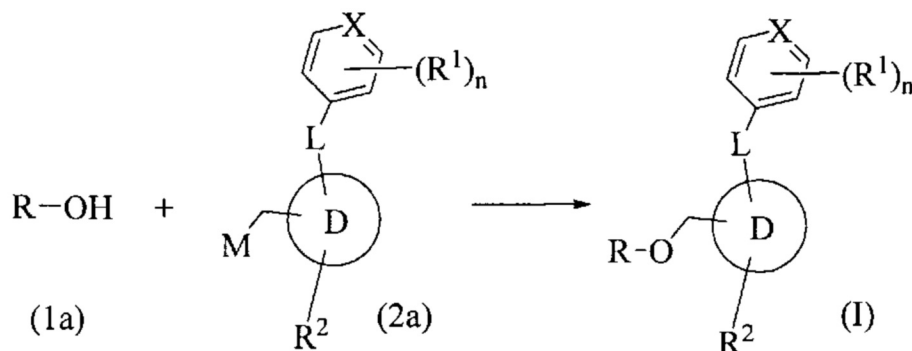
Блокирующая группа гидрокси соединения (27b) может быть удалена для получения соединения (28b). Описание удаления блокирующей группы гидрокси можно найти в разделе "Блокирующие группы в органическом синтезе".

Реакцией сшивания в присутствии катализатора и лиганда в щелочной среде, соединение (28b) может быть преобразовано в соединение (29b). Катализаторы

включают, без ограничений, йодид меди и т.п. Лиганды включают, без ограничений, N,N-диметилглицин и т.п. Основы включают, без ограничений, цезия карбонат и т.п. Реакция может быть проведена в инертном растворителе. Растворители включают, без ограничений, 1,4-диоксан и т.п.

Блокирующая группа гидроксид соединения (29b) может быть удалена для получения соединения (30b). Описание удаления блокирующей группы гидроксид можно найти в разделе "Блокирующие группы в органическом синтезе".

Схема 5



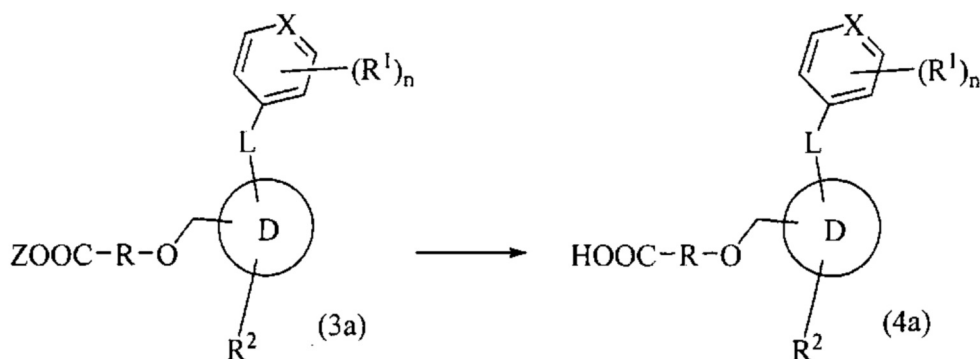
D, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, L, n и R как определяется в настоящем документе; M является гидроксид или замещаемой группой.

Синтез соединения (2a) может относиться к Патенту WO 2011020615 (страница 22-111) или Bioorg Med Chem Lett., от 15 января 2015 г.; 25 (2): 280-4.

Когда M является гидроксид, реакция Митцунобу соединения (1a) с соединением (2a) приводит к получению соединения формулы (I). В реакции Митцунобу исходные материалы реакции могут вступать в реакцию в присутствии соединения азодикарбонила (например, диизопропила азодикарбоксилат, 1,1'-(азодикарбонил) дипиперидин и т.д.) и фосфина (например, трифенилфосфин, трибутилфосфин) в растворителе. Предпочтительней проводить реакцию в инертном растворителе. Растворители включают, без ограничений, толуол и т.п.

Когда M является замещаемой группой, реакция замещения соединения (1a) соединением (2a) приводит к получению соединения формулы (I) в присутствии основы. Замещаемые группы, представленные M, включают, без ограничений, галоген, метансульфонилокси, p-метил фенилсульфонилокси и т.п. Некоторые неограничивающие примеры основы включают карбонат калия и т.п. Реакция может быть проведена в инертном растворителе. Растворители включают, без ограничений, N,N-диметилформамид и т.п.

Схема 6

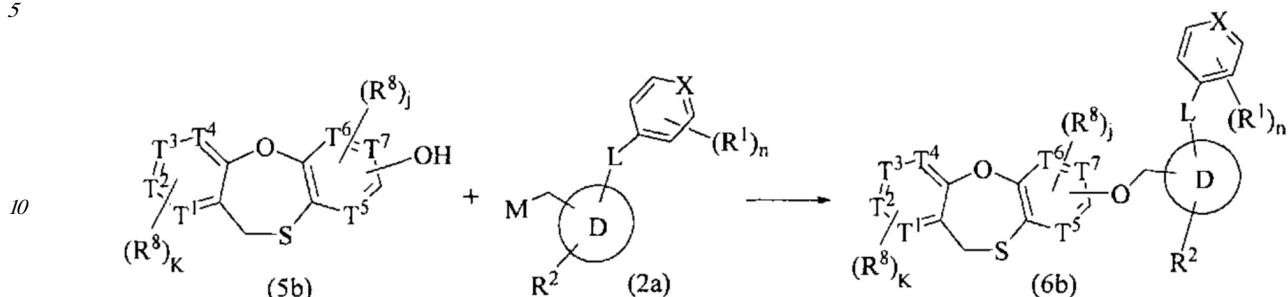


D, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, L, n и R как определяется в настоящем документе. Z является алкилом.

Реакцией гидролиза соединение (3a) может быть преобразовано в соединение (4a). Описание реакции гидролиза можно найти в разделе "Блокирующие группы в органическом синтезе".

Схема 7

5



Каждый из  $k$  и  $j$  независимо является 0, 1, 2, 3 или 4;  $M$  является гидроксидной или замещаемой группой;  $D$ ,  $X$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^8$ ,  $L$ ,  $n$ ,  $T^1$ ,  $T^2$ ,  $T^3$ ,  $T^4$ ,  $T^5$ ,  $T^6$  и  $T^7$  как определяется в настоящем документе.

Когда  $M$  является гидроксидной группой, реакция Митцунобу соединения (5b) с соединением (2a) приводит к получению соединения (6b). В реакции Митцунобу исходные материалы реакции могут вступать в реакцию в присутствии соединения азодикарбонила (например, диизопропил азодикарбоксилат, 1,1'-(азодикарбонил) дипиперидин) и фосфина (например, трифенилфосфин, трибутилфосфин) в растворителе. Предпочтительней проводить реакцию в инертном растворителе. Растворители включают, без ограничений, толуол и т.п.

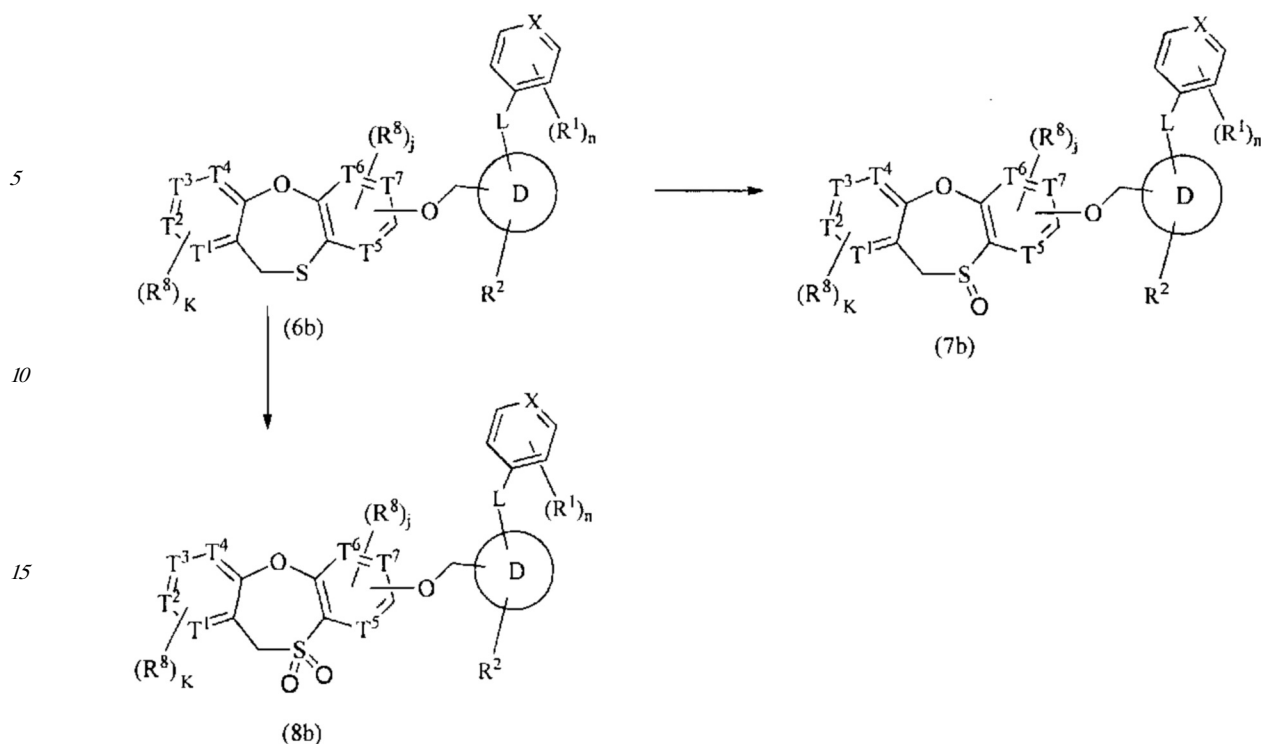
Когда  $M$  является замещаемой группой, реакция замещения соединения (5b) соединением (2a) приводит к получению соединения (6b) в присутствии основы. Замещаемые группы, представленные  $M$ , включают, без ограничений, галоген, метансульфонилокси, *p*-метил фенилсульфонилокси и т.п. Некоторые неограничивающие примеры основы включают карбонат калия и т.п. Реакция может быть проведена в инертном растворителе. Растворители включают, без ограничений, *N,N*-диметилформамид и т.п.

Схема 8

35

40

45

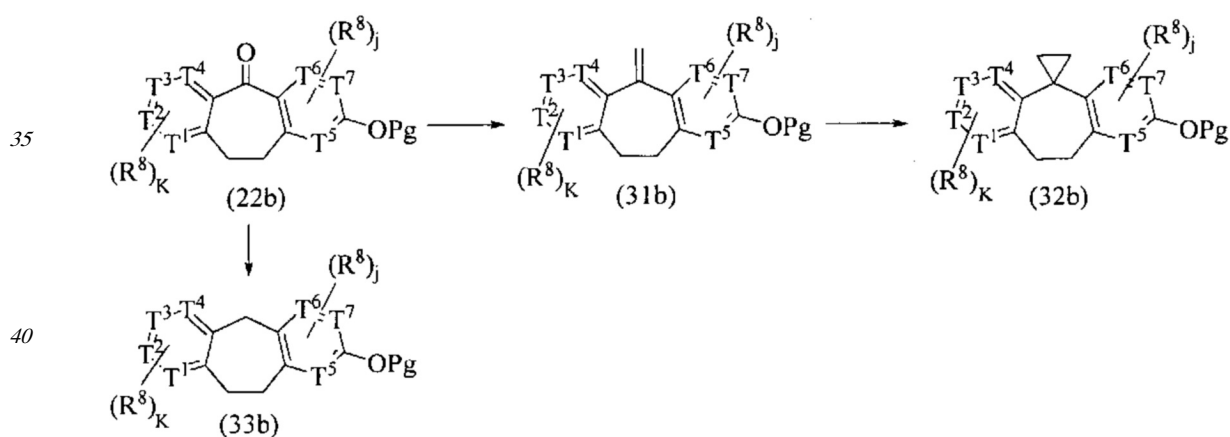


Каждый из К и j независимо является 0, 1, 2, 3 или 4; D, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>8</sup>, L, n, T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup>, T<sup>3</sup>, T<sup>4</sup>, T<sup>5</sup>, T<sup>6</sup> и T<sup>7</sup> как определяется в настоящем документе.

Соединение (6b) может быть окислено для получения соединения (7b) в присутствии окислителя. Окислители включают, без ограничений, m-хлопербензойную кислоту и т.п. Реакция может быть проведена в инертном растворителе. Растворители включают, без ограничений, дихлорметан и т.п.

Соединение (6b) может быть окислено для получения соединения (8b) в присутствии окислителя. Окислители включают, без ограничений, m-хлопербензойную кислоту и т.п. Реакция проводится в инертном растворителе. Растворители включают, без ограничений, дихлорметан и т.п.

#### Схема 9



Каждый из К и j независимо является 0, 1, 2, 3 или 4; Pg является блокирующей группой; R<sup>8</sup>, T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup>, T<sup>3</sup>, T<sup>4</sup>, T<sup>5</sup>, T<sup>6</sup> и T<sup>7</sup> как определяется в настоящем документе.

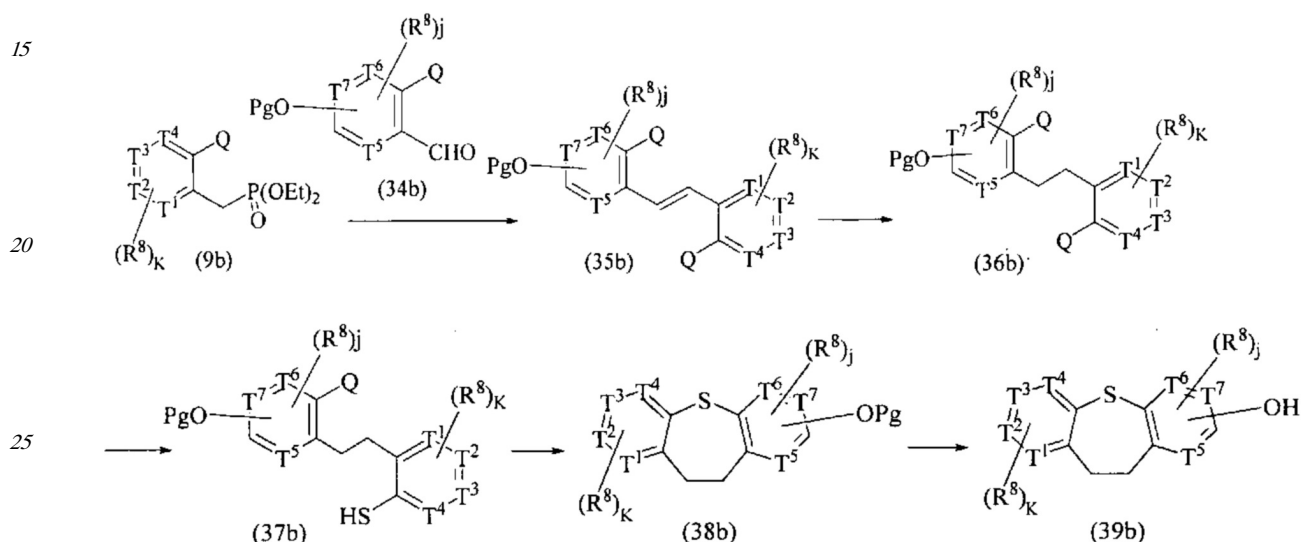
Реакцией присоединения-элиминирования соединение (22b) может быть преобразовано в соединение (31b). Материалы реакции могут вступать в реакцию в присутствии магнийгалоидметила (который может быть, без ограничений, бромидом, магнием и

т.д.) в растворителе. Предпочтительней проводить реакцию в инертном растворителе. Растворители включают, без ограничений, тетрагидрофуран и т.п.

Реакцией циклоприсоединения соединение (31b) может быть преобразовано в соединение (32b). Материалы реакции могут вступать в реакцию в присутствии диэтилцинка, метилениодида и кислоты (кислоты включают, без ограничений, трифторуксусную кислоту и т.д.) в растворителе. Предпочтительней проводить реакцию в инертном растворителе. Растворители включают, без ограничений, дихлорметан и т.п.

Соединение (22b) может быть восстановлено для получения соединения (33b). Материалы реакции могут вступать в реакцию в присутствии восстанавливающего агента (который может быть, без ограничений, триэтилсианом и т.д.) в растворителе. Растворители включают, без ограничений, трифторуксусную кислоту и т.п.

Схема 10



Каждый Q является независимо галогеном; каждый из К и j независимо является 0, 1, 2, 3 или 4; Pg является блокирующей группой;  $R^8$ ,  $T^1$ ,  $T^2$ ,  $T^3$ ,  $T^4$ ,  $T^5$ ,  $T^6$  и  $T^7$  как определяется в настоящем документе.

Реакция Хорнера-Вадсворта-Эммонса соединения (9b) с соединением (34b) приводит к получению соединения (35b). В реакции Хорнера-Вадсворта-Эммонса материалы реакции могут вступать в реакцию в присутствии основы (основа может быть, без ограничений, гидридом натрия, калия t-бутоксидом и т.д.) в растворителе. Предпочтительней проводить реакцию в инертном растворителе. Растворители включают, без ограничений, тетрагидрофуран и т.п.

Соединение (35b) может быть восстановлено для получения соединения (36b) в присутствии восстанавливающего агента в щелочной среде. Восстанавливающие агенты включают, без ограничений, p-метил бензенсульфоногидразид и т.п. Основы включают, без ограничений, ацетат натрия и т.п. Реакция может быть проведена в инертном растворителе. Растворители включают, без ограничений, тетрагидрофуран, воду или смешанный растворитель и т.п.

Реакцией сшивания в присутствии катализатора в щелочной среде соединение (36b) может быть преобразовано в связывающееся промежуточное звено серы.

Связывающееся промежуточное звено серы может быть восстановлено для получения соединения (37b). Катализаторы включают, без ограничений, йодид меди и т.п. Основы включают, без ограничений, карбонат калия и т.п. Восстанавливающие агенты включают, без ограничений, борогидрид натрия и т.п. Реакция может быть проведена

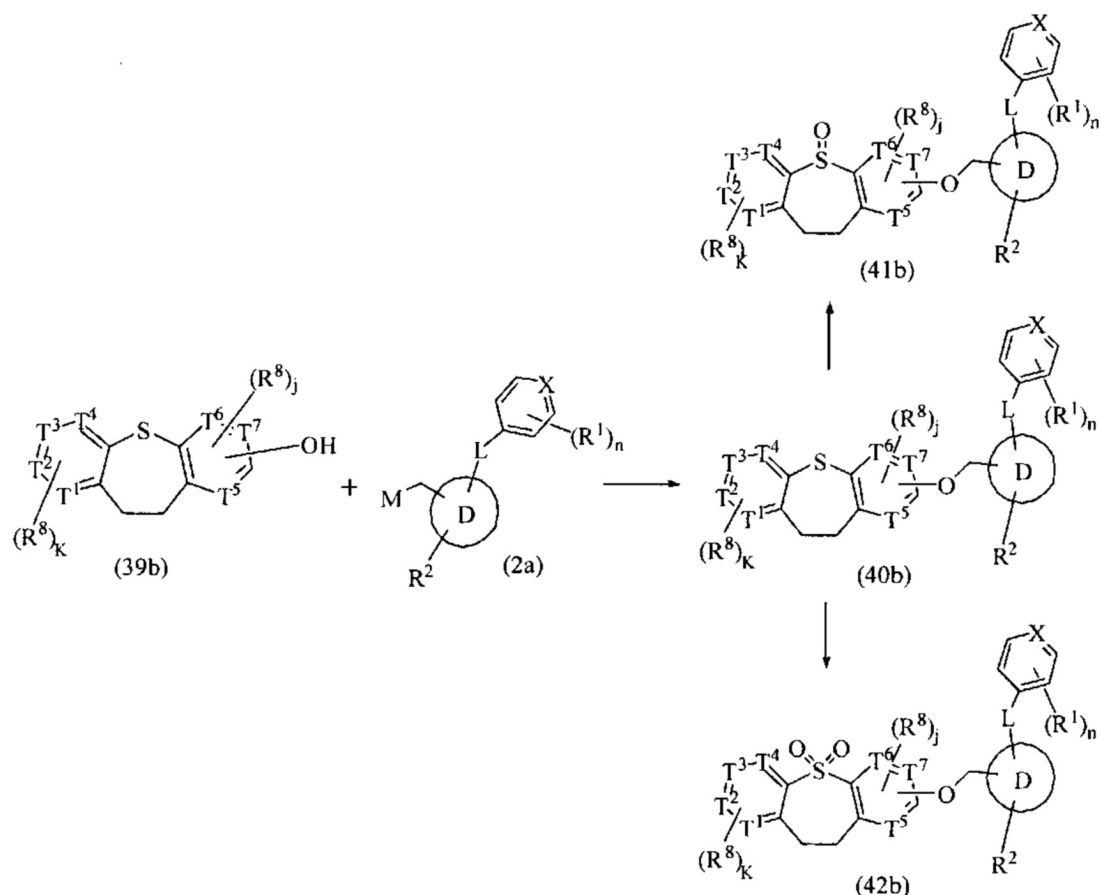


в инертном растворителе для реакции. Растворители включают, без ограничений, N,N-диметилформамид и т.п.

Реакцией сшивания в присутствии катализатора и лиганда в щелочной среде, соединение (37b) может быть преобразовано в соединение (38b). Катализаторы включают, без ограничений, йодид меди и т.п. Лиганды включают, без ограничений, N,N-диметилглицин и т.п. Основы включают, без ограничений, карбонат калия и т.п. Реакция может быть проведена в инертном растворителе для реакции. Растворители включают, без ограничений, N,N-диметилформамид и т.п.

Соединение (38b) может быть преобразовано в соединение (39b) путем удаления блокирующих групп гидрокси, и описание удаления блокирующих групп гидрокси можно найти в разделе "Блокирующие группы в органическом синтезе".

Схема 11



Каждый из  $K$  и  $j$  независимо является 0, 1, 2, 3 или 4;  $M$  является гидрокси или замещаемой группой;  $D$ ,  $X$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^8$ ,  $L$ ,  $n$ ,  $T^1$ ,  $T^2$ ,  $T^3$ ,  $T^4$ ,  $T^5$ ,  $T^6$  и  $T^7$  как определяется в настоящем документе.

Когда  $M$  является гидрокси, реакция Митцунобу соединения (39b) с соединением (2a) приводит к получению соединения (40b). В реакции Митцунобу исходные материалы реакции могут вступать в реакцию в присутствии соединения азодикарбонила (например, диизопропил азодикарбоксилат, 1,1'-(азодикарбонил) дипиперидин) и фосфина (например, трифенилфосфин, трибутилфосфин) в растворителе. Реакция проводится в инертном растворителе. Растворители включают, без ограничений, толуол и т.п.

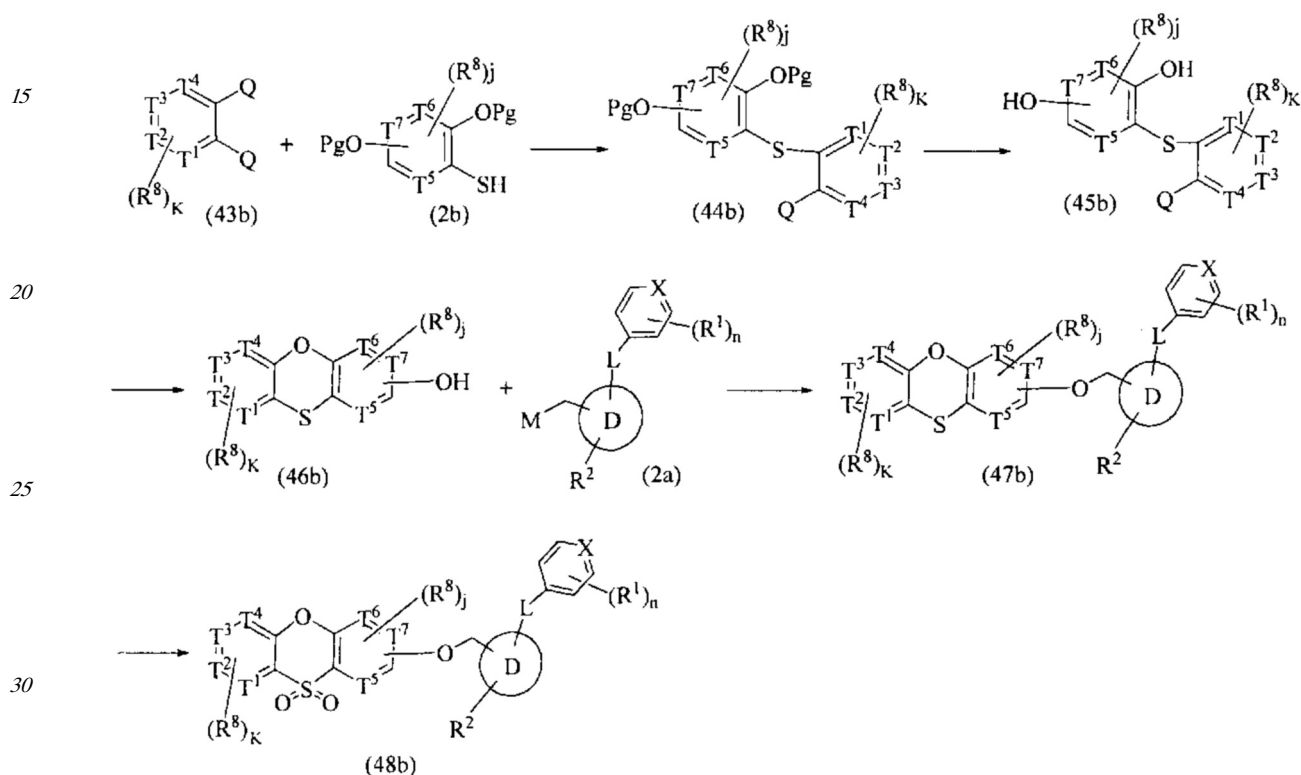
Когда  $M$  является замещаемой группой, реакция замещения соединения (39b) соединением (2a) приводит к получению соединения (40b) в присутствии основы. Замещаемые группы, представленные  $M$ , включают, без ограничений, галоген, метансульфонилокси,  $p$ -метил фенилсульфонилокси и т.п. Некоторые неограничивающие

примеры основы включают карбонат калия и т.п. Реакция может быть проведена в инертном растворителе. Растворители включают, без ограничений, N,N-диметилформамид и т.п.

Соединение (40b) может быть окислено для получения соединения (41b) в присутствии окислителя. Окислители включают, без ограничений, m-хлопербензойную кислоту и т.п. Реакция может быть проведена в инертном растворителе. Растворители включают, без ограничений, дихлорметан и т.п.

Соединение (40b) может быть окислено для получения соединения (42b) в присутствии окислителя. Окислители включают, без ограничений, m-хлопербензойную кислоту и т.п. Реакция может быть проведена в инертном растворителе. Растворители включают, без ограничений, дихлорметан и т.п.

Схема 12



Каждый из K и j независимо является 0, 1, 2, 3 или 4; каждый Q является независимо галогеном; M является гидроксидной или замещаемой группой; Pg является блокирующей группой;  $R^8, R^1, R^2, n, L, D, X, T^1, T^2, T^3, T^4, T^5, T^6$  и  $T^7$  как определяется в настоящем документе.

Реакция сшивания соединения (43b) с соединением (2b) приводит к получению соединения (44b) в присутствии катализатора и лиганда в щелочной среде. Катализаторы включают, без ограничений, йодид меди и т.п. Лиганды включают, без ограничений, L-пролин и т.п. Основы включают, без ограничений, карбонат калия и т.п. Реакция может быть проведена в инертном растворителе для реакции. Растворители включают, без ограничений, диметилэтер этиленгликоля и т.п.

Соединение (44b) может быть преобразовано в соединение (45b) путем удаления блокирующих групп гидроксидной, и описание удаления блокирующих групп гидроксидной можно найти в разделе "Блокирующие группы в органическом синтезе".

Реакцией сшивания в присутствии катализатора и лиганда в щелочной среде, соединение (45b) может быть преобразовано в соединение (46b). Катализаторы включают, без ограничений, йодид меди и т.п. Лиганды включают, без ограничений,

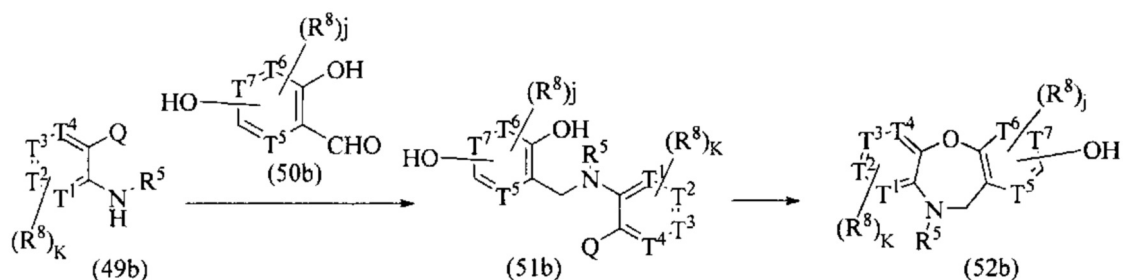
N,N-диметилглицин и т.п. Основы включают, без ограничений, цезия карбонат и т.п. Реакция может быть проведена в инертном растворителе. Растворители включают, без ограничений, 1,4-диоксан и т.п.

Когда М является гидроксигруппой, реакция Митцунобу соединения (46b) с соединением (2a) приводит к получению соединения (47b). В реакции Митцунобу исходные материалы реакции могут вступать в реакцию в присутствии соединения азодикарбонила (например, диизопропил азодикарбоксилат, 1,1'-(азодикарбонил) дипиперидин) и фосфина (например, трифенилфосфин, трибутилфосфин) в растворителе. Предпочтительней проводить реакцию в инертном растворителе. Растворители включают, без ограничений, толуол и т.п.

Когда М является замещаемой группой, реакция замещения соединения (46b) соединением (2a) приводит к получению соединения (47b) в присутствии основы. Замещаемые группы, представленные М, включают, без ограничений, галоген, метансульфонилокси, р-метил фенилсульфонилокси и т.п. Некоторые неограничивающие примеры основы включают карбонат калия и т.п. Реакция может быть проведена в инертном растворителе. Растворители включают, без ограничений, N,N-диметилформамид и т.п.

Соединение (47b) может быть окислено для получения соединения (48b) в присутствии окислителя. Окислители включают, без ограничений, m-хлорпербензойную кислоту и т.п. Реакция может быть проведена в инертном растворителе. Растворители включают, без ограничений, дихлорметан и т.п.

Схема 13

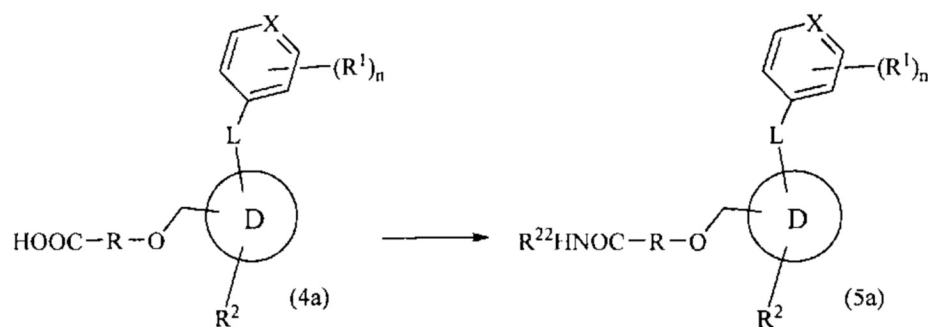


Q является галогеном; каждый из K и j независимо является 0, 1, 2, 3 или 4; R<sup>g</sup> является блокирующей группой; R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup>, T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup>, T<sup>3</sup>, T<sup>4</sup>, T<sup>5</sup>, T<sup>6</sup> и T<sup>7</sup> как определяется в настоящем документе.

Восстановительное аминирование соединения (49b) с соединением (50b) приводит к получению соединения (51b) в присутствии восстанавливающего агента в кислых или нейтральных условиях. Восстанавливающие агенты включают, без ограничений, борогидрид натрия и т.п. Кислоты включают, без ограничений, уксусную кислоту и т.п. Растворитель включает, без ограничений, метанол и т.п.

Реакцией сшивания в присутствии катализатора и лиганда в щелочной среде, соединение (51b) может быть преобразовано в соединение (52b). Катализаторы включают, без ограничений, йодид меди и т.п. Лиганды включают, без ограничений, N,N-диметилглицин и т.п. Основы включают, без ограничений, цезия карбонат и т.п. Реакция может быть проведена в инертном растворителе. Растворители включают, без ограничений, 1,4-диоксан и т.п.

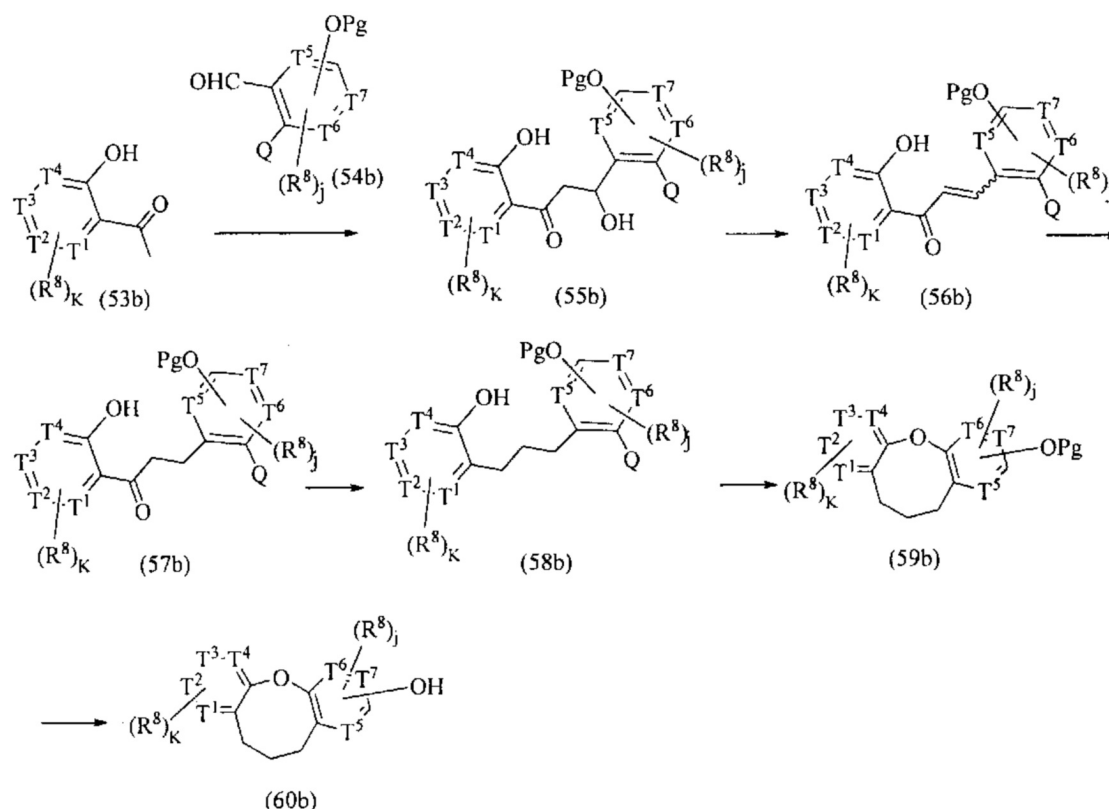
Схема 14



10  $R^{22}$  является H,  $R^{17}$ ,  $-L3-S(=O)_2OR^{15}$ ,  $-L1-C(=O)OR^{15}$ , или  $-L1-S(=O)TR^{16}$ ; D, L, X,  $R^1$ ,  $R^2$ , R,  $L^1$ ,  $L^3$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ , n и t как определяется в настоящем документе.

Конденсация соединения (4a) с  $R^{22}NH_2$  приводит к получению соединения (5a). При конденсации материалы реакции могут вступать в реакцию в присутствии конденсирующего агента (например, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбоимида гидрохлорид, 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетрамилурия гексафторфосфат и т.д.) и основа (например, диизопропилэтиленамин, 4-диметиламинопиридин и т.д.) в растворителе. Предпочтительней проводить реакцию в инертном растворителе. Растворители включают, без ограничений, дихлорметан, N,N-диметилформамид и т.п.

20 Схема 15



Каждый из K и j независимо является 0, 1, 2, 3 или 4; Q является галогеном; Pg является блокирующей группой;  $R^8$ ,  $T^1$ ,  $T^2$ ,  $T^3$ ,  $T^4$ ,  $T^5$ ,  $T^6$  и  $T^7$  как определяется в настоящем документе.

Реакция присоединения Альдоля соединения (53b) с соединением (54b) приводит к получению соединения (55b). В реакции присоединения Альдоля исходные материалы реакции могут вступать в реакцию в присутствии основы (например, метоксид натрия и т.д.) в растворителе. Предпочтительней проводить реакцию в инертном растворителе.

Растворители включают, без ограничений, метанол и т.п.

Реакция элиминирования соединения (55b) приводит к получению соединения (56b). В реакции элиминирования исходные материалы реакции могут вступать в реакцию с трифторацетным ангидридом в присутствии основы (например, триэтиламин и т.д.) в растворителе. Предпочтительней проводить реакцию в инертном растворителе.

Растворители включают, без ограничений, дихлорметан и т.п.

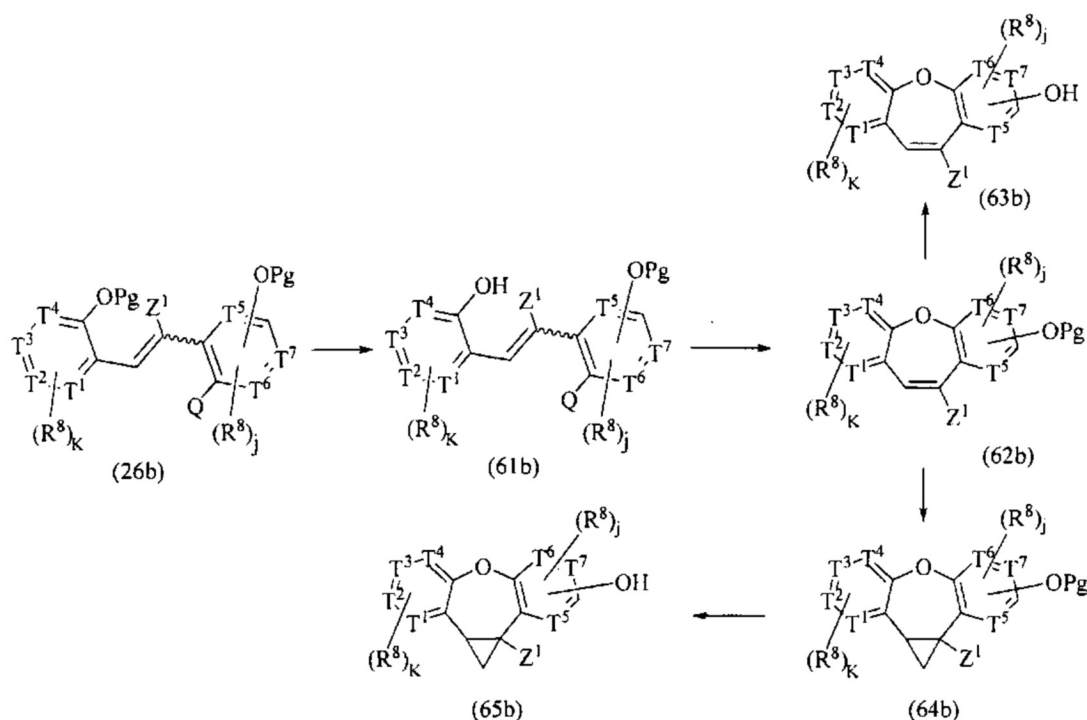
Соединение (56b) может быть восстановлено для получения соединения (57b) в присутствии восстанавливающего агента в щелочной среде. Восстанавливающие агенты включают, без ограничений, р-метил бензенсульфогидразид и т.п. Основы включают, без ограничений, ацетат натрия и т.п. Реакция может быть проведена в инертном растворителе для реакции. Растворители включают, без ограничений, тетрагидрофуран, воду или смешанный растворитель и т.п.

Соединение (57b) может быть восстановлено для получения соединения (58b) в присутствии восстанавливающего агента в кислых условиях. Восстанавливающие агенты включают, без ограничений, триэтилсилан и т.п. Кислоты включают, без ограничений, трифторуксусную кислоту и т.п. Реакция может быть проведена в инертном растворителе для реакции. Растворители включают, без ограничений, трифторуксусную кислоту и т.п.

Реакцией сшивания в присутствии катализатора и лиганда в щелочной среде, соединение (58b) может быть преобразовано в соединение (59b). Катализаторы включают, без ограничений, йодид меди и т.п. Лиганды включают, без ограничений, N,N-диметилглицин и т.п. Основы включают, без ограничений, цезия карбонат и т.п. Реакция может быть проведена в инертном растворителе. Растворители включают, без ограничений, 1,4-диоксан и т.п.

Соединение (59b) может быть преобразовано в соединение (60b) путем удаления блокирующих групп гидрокси, и описание удаления блокирующих групп гидрокси можно найти в разделе "Блокирующие группы в органическом синтезе".

Схема 16



Каждый из K и j независимо является 0, 1, 2, 3 или 4; Q является галогеном; Z¹ является

Н или ал килом; Рg является блокирующей группой; R<sup>8</sup>, T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup>, T<sup>3</sup>, T<sup>4</sup>, T<sup>5</sup>, T<sup>6</sup> и T<sup>7</sup> как определяется в настоящем документе.

Соединение (26b) может быть преобразовано в соединение (61b) путем удаления блокирующих групп гидрокси, и описание удаления блокирующих групп гидрокси можно найти в разделе "Блокирующие группы в органическом синтезе".

Реакцией сшивания в присутствии катализатора и лиганда в щелочной среде, соединение (61b) может быть преобразовано в соединение (62b). Катализаторы включают, без ограничений, йодид меди и т.п. Лиганды включают, без ограничений, N,N-диметилглицин и т.п. Основы включают, без ограничений, цезия карбонат и т.п. Реакция может быть проведена в инертном растворителе. Растворители включают, без ограничений, 1,4-диоксан и т.п.

Соединение (62b) может быть преобразовано в соединение (63b) путем удаления блокирующих групп гидрокси, и описание удаления блокирующих групп гидрокси можно найти в разделе "Блокирующие группы в органическом синтезе".

Реакция циклизации соединения (62b) с метилирующим веществом приводит к получению соединения (64b). Метилирующие агенты включают, без ограничений, сульфоксид йодида триметила и т.п. Реакция может быть проведена в инертном растворителе. Растворители включают, без ограничений, сульфоксид диметила и т.п.

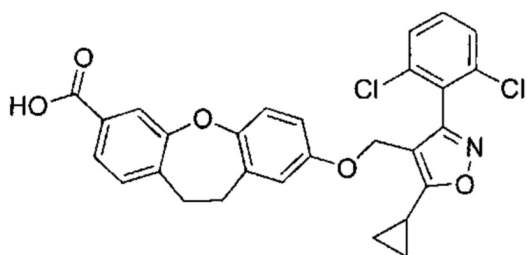
Соединение (64b) может быть преобразовано в соединение (65b) путем удаления блокирующих групп гидрокси, и описание удаления блокирующих групп гидрокси можно найти в разделе "Блокирующие группы в органическом синтезе".

Следующие примеры, раскрытые в настоящем документе, представлены для дальнейшего описания изобретения. Однако представленные примеры не ограничивают объем изобретения.

## ОПИСАНИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫХ ВОПЛОЩЕНИЙ

### Пример

Пример 1: 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидродибензо[b,f]оксепин-3-карбоновая кислота



### Шаг 1: метил 3-бром-4-(бромметил)бензоат

В смесь метил 3-бром-4-метилбензоата (4,0 г, 17,5 ммоль) в тетрахлорметане (100 мл) добавили N-бромсукцинимид (3,7 г, 21,0 ммоль) и пероксид бензоила (420 мг, 1,7 ммоль). Смесь размешивали при 70°C в течение ночи в атмосфере азота. Затем реакционную смесь охладили до комнатной температуры, погасили 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (100 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 30/1), для получения титульного соединения в виде желтого масла (4,61 г, 82%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.25 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7.96 (dd, J = 8.0, 1,5 Гц, 1H), 7.54 (d,

J=8,0 Гц, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.94 (s, 3H).

Шаг 2: метил 3-бром-4-(диэтоксифосфорил)метилбензоат

Раствор метил 3-бром-4-(бромметил)бензоата (4,4 г, 14 ммоль) в триэтилфосфите (20 мл) нагревали при 150°C и размешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь охладил до комнатной температуры. Триэтилфосфит удалили дистилляцией в вакууме для получения титульного соединения в виде желтого масла (5,2 г, 100%).

Шаг 3: метил 4-(2,5-бис((терт-бутилдиметилсилил)окси)стирил)-3-бромбензоат

В смесь метил 3-бром-4-(диэтоксифосфорил)метилбензоата (5,3 г, 15,0 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавили 60%-й гидрид натрия (700 мг, 27,5 ммоль) в ванне со льдом. После добавления реакционный раствор размешивали в течение 20 минут. Раствор 2,5-бис[[трет-бутил(диметил)силил]окси]бензальдегида (5,5 г, 15 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавили на следующем этапе. Реакционную смесь размешивали в ванне со льдом в течение 4 ч. Затем реакционную смесь погасили 50 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (200 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 40/1), для получения титульного соединения в виде желтого масла (6,0 г, 69%).

Шаг 4: метил 4-(2,5-бис((терт-бутилдиметилсилил)окси)фенэтил)-3-бромбензоат

Метил 4-(2,5-бис((терт-бутилдиметилсилил)окси)стирил)-3-бромбензоат (6,0 г, 10,4 ммоль), ацетат натрия (5,1 г, 62,3 ммоль) и р-толуолсульфонила гидразид (11,6 г, 62,3 ммоль) растворили в смешанном растворителе тетрагидрофурана (100 мл) и воды (50 мл). Реакционную смесь нагревали до появления конденсата и размешивали в течение 24 ч, затем охладил до комнатной температуры, разбавили водой (50 мл), и экстрагировали дихлорметаном (150 мл × 2). Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором (20 мл), высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 30/1) для получения титульного соединения в виде бледно-желтого масла (5,0 г, 83%).

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.24 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7.86 (dd, J=7.9, 1,6 Гц, 1H), 7.18 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6.68 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6.58 (dd, J=8.6, 3,0 Гц, 1H), 6.54 (d, J=2,9 Гц, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.11-3.04 (m, 2H), 2.93-2.85 (m, 2H), 1.04 (s, 9H), 0.97 (s, 9H), 0.25 (s, 6H), 0.13 (s, 6H).

Шаг 5: метил 3-бром-4-(2,5-дигидроксифенэтил)бензоат

В раствор 4-(2,5-бис(терт-бутилдиметилсилил)окси)фенэтил)-3-метил-бромбензола (5 г, 8,7 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавили по капле раствор тутрабутиламмония фторида в тетрагидрофуране (34,6 мл, 34,6 ммоль, 1 М).

Реакционную смесь размешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, с последующим разбавлением водой (50 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 3/1) для получения титульного соединения в виде бледно-желтого масла (1,7 г, 56%).

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.64 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.08 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7.86 (dd, J=7.9, 1,4 Гц, 1H), 7.42 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6.60 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6.46 (d, J=2,8 Гц, 1H),

6.43 (dd, J=8.5, 2,8 Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.98 (dd, J=9.2, 6,7 Гц, 2H), 2.74 (dd, J=9.2, 6,7 Гц, 2H).

Шаг 6: метил 8-гидрокси-10,11-дигидродибензо[b,f]оксепин-3-карбоксилат

Метил 3-бром-4-(2,5-дигидроксибензил)бензоат (100 мг, 0,3 ммоль), йодид меди (6 мг, 0,03 ммоль), N,N-диметилглицин (9 мг, 0,09 ммоль) и цезия карбонат (185 мг, 0,6 ммоль) растворили в безводном 1,4-диоксане (3 мл) в атмосфере азота. Смесь нагрели до 90°C и размешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, смесь отфильтровали, а фильтрат сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 2/1) для получения титульного соединения в виде желтого масла (50 мг, 60%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.84 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7.70 (dd, J=7.9, 1,6 Гц, 1H), 7.19 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.11-7.02 (m, 1H), 6.68-6.63 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.15-3.11 (m, 4H).

Шаг 7: метил 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидродибензо[b,f]оксепин-3-карбоксилат

Метил 8-гидрокси-10,11-дигидродибензо[b,f]оксепин-3-карбоксилат (300 мг, 1,0 ммоль), 4-(хлорметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (370 мг, 1,2 ммоль) (См. синтез соединения Абе WO 2011020615) и фосфат калия (353 мг, 1,7 ммоль) растворили в DMF (10 мл). Реакционную смесь нагрели до 60°C и размешивали в течение 3 ч. Затем реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (80 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 5/1) для получения титульного соединения в виде бледно-желтого масла (540 мг, 90%).

Шаг 8: 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидродибензо[b,f]оксепин-3-карбоновая кислота

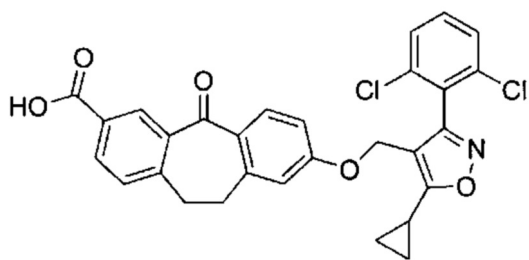
В смесь метил 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидродибензо[b,f]оксепин-3-карбоксилата (540 мг, 1,0 ммоль) в смешанном растворителе тетрагидрофурана (5 мл) и воды (5 мл) добавили гидроксид лития (120 мг, 5,0 ммоль), и смесь размешивали при комнатной температуре в течение ночи. Большую часть растворителя удалили в вакууме. Остаток разбавили водой (20 мл), и затем скорректировали кислотность соляной кислотой 1 М (8 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 10 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали. Фильтрат сконцентрировали в вакууме для получения титульного соединения в виде твердой фазы белого цвета (340 мг, 65%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 522.2 [M+H]<sup>+</sup>; и

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7.76 (dd, J=7.9, 1,5 Гц, 1H), 7.41-7.39 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.22 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.07 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6.63-6.58 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.20-3.16 (m, 2H), 3.13-3.04 (m, 2H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.31-1.27 (m, 2H), 1.17-1.10 (m, 2H).

Пример 2: 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-5-оксо-10,11-дигидро-5H-дibenzo[a,d][7]аннулен-3-карбоновая кислота





### Шаг 1: диметил 4-(бромметил)изофталат

В смесь диметил 4-метилизобутирата (7,6 г, 37 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавили N-бромсукцинимид (7,2 г, 40,2 ммоль) и пероксид бензоила (400 мг, 1,7 ммоль) в атмосфере азота. Реакционный раствор нагревали до 80°C и размешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, реакционный раствор погасили 80 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали диэтиловым эфиром (100 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 20/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы желтого цвета (3,0 г, 29%).

### Шаг 2: диметил 4-(диэтоксифосфорил)метил)изофталат

Раствор диметил 4-(бромметил)изофталата (7,0 г, 24,4 ммоль) в триэтилфосфите (15 мл) размешивали при 120°C в течение ночи. Реакционный раствор охладили до комнатной температуры. Триэтилфосфит удалили дистилляцией в вакууме. Полученный остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /  $\text{MeOH}$  (по об.) = 10/1) для получения титульного соединения в виде желтого масла (8,0 г, 95%).

### Шаг 3: диметил 4-(3-метоксистирил) изофталат

В смесь диметил 4-(диэтоксифосфорил)метил)изофталат (5,0 г, 14,5 ммоль) в тетрагидрофуране (80 мл) добавили 60%-й гидрид натрия (600 мг, 25 ммоль) в ванне со льдом. Реакционный раствор размешивали в ванне со льдом в течение 30 минут, и затем по капле добавили раствор 3-метоксибензальдегида (2,0 г, 14,7 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Полученную смесь размешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем реакционную смесь погасили 50 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Объединенные органические слои промыли последовательно 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 40/1) для получения титульного соединения в виде желтого масла (1,5 г, 31%).

#### Шаг 4: диметил 4-(3-метоксифенэтил) изофталат

В смесь диметил 4-(3-метоксистирил)изофталата (1,5 г, 4,6 ммоль) в THF (60 мл) добавили 10% Pd/C (200 мг). Смесь размешивали при комнатной температуре в течение ночи под водородом. Смесь отфильтровали. Фильтрат сконцентрировали в вакууме для получения титульного соединения в виде желтого масла (1,4 г, 93%).

### Шаг 5: 4-(3-метоксифенэтил)изофталевая кислота

В раствор диметил 4-(3-метоксифенэтил) изофталата (1,4 г, 4,3 ммоль) в смешанном растворителе тетрагидрофурана (50 мл) и воды (50 мл) добавили гидроксид натрия (1,7 г, 43 ммоль). Реакционную смесь размешивали при комнатной температуре в течение ночи. Большую часть растворителя удалили в вакууме. Полученный остаток разбавили

водой (10 мл), скорректировали кислотность соляной кислотой 2 М (40 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, и отфильтровали. Фильтрат сконцентрировали в вакууме для получения

титulyного соединения в виде твердой фазы белого цвета (1,0 г, 80%).

МС (ЭРИ, отр. ион) уд.з.: 299.0 [М-Н]<sup>-</sup>.

Шаг 6: 8-метокси-5-оксо-10,11-дигидро-5Н-дibenзо[a,d][7]аннулен-3-карбоновая кислота

В смесь 4-(3-метоксифенэтил) изофталевой кислоты (1,0 г, 3,3 ммоль) в дихлорметане (80 мл) добавили хлорид оксалила (0,84 мл, 9,9 ммоль), и смесь размешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Хлорид оксалила затем удалили в вакууме.

Полученный остаток растворили в дихлорметане (100 мл), и добавили хлорид алюминия (1,3 г, 9,7 ммоль). Полученную смесь размешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор разбавили водой (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (100 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 5/1) для получения

титulyного соединения в виде твердой фазы желтого цвета (800 мг, 90%).

Шаг 7: 8-гидрокси-5-оксо-10,11-дигидро-5Н-дibenзо[a,d][7]аннулен-3-карбоновая кислота

8-метокси-5-оксо-10,11-дигидро-5Н-дibenзо[a,d][7]аннулен-3-карбоновую кислоту (140 мг, 0,47 ммоль) растворили в безводном дихлорметане (20 мл). Смесь охладили до -60°C, и добавили по капле раствор трехбромистого бора 1 М в метилхлориде (7,5 мл, 7,5 ммоль). Реакционный раствор размешивали при -60°C в течение 0,5 ч, затем нагрели до комнатной температуры и продолжали размешивать в течение двух дней. Реакционную смесь погасили 20 мл воды и экстрагировали этилацетатом (40 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 3/1) для получения

титulyного соединения в виде твердой фазы желтого цвета (110 мг, 87%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 269.1 [М+Н]<sup>+</sup>.

Шаг 8: метил 8-гидрокси-5-оксо-10,11-дигидро-5Н-дibenзо[a,d][7]аннулен-3-карбоксилат

В раствор 8-гидрокси-5-оксо-10,11-дигидро-5Н-дibenзо[a,d][7]аннулен-3-карбоновой кислоты (110 мг, 0,41 ммоль) в метаноле (10 мл) добавили тионилхлорид (0,05 мл, 7 ммоль) в ванне со льдом. Реакционный раствор нагревали до 80°C и размешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь охладили до комнатной температуры и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 4/1) для получения

титulyного соединения в виде желтого масла (110 мг, 95%).

Шаг 9: метил 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-5-оксо-10,11-дигидро-5Н-дibenзо[a,d][7]аннулен-3-карбоксилат

Метил 8-гидрокси-5-оксо-10,11-дигидро-5Н-дibenзо[a,d][7]аннулен-3-карбоксилат (120 мг, 0,43 ммоль), 4-(хлорметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (150 мг, 0,50 ммоль) и фосфат калия (180 мг, 0,85 ммоль) растворили в DMF (10 мл).

Реакционную смесь размешивали при 60°C в течение 30 минут, затем охладили до

комнатной температуры и разбавили водой (30 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (80 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 3/1) для получения

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 547.7 [M+H]<sup>+</sup>.

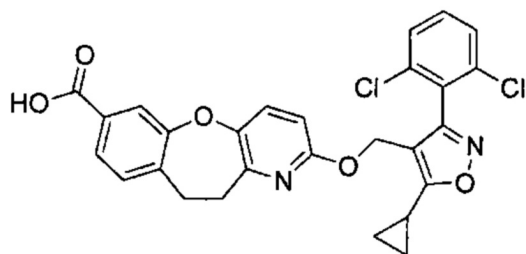
Шаг 10: 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-5-оксо-10,11-дигиро-5Н-дibenzo[a,d][7]аннулен-3-карбоновая кислота

Метил 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-5-оксо-10,11-дигиро-5Н-дibenzo[a,d][7]аннулен-3-карбоксилат (100 мг, 0,2 ммоль) растворили в смешанном растворителе тетрагидрофурана (5 мл) и воды (5 мл), и добавили гидроксид лития (55 мг, 2,3 ммоль). Реакционную смесь размешивали при комнатной температуре в течение ночи. Большую часть растворителя удалили в вакууме. Остаток разбавили водой (20 мл) и скорректировали кислотность соляной кислотой 1 М (5 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 10 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 3/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы белого цвета (14 мг, 10%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 534.1 [M+H]<sup>+</sup>; и

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.43 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8.02 (dd, J=7.9, 1,8 Гц, 1H), 7.94 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.47 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6.85-6.79 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.21-3.14 (m, 2H), 3.14-3.06 (m, 2H), 2.49-2.45 (m, 1H), 1.20-1.14 (m, 4H).

Пример 3: 2-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-7-карбоновая кислота



Шаг 1: метил 3-ацетокси-4-метилбензоат

В смесь метил 3-гидрокси-4-метилбензоата (4,3 г, 26 ммоль) и пиридина (3,5 мл, 43 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавили уксусный ангидрид (4,0 мл, 43 ммоль) в ванне со льдом, и смесь размешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь погасили 50 мл воды. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 2).

Объединенные органические слои промыли соляной кислотой 1 М, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 10/1) для получения титульного соединения в виде бесцветного масла (5,3 г, 98%).

Шаг 2: метил 3-ацетокси-4-(бромметил)бензоат

В смесь метила 3-ацетокси-4-метилбензоата (5,3 г, 25,5 ммоль) и N-бромсукцинимид (4,6 г, 25,7 ммоль) в тетрахлорметане (100 мл) добавили азобисизобутиронитрил (210 мг, 1,3 ммоль). Смесь нагревали до появления конденсата и размешивали в течение 5

ч. Смесь сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 20/1) для получения титульного соединения в виде бесцветного масла (5,7 г, 77%).

Шаг 3: метил 3-ацетокси-4-(диэтоксифосфорил)метилбензоат

5 Раствор метил 3-ацетокси-4-(бромметил)бензоата (5,6 г, 20 ммоль) в триэтилфосфите (10 мл) нагревали при 150°C и размешивали в течение ночи. Смесь охладили до комнатной температуры. Триэтилфосфит удалили дистилляцией в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (по об.) = 10/1) для получения титульного соединения в виде бесцветного масла (6,7 г, 100%).

10 Шаг 4: метил 4-(диэтоксифосфорил)метил-3-гидроксибензоат

В смесь метил 3-ацетокси-4-(диэтоксифосфорил)метилбензоата (6,5 г, 19 ммоль) в метаноле (100 мл) добавили водный раствор карбоната калия (30 мл, 30 ммоль, 1,0 М). Полученную смесь размешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Большую часть метанола удалили концентрацией в вакууме. Остаток разбавили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 15 10 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 2/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы белого цвета (5,2 г, 91%).

20 МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 303.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Шаг 5: метил 4-(диэтоксифосфорил)метил-3-(метоксиметокси)бензоат

Метил 4-(диэтоксифосфорил)метил-3-гидроксибензоат (5,2 г, 17 ммоль) и диизопропилэтил амин (6,0 мл, 34 ммоль) растворили в дихлорметане (60 мл), и добавили по капле хлорметил метиловый эфир (2,3 мл, 30 ммоль) в ванне со льдом. Полученную 25 смесь размешивали при комнатной температуре в течение ночи, погасили 50 мл воды и экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 10 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 4/ 30 1) для получения титульного соединения в виде бесцветного масла (3,8 г, 64%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 347.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Шаг 6: метил 4-(2-(3-бром-6-метоксипиридин-2-ил)винил)-3-(метоксиметокси)бензоат

35 В смесь метил 4-(диэтоксифосфорилметил)-3-(метоксиметокси)бензоата (1,8 г, 5,2 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) добавили 60%-й гидрид натрия (270 мг, 6,8 ммоль) в ванне со льдом. Смесь размешивали в ванне со льдом в течение 30 минут, и затем добавили 3-бром-метоксипиридин-2-карбальдегид (1,0 г, 4,6 ммоль) (См. способ синтеза, описанный в Органической и Биомолекулярной Химии, 2003, (1) 16, 2865-2876).

Полученную смесь нагрели до комнатной температуры и продолжали размешивать в течение 4 ч. Затем реакционную смесь погасили 10 мл насыщенного водного хлорида 40 аммония. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / 45 этилацетат (по об.) = 5/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы желтого цвета (980 мг, 51%).

Шаг 7: метил 4-(2-(3-бром-6-метоксипиридин-2-ил)этил)-3-(метоксиметокси)бензоат

Метил 4-(2-(3-бром-6-метоксипиридин-2-ил)винил)-3-(метоксиметокси)бензоат (850

мг, 2,1 ммоль), ацетат натрия (1,1 г, 12,8 ммоль) и р-толуолсульфонила гидразид (2,4 г, 12,6 ммоль) растворили в смешанном растворителе тетрагидрофурана (30 мл) и воды (15 мл). Реакционную смесь нагревали до появления конденсата и размешивали в течение 24 ч. Затем реакционную смесь охладил до комнатной температуры, разбавили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 5/1) для получения титульного соединения в виде бледно-желтого масла (850 мг, 99%).

Шаг 8: метил 4-(2-(3-бром-6-метоксипиридин-2-ил)этил)-3-гидроксibenзоат

В смесь метил 4-(2-(3-бром-6-метоксипиридин-2-ил)этил)-3-(метоксиметокси)бензоата (850 мг, 2,1 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавили соляную кислоту 6 М (4 мл, 24 ммоль), и смесь нагрели до 50°C и размешивали в течение 5 ч. Затем смесь охладил до комнатной температуры и разбавили водой (20 мл). Полученную смесь скорректировали до основности твердым карбонатом калия и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 10 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 3/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы белого цвета (740 мг, 98%).

Шаг 9: метил 2-метокси-10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-7-карбоксилат

Йодид меди (160 мг, 0,84 ммоль), N,N-диметилглицин (90 мг, 0,87 ммоль), цезия карбонат (1,42 г, 4,04 ммоль) и 4-(2-(3-бром-6-метоксипиридин-2-ил)этил)-3-гидроксibenзоат (740 мг, 2,1 ммоль) растворили в 1,4-диоксане (10 мл) в атмосфере азота. Реакционный раствор нагревали до появления конденсата и размешивали в течение ночи. Реакционную смесь охладил до комнатной температуры, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (по об.) = 50/1) для получения продукта в виде твердой фазы белого цвета (470 мг, 82%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7.77 (dd, J=7.8, 1,6 Гц, 1H), 7.44 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.56 (d, J=8,7 Гц, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.28-3.16 (m, 4H).

Шаг 10: метил 2-оксо-1,2,10,11-тетрагидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-7-карбоксилат

Метил 2-метокси-10,11-дигидробензо-[6,7]-оксепино[3,2-b]пиридин-7-карбоксилат (470 мг, 1,6 ммоль) и йодид натрия (780 мг, 5,2 ммоль) растворили в ацетонитриле (5 мл) и добавили триметилсилил хлорид (0,43 мл, 5,0 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагрели до 85°C и размешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охладил до комнатной температуры, погасили 50 мл влажного раствора тиосульфата натрия и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 30 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (по об.) = 50/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы белого цвета (400 мг, 90%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.47 (s, 1H), 7.01-6.84 (m, 2H), 6.69 (dd, J=19.8, 8,7 Гц, 2H), 5.41 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.40-2.35 (m, 2H), 2.19-2.03 (m, 2H).

Шаг 11: метил 2-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-7-карбоксилат

Метил 2-оксо-1,2,10,11-тетрагидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-7-карбоксилат (400 мг, 1,5 ммоль), 4-(хлорметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (490 мг, 1,6 ммоль) и фосфат калия (1,0 г, 5 ммоль) растворили в DMF (10 мл). Реакционную смесь размешивали при 60°C в течение 30 минут. Затем реакционную смесь охладил до комнатной температуры, разбавили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 5/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы белого цвета (490 мг, 62%).

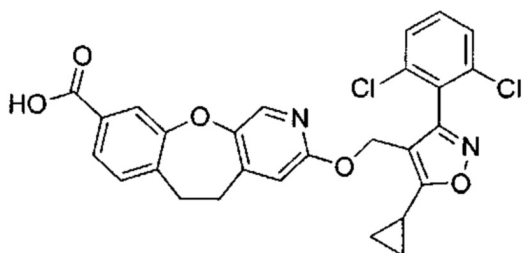
Шаг 12: 2-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-7-карбоновая кислота

В раствор метил 2-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (490 мг, 0,92 ммоль) в смешанном растворителе тетрагидрофурана (5 мл) и воды (5 мл) добавили гидроксид лития (360 мг, 9 ммоль). Реакционный раствор нагревали до 80°C и размешивали в течение ночи. Затем реакционный раствор охладил до комнатной температуры. Большую часть растворителя удалили в вакууме. Остаток разбавили водой (10 мл) и скорректировали кислотность соляной кислотой 2 М (8 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 10 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 1/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы белого цвета (370 мг, 78%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 522.7 [M+H]<sup>+</sup>; и

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93-7.77 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 4H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.42 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.24-3.21 (m, 2H), 3.13-3.10 (m, 2H), 2.36-2.29 (m, 1H), 1.30-1.24 (m, 2H), 1.16-1.12 (m, 2H).

Пример 4: 3-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-5,6-дигидробензо-[6,7]оксепино[2,3-c]пиридин-9-карбоновая кислота



Шаг 1: 2-метокси-5-(метоксиметокси) пиридин

В смесь 2-метокси-5-гидроксипиридин (3,3 г, 26,0 ммоль) в DMF (60 мл) добавили 60%-й гидрид натрия (2,2 г, 55 ммоль) в ванне со льдом. Реакционную смесь размешивали в ванне со льдом в течение 1 ч. Хлорметил метиловый эфир (3,0 мл, 39 ммоль) добавили на следующем этапе. Полученную смесь нагрели до комнатной температуры и размешивали в течение дополнительных 3 ч. Смесь погасили 50 мл воды. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 2). Объединенные органические слои

промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 10/1) для получения соединения в виде бесцветного масла (2,0 г, 46%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.97 (d, J=2,9 Гц, 1H), 7.35 (dd, J=8.9, 3,0 Гц, 1H), 6.70 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.51 (s, 3H).

Шаг 2: 2-метокси-5-(метоксиметокси)пиридин-4-карбоксальдегид

2-метокси-5-(метоксиметокси) пиридин (2,0 г, 12 ммоль) и диизопропиламин (0,03 мл, 0,3 ммоль) растворили в тетрагидрофуране (40 мл). Реакционную смесь охладил до -40°C, и добавили раствор метиллития в диэтиловом эфире (13,3 мл, 21 ммоль, 1,6 М). Затем реакционную смесь нагрели до 0°C и размешивали в течение 3 ч. Смеси дали остыть до -40°C снова, и добавили DMF (1,7 мл, 22 ммоль). Реакционную смесь продолжали размешивать при -40°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь погасили концентрированной соляной кислотой (8 мл) и тетрагидрофураном (19 мл), с последующим разбавлением водой (20 мл). Полученную смесь скорректировали до основности твердым карбонатом калия и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 10/1) для получения соединения в виде твердой фазы желтого цвета (1,4 г, 60%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.45 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.56 (s, 3H).

Шаг 3: метил 3-бром-4-(2-(2-метокси-5-(метоксиметокси)пиридин-4-ил)винил)бензоат

В смесь метил 3-бром-4-(диэтоксифосфорилметил)бензоата (3,9 г, 11 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавили 60%-й гидрид натрия (450 мг, 11 ммоль) в ванне со льдом. Реакционный раствор размешивали в ванне со льдом в течение 20 минут, и добавили по капле раствор 2-метокси-5-(метоксиметокси)пиридин-4-карбальдегида (1,4 г, 7,1 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). Полученную смесь нагрели до комнатной температуры и продолжали размешивать в течение 3 ч. Смесь погасили 50 мл воды и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 5/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы желтого цвета (1,4 г, 48%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.29 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7.78 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7.68 (d, J=16,4 Гц, 1H), 7.35 (d, J=16,4 Гц, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.55 (s, 3H).

Шаг 4: метил 3-бром-4-(2-(2-метокси-5-(метоксиметокси) пиридин-4-ил)этил)бензоат

Метил 3-бром-4-(2-(2-метокси-5-(метоксиметокси)пиридин-4-ил)винил)бензоат (1,4 г, 3,4 ммоль), ацетат натрия (1,7 г, 21 ммоль) и р-толуолсульфонила гидразид (3,8 г, 20 ммоль) растворили в смешанном растворителе тетрагидрофурана (20 мл) и воды (10 мл). Реакционную смесь нагревали до появления конденсата и размешивали в течение 24 ч. Затем реакционную смесь охладил до комнатной температуры, разбавили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 10 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной

хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 5/1) для получения титульного соединения в виде бледно-желтого масла (1,0 г, 72%).

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.24 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.23 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.13-3.03 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 2H).

Шаг 5: метил 3-бром-4-(2-(5-гидрокси-2-метоксипиридин-4-ил)этил)бензоат

В смесь метил 3-бром-4-(2-(2-метокси-5-(метоксиметокси)пиридин-4-ил)этил)бензоата (1,0 г, 2,4 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавили соляную кислоту (4 мл, 12 ммоль, 3 М), и реакционную смесь нагрели до 50°C и размешивали в течение 1 ч. Затем смесь охладил до комнатной температуры и разбавили водой (10 мл). Полученную смесь скорректировали до нейтральности твердым карбонатом калия и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 10 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 3/1) для получения продукта в виде твердой фазы желтого цвета (680 мг, 76%).

Шаг 6: метил 3-метокси-5,6-дигидробензо-[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-9-карбоксилат

Йодид меди (140 мг, 0,74 ммоль), N,N-диметилглицин (380 мг, 3,68 ммоль), цезия карбонат (1,30 г, 3,68 ммоль) и метил 3-бром-4-(2-(5-гидрокси-2-метоксипиридин-4-ил)этил)бензоат (670 мг, 1,83 ммоль) растворили в 1,4-диоксане (10 мл) в атмосфере азота. Реакционный раствор нагревали до появления конденсата и размешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь охладил до комнатной температуры и отфильтровали. Фильтрат сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 5/1) для получения продукта в виде бесцветного масла (500 мг, 96%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.08 (d, J=3,1 Гц, 1H), 7.86 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7.74 (dd, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7.22 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.23-3.15 (m, 2H), 3.15-3.06 (m, 2H).

Шаг 7: метил 3-оксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-9-карбоксилат

В смесь метил 3-метокси-5,6-дигидробензо-[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-9-карбоксилата (490 мг, 1,7 ммоль) и йодида натрия (1,4 г, 9,3 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) добавили триметилсилил хлорид (1,1 мл, 13 ммоль). Смесь нагрели до 85°C и размешивали в течение 5 ч. Затем смеси дали остыть до комнатной температуры, погасили 50 мл насыщенного водного тиосульфата натрия и экстрагировали этилацетатом (40 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 10 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (по об.) = 50/1) для получения продукта в виде масла коричневого цвета (330 мг, 75%).

Шаг 8: метил 3-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-5,6-дигидробензо-[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-9-карбоксилат

Метил 3-оксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-9-карбоксилат (158 мг, 0,6 ммоль), 4-(хлорметил)-5-пропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (414 мг, 1,4 ммоль) и фосфат калия (396 мг, 1,9 ммоль) растворили в DMF (5 мл). Реакционную смесь нагрели до 60°C и размешивали в течение 2 ч. Затем смесь охладил до комнатной температуры, разбавили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл × 2).



Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 5/1) для получения титульного соединения в виде

5 твердой фазы желтого цвета (130 мг, 42%).  
Шаг 9: 3-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-5,6-дигидробензо-[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-9-карбоновая кислота

Метил 3-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-5,6-дигидробензо-[6,7]оксепино[2,3-с]пиридин-9-карбоксилат (148 мг, 0,27 ммоль)

10 растворили в смешанном растворителе тетрагидрофурана (2 мл) и воды (2 мл) и добавили гидроксид лития (120 мг, 2,9 ммоль). Реакционный раствор нагревали до 80°C и размешивали в течение 3 ч. Большую часть растворителя удалили в вакууме. Остаток разбавили водой (10 мл) и скорректировали кислотность соляной кислотой 2 М (5 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2). Объединенные

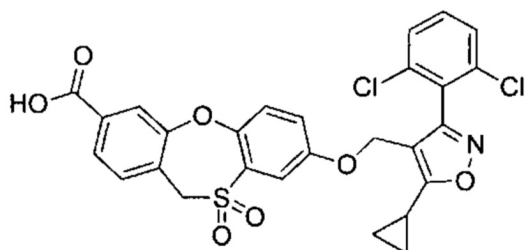
15 органические слои промыли 10 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме для получения титульного соединения в виде твердой фазы белого цвета (120 мг, 83%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 523.2 [M+H]<sup>+</sup>; и

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.93 (s, 1H), 7.69 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7.66-7.65 (m, 1H), 7.56-7.55 (m, 2H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.36 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.13-3.11 (m, 2H), 3.04-3.02 (m, 2H), 2.49-2.43 (m, 1H), 1.19-1.17 (m, 2H), 1.12-1.10 (m, 2H).

Пример 5:

8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-11Н-дibenzo[b,f] [1,4]оксатиепин-3-карбоновая кислота-10,10-диоксид



Шаг 1: метил 3-бром-4-(((2,5-диметоксифенил)тио)метил)бензоат

В смесь метил 3-бром-4-(бромметил)бензоата (1,7 г, 5,5 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл) добавили карбонат калия (1,5 г, 11 ммоль) и 2,5-диметилбензол тиол (0,83 мл, 6,1 ммоль) в ванне со льдом. Смесь размешивали в ванне со льдом в течение 2 ч. Затем реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 20/1) для получения титульного соединения в виде желтого масла (2,0 г, 89%).

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7.84 (dd, J=8,0, 1,7 Гц, 1H), 7.32 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.76 (dd, J=4.7, 2,2 Гц, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).

Шаг 2: метил 3-бром-4-(((2,5-дигидроксифенил)тио)метил)бензоат

Метил 3-бром-4-(((2,5-диметоксифенил)тио)метил)бензоат (100 мг, 0,25 ммоль) растворили в сухом дихлорметане (30 мл) в атмосфере азота. Смесь охладили до -78°C,

и добавили по капле раствор трехбромистого бора в метиленхлориде (2,5 мл, 2,5 ммоль, 1 М). Полученную смесь нагрели до комнатной температуры и размешивали в течение ночи. Реакционную смесь погасили 5 мл метанола, разбавили водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (40 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 4/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы желтого цвета (53 мг, 57%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 369.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Шаг 3: метил 8-гидрокси-11Н-дibenzo[b,f][1,4] оксатиепин-3-карбоксилат

Метил 3-бром-4-(((2,5-дигидроксифенил)тио)метил)бензоат (400 мг, 1,1 ммоль), йодид меди (20 мг, 0,11 ммоль), N,N-диметилглицин (33 мг, 0,32 ммоль) и цезия карбонат (710 мг, 2,2 ммоль) растворили в диоксане (10 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагрели до 90°C и размешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, смесь отфильтровали. Отжатый осадок промыли этилацетатом (10 мл). Объединенные фильтраты сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 4/1) для получения титульного соединения в виде желтого масла (60 мг, 20%).

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86-7.84 (m, 2H), 7.35 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7.12 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6.56-6.49 (m, 2H), 5.03 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.93 (s, 3H).

Шаг 4: метил 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-11Н-дibenzo[b,f][1,4]оксатиепин-3-карбоксилат

4-(хлорметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (100 мг, 0,33 ммоль), метил 8-гидрокси-11Н-дibenzo[b,f][1,4]оксатиепин-3-карбоксилат (60 мг, 0,21 ммоль) и фосфат калия (66 мг, 0,31 ммоль) растворили в N,N-диметилформамиде (10 мл). Реакционную смесь нагрели до 60°C и размешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 10/1) для получения титульного соединения в виде желтого масла (50 мг, 43%).

Шаг 5: метил 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-11Н-дibenzo[b,f][1,4]оксатиепин-3-карбоксилат-10,10-диоксид

В смесь метил 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-11Н-дibenzo[b,f][1,4]оксатиепин-3-карбоксилата (200 мг, 0,36 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавили m-хлопербензойную кислоту (300 мг, 1,48 ммоль). Реакционную смесь размешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавили насыщенный водный раствор карбоната натрия (30 мл). Полученную смесь размешивали в течение 30 минут и экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 4/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы желтого цвета (200 мг, 95%).

Шаг 6: 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-11Н-дibenzo

[b,f][1,4]оксатиепин-3-карбоновая кислота-10,10-диоксид

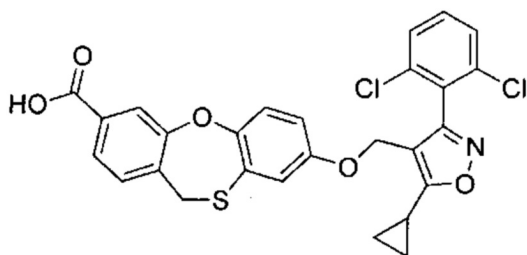
Метил 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-11Н-дibenzo [b,f][1,4]оксатиа-3-карбоксилат-10,10-диоксид (200 мг, 0,34 ммоль) растворили в смешанном растворителе тетрагидрофурана (4 мл) и воды (4 мл) и добавили гидроксид лития (150 мг, 3,57 ммоль). Реакционную смесь нагрели до 40°C и размешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь охладили до комнатной температуры. Большую часть растворителя удалили в вакууме. Остаток разбавили водой (10 мл). Полученную смесь скорректировали до кислотности соляной кислотой 2 М (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 10 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали. Фильтрат сконцентрировали в вакууме для получения титульного соединения в виде твердой фазы белого цвета (120 мг, 61%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 572.1 [M+H]<sup>+</sup>; и

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02-7.96 (m, 2H), 7.55 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 3H), 6.96 (dd, J=9.0, 2,9 Гц, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.30-1.26 (m, 2H), 1.19-1.14 (m, 2H).

Пример 6:

8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-11Н-дibenzo [b,f][1,4]оксатиепин-3-карбоновая кислота



Шаг 1: 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-11Н-дibenzo [b,f][1,4]оксатиепин-3-карбоновая кислота

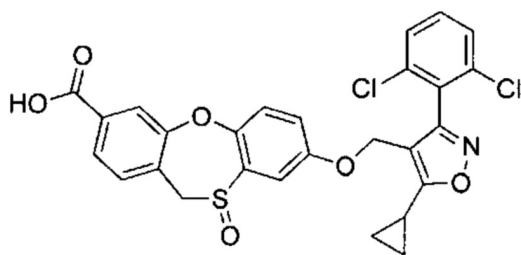
Метил 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-11Н-дibenzo [b,f][1,4]оксатиепин-3-карбоксилат (50 мг, 0,1 ммоль) растворили в смешанном растворителе тетрагидрофурана (2 мл) и воды (2 мл), и добавили гидроксид лития (40 мг, 1,0 ммоль). Реакционную смесь нагрели до 40°C и размешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь охладили до комнатной температуры. Большую часть растворителя удалили в вакууме. Остаток разбавили водой (10 мл), скорректировали кислотность соляной кислотой 2 М (3 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 10 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 1/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы белого цвета (35 мг, 72%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 540.1 [M+H]<sup>+</sup>; и

<sup>1</sup>Н ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.92-7.88 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 3H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.11 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6.51 (dd, J=8.9, 2,9 Гц, 1H), 6.45 (d, J=2,8 Гц, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.30-1.26 (m, 2H), 1.15-1.12 (m, 2H).

Пример 7:

8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-11Н-дibenzo [b,f][1,4]оксатиепин-3-карбоновая кислота-10-оксид



Шаг 1: метил 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-11Н-дibenzo[b,f][1,4]оксатиепин-3-карбоксилат-10-оксид

Метил 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-11Н-дibenzo[b,f][1,4]оксатиепин-3-карбоксилат (200 мг, 0,36 ммоль) растворили в дихлорметане (10 мл), и по частям добавили 3-хлорпероксибензойную кислоту (69 мг, 0,34 ммоль) в ванне со льдом. Реакционный раствор размешивали в течение ночи в ванне со льдом.

Насыщенный водный раствор карбоната натрия (30 мл) добавили на следующем этапе.

Конечный раствор размешивали в течение 30 минут и экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 4/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы белого цвета (154 мг, 75%).

Шаг 2: 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-11Н-дibenzo[b,f][1,4]оксатиепин-3-карбоновая кислота-10-оксид

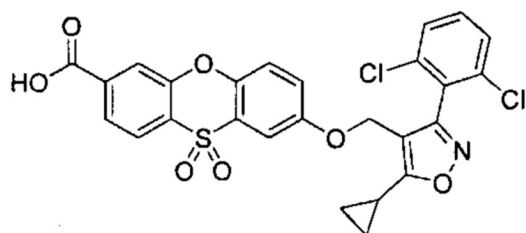
Метил 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-11Н-дibenzo[b,f][1,4]оксатиепин-3-карбоксилат-10-оксид (154 мг, 0,27 ммоль) растворили в смешанном растворителе тетрагидрофурана (3 мл) и воды (3 мл) и добавили гидроксид лития (120 мг, 2,8 ммоль). Реакционную смесь нагрели до 40°C и размешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь охладили до комнатной температуры. Большую часть растворителя удалили в вакууме. Полученную смесь разбавили водой (10 мл) и скорректировали кислотность соляной кислотой 2 М (4 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 10 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме для получения титульного соединения в виде твердой фазы белого цвета (134 мг, 89%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 556.1 [M+H]<sup>+</sup>; и

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.23 (s, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.61-7.49 (m, 4H), 7.40 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7.12 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6.97 (dd, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 4.94 (q, J=12,3 Гц, 2H), 4.86 (d, J=13,6 Гц, 1H), 4.56 (d, J=13,6 Гц, 1H), 2.46-2.42 (m, 1H), 1.28-1.12 (m, 4H).

Пример 8:

8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)феноксатин-3-карбоновая кислота-10,10-диоксид



Шаг 1: метил 3-бром-4-йодобензоат

В раствор метил 4-амино-3-бромбензоата (5,0 г, 21,7 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавили соляную кислоту (40 мл, 120 ммоль, 3 М) в ванне со льдом, затем медленно по капле добавили раствор нитрита натрия (1,65 г, 23,9 ммоль) в воде (20 мл), и смесь размешивали в течение 1 ч в ванне со льдом. Добавили раствор йодида калия (7,2 г, 43 ммоль) в воде (20 мл), и полученную смесь нагрели до комнатной температуры и размешивали в течение 2 ч. Смесь погасили 20 мл насыщенного водного бисульфата натрия. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 10 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 20/1) для получения соединения в виде желтого масла (5,8 г, 78%).

Шаг 2: метил 3-бром-4-(2,5-диметоксифенил)тио)бензоат

Метил 3-бром-4-йодобензоат (500 мг, 1,0 ммоль), 2,5-диметокситиофенол (0,22 мл, 1,5 молекулярных массы), L-пролин (33 мг, 0,29 ммоль), йодид меди (28 мг, 0,15 ммоль) и карбонат калия (405 мг, 2,9 ммоль) растворили в диметиловом эфире этиленгликоля (5 мл) и нагрели смесь до 80°C и размешивали в течение ночи. Затем смесь охладили до комнатной температуры и погасили 10 мл воды. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 10 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 4/1) для получения титульного соединения в виде желтого масла (530 мг, 90%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.20 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7.74 (dd, J=8.4, 1,6 Гц, 1H), 7.10 (d, J=3,0 Гц, 1H), 7.04 (dd, J=9.0, 3,0 Гц, 1H), 6.98 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6.72 (d, J=3,3 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

Шаг 3: метил 3-бром-4-(2,5-дигидроксифенил)тио)бензоат

Метил 3-бром-4-(2,5-диметоксифенил)тио)бензоат (625 мг, 1,6 ммоль) растворили в сухом дихлорметане (30 мл) в атмосфере азота, Смесь охладили до -78°C, и добавили по капле раствор трехбромистого бора в метиленхлориде (8,1 мл, 8,1 ммоль, 1,0 М). Затем полученную смесь нагрели до комнатной температуры и размешивали в течение ночи. Смесь погасили 5 мл метанола и разбавили водой (20 мл). Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 4/1) для получения титульного соединения в виде желтого масла (241 мг, 42%).

МС (ЭРИ, отр. ион) уд.з.: 353.0 [M-H]<sup>-</sup>.

Шаг 4: метил 8-гидроксифеноксатиин-3-карбоксилат

Метил 3-бром-4-(2,5-дигидроксифенил)тио)бензоат (241 мг, 0,68 ммоль), N,N-диметилглицин (20 мг, 0,19 ммоль), йодид меди (12 мг, 0,06 ммоль) и цезия карбонат (440 мг, 1,32 ммоль) растворили в 1,4-диоксан (10 мл), и реакционную смесь нагрели до 90°C и размешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 4/1) для получения соединения в виде желтого

масла (50 мг, 27%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 275.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Шаг 5: метил 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)феноксатиин-3-карбоксилат

4-(хлорметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (80 мг, 0,26 ммоль), метил 8-гидроксифеноксатиин-3-карбоксилат (50 мг, 0,18 ммоль) и фосфат калия (60 мг, 0,28 ммоль) растворили в DMF (10 мл), и смесь нагрели до 60°C и размешивали в течение ночи. Затем смесь охладил до комнатной температуры, разбавили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 10 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 10/1) для получения соединения в виде твердой фазы желтого цвета (56 мг, 57%).

Шаг 6: метил 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)феноксантиин-3-карбоксилат-10,10-диоксид

В раствор метил 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)феноксатиин-3-карбоксилата (56 мг, 0,1 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавили m-хлорпербензойную кислоту (100 мг, 0,5 ммоль), и реакционную смесь размешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавили насыщенный водный раствор карбоната натрия (30 мл). Полученную смесь размешивали в течение 30 минут и экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 4/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы белого цвета (56 мг, 94%).

Шаг 7: 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)феноксатиин-3-карбоновая кислота-10,10-диоксид

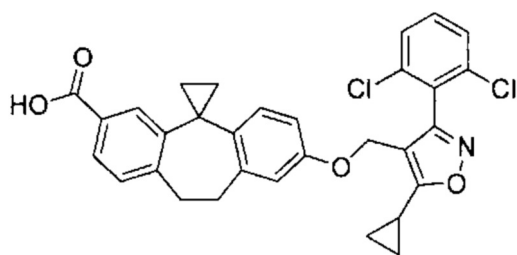
Метил 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси), феноксатиин-3-карбоксилат-10,10-диоксид (60 мг, 0,1 ммоль) растворили в смешанном растворителе тетрагидрофурана (2 мл) и воды (2 мл), и добавили гидроксид лития (44 мг, 1,1 ммоль). Смесь нагрели до 40°C и размешивали в течение ночи. Затем смесь охладил до комнатной температуры, и большую часть растворителя удалили в вакууме. Остаток разбавили водой (10 мл). Полученную смесь скорректировали до кислотности соляной кислотой (2 мл, 2 М). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 10 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, и отфильтровали. Фильтрат сконцентрировали в вакууме для получения титульного соединения в виде твердой фазы белого цвета (35 мг, 60%).

ЖХ-МС (ЭРИ-ИАД, отр. ион) уд.з.: 556.0 [M-H]<sup>-</sup>; и

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.56 (s, 1H), 8.20-8.18 (m, 1H), 8.00-7.90 (m, 2H), 7.62-7.48 (m, 5H), 7.22-7.20 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 2.18-1.99 (m, 1H), 1.35-1.14 (m, 4H).

Пример 9:

2'-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10',11'-дигидроспиро [циклопропан-1,5'-дibenzo[a,d][7]аннулен]-7'-карбоновая кислота



Шаг 1: 8-метокси-5 метилен-10,11-дигидро-5H-дibenzo[a,d][7]аннулен-3-карбоновая кислота

В смесь метил 8-метокси-5-оксо-10,11-дигидро-5H-дibenzo[a,d][7]аннулен-3-карбоновой кислоты (510 мг, 1,8 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (20 мл) добавили по капле раствор бромида магния в тетрагидрофуране (1,8 мл, 5,4 ммоль, 3,0 М) в ванне со льдом. После добавления смесь размешивали в ванне со льдом в течение 30 минут, затем нагрели до комнатной температуры и размешивали в течение 1 ч, и наконец нагрели до появления конденсата и размешивали в течение ночи. Затем смеси дали остыть до комнатной температуры и погасили 20 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (по об.) = 50/1) для получения титульного соединения в виде бледно-желтой твердой фазы (262 мг, 52%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 281.3 [M+H]<sup>+</sup>; и

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.81 (br.s, 1H), 7.85 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7.79 (dd, J=7.8, 1,6 Гц, 1H), 7.34-7.23 (m, 2H), 6.81-6.71 (m, 2H), 5.39 (d, J=15,3 Гц, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.13-3.01 (m, 4H).

Шаг 2: метил 8-метокси-5-метилен-10,11-дигидро-5H-дibenzo[a,d][7]аннулен-3-карбоксилат

Метил 8-метокси-5-метилен-10,11-дигидро-5H-дibenzo[a,d][7]аннулен-3-карбоновая кислота (250 мг, 0,89 ммоль), безводный метанол (50 мг, 1,56 ммоль) и трифенилфосфин (350 мг, 1,33 ммоль) растворили в безводном тетрагидрофуране (15 мл). Смесь охладил до 0°C, и медленно добавили по капле диэтил азодикарбоксилат (0,22 мл, 1,4 ммоль). Затем полученную смесь нагрели до комнатной температуры и размешивали в течение 1 ч. Смесь погасили 20 мл воды, и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 10/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы белого цвета (220 мг, 84%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 295.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Шаг 3: метил 2'-метокси-10',11'-дигидроspиро[циклопропан-1,5'-дibenzo[a,d][7]аннулен]-7'-карбоксилат

Безводный дихлорметан (30 мл) и растворе диэтилцинк в n-гексане (3,4 мл, 3,4 ммоль, 1,0 М) поместили в реакционный сосуд. Смесь охладил до -20°C, и затем по капле добавили трифторуксусную кислоту (0,25 мл, 3,4 ммоль). Полученную смесь продолжали размешивать при -20°C в течение 1 ч. Затем смесь нагрели до 0°C, и добавили по капле диодометан (0,27 мл, 3,3 ммоль). Полученную смесь размешивали при 0°C в течение

40 минут и добавили по капле раствор метил 8-метокси-5 метилен-10,11-дигидро-5Н-дibenzo[a,d][7]аннулен-3-карбоксилата (330 мг, 1,1 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Полученную смесь нагрели до комнатной температуры и размешивали в течение 3 ч. Смесь погасили 20 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония, и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 10/1) для получения титульного соединения в виде бледно-желтой твердой фазы (300 мг, 87%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 309.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Шаг 4: метил 2'-гидроксид-10',11'-дигидроspiro[циклопропан-1,5'-дibenzo[a,d][7]аннулен]-7'-карбоксилат

Метил 2'-гидроксид-10',11'-дигидроspiro[циклопропан-1,5'-дibenzo[a,d][7]аннулен]-7 карбоксилат (200 мг, 0,65 ммоль) растворили в безводном дихлорметане (20 мл) в атмосфере азота. Смесь охладил до -78°C, и добавили по капле раствор трехбромистого бора в метиленхлориде (1,4 мл, 1,4 ммоль, 1,0 М). Полученную смесь нагрели до комнатной температуры и размешивали в течение ночи. Смесь погасили 5 мл метанола, разбавили водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 5/1) для получения титульного соединения в виде желтого масла (80 мг, 41%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 295.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Шаг 5: метил 2'-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10',11'-дигидроspiro[циклопропан-1,5'-дibenzo[a,d][7]аннулен]-7'-карбоксилат

4-(хлорметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (53 мг, 0,17 ммоль), метил 2'-гидроксид-10',11'-дигидроspiro[циклопропан-1,5'-дibenzo[a,d][7]аннулен]-7 карбоксилат (40 мг, 0,14 ммоль) и фосфат калия (58 мг, 0,27 ммоль) растворили в DMF (8 мл), и смесь нагрели до 60°C и размешивали в течение ночи. Затем смесь охладил до комнатной температуры, разбавили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 10 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 5/1) для получения титульного соединения в виде бледно-желтой твердой фазы (50 мг, 66%).

Шаг 6: 2'-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10',11'-дигидроspiro[циклопропан-1,5'-дibenzo[a,d][7]аннулен]-7'-карбоновая кислота

Метил 2'-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10',11'-дигидроspiro[циклопропан-1,5'-дibenzo[a,d][7]аннулен]-7'-карбоксилат (55 мг, 0,1 ммоль) растворили в смешанном растворителе тетрагидрофура на (2 мл) и воды (2 мл), добавили гидроксид лития (44 мг, 1,0 ммоль), и смесь нагрели до 80°C и размешивали в течение 3 ч. Затем реакционную смесь охладил до комнатной температуры, и большую часть растворителя удалили в вакууме. Остаток разбавили водой (10 мл). Полученную смесь скорректировали до кислотности соляной кислотой (2 мл, 2 М). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 10 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом



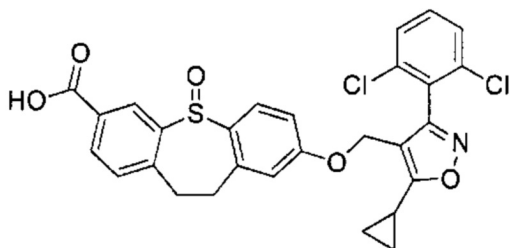
натрия, и отфильтровали. Фильтрат сконцентрировали в вакууме для получения титульного соединения в виде твердой фазы белого цвета (42 мг, 80%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 546.2 [M+H]<sup>+</sup>; и

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.95 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7.83 (dd, J=7.8, 1,6 Гц, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.13 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6.59 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6.55 (dd, J=8.5, 2,6 Гц, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.42-3.26 (m, 4H), 2.19-2.09 (m, 1H), 1.36-1.28 (m, 4H), 1.14-1.08 (m, 2H), 0.93-0.86 (m, 2H).

Пример 10:

8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидродибензо[b,f]тиепин-3-карбоновая кислота-5-оксид



Шаг 1: метил 4-(бромметил)-3-йодобензоат

В смесь метил 3-йодо-4-метилбензоата (4,8 г, 17,5 ммоль) в тетрахлорметане (100 мл) добавили N-бромсукцинимид (3,7 г, 21,0 ммоль) и пероксид бензоила (0,4 г, 1,7 ммоль) в атмосфере азота, и смесь нагревали до 70°C и размешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, смесь погасили 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (100 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 30/1) для получения титульного соединения в виде желтого масла (5,0 г, 80%).

Шаг 2 : метил 4-(диэтоксифосфорил) метил)-3-йодобензоат

Раствор метил 4-(бромметил)-3-йодобензоата (5,0 г, 14,0 ммоль) в триэтилфосфите (20 мл) нагревали до 150°C и размешивали в течение ночи. Раствор охладили до комнатной температуры, и триэтилфосфит удалили дистилляцией в вакууме для получения титульного соединения в виде желтого масла (5,7 г, 100%).

Шаг 3: метил 4-(2-бром-5-(метоксиметокси)стирил)-3-йодобензоат

В смесь метил 4-(диэтоксифосфорил)метил)-3-йодобензоата (5,7 г, 14,0 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавили 60%-й гидрид натрия (660 мг, 27,5 ммоль) в ванне со льдом. Реакционный раствор размешивали в ванне со льдом в течение 20 минут, и добавили по капле раствор 2-бром-5-(метоксиметокси)бензальдегида (3,7 г, 15 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Полученную смесь продолжали размешивать в ванне со льдом в течение 4 ч. Затем реакционную смесь погасили 20 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 40/1), для получения титульного соединения в виде желтого масла (5,6 г, 80%).

Шаг 4: метил 4-(2-бром-5-(метоксиметокси)фенэтил)-3-йодобензоат

Метил 4-(2-бром-5-(метоксиметокси)стирил)-3-йодобензоат (5,2 г, 10,4 ммоль), ацетат

натрия (5,1 г, 62,3 ммоль) и р-толуолсульфонила гидразид (11,6 г, 62,3 ммоль) растворили в смешанном растворителе тетрагидрофурана (100 мл) и воды (50 мл), и смесь нагревали до появления конденсата и размешивали в течение 24 ч. Затем реакционную смесь охладил

5 экстрагировали дихлорметаном (150 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 30/1) для получения титульного соединения в виде бледно-желтого масла (4,5 г, 85%).

10 Шаг 5: метил 4-(2-бром-5-(метоксиметокси)фенэтил)-3-меркаптобензоат

Метил 4-(2-бром-5-(метоксиметокси)фенэтил)-3-йодобензоат (500 мг, 1,0 ммоль), очищенную серу (95 мг, 3,0 ммоль), йодид меди (18 мг, 0,1 ммоль) и карбонат калия (273 мг, 2,0 ммоль) растворили в DMF (5 мл) и нагрели смесь до 90°C и размешивали в течение ночи. Реакционную смесь охладил

15 борогидрида натрия (113 мг, 3,0 ммоль) по частям. Полученную смесь нагревали до 40°C и размешивали в течение 5 ч, затем охладил до комнатной температуры, и погасили 20 мл воды. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 10 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в

20 вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 8/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы белого цвета (170 мг, 42%).

ЖХ-МС (ЭРИ-ИАД, отр. ион) уд.з.: 409.1 [M-H]<sup>-</sup>.

Шаг 6: метил 8-(метоксиметокси)-10,11-дигидродибензо[b,f]тиепин-3-карбоксилат

25 Метил 4-(2-бром-5-(метоксиметокси)фенэтил)-3-меркаптобензоат (170 мг, 0,4 ммоль), йодид меди (15 мг, 0,08 ммоль), N,N-диметилглицин (8 мг, 0,07 ммоль) и карбонат калия (263 мг, 1,24 ммоль) растворили в безводном DMF (10 мл) в атмосфере азота, и смесь нагрели до 125°C и размешивали в течение ночи. Затем смесь охладил до комнатной температуры и погасили 20 мл воды. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом

30 (40 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 10/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы белого цвета (90 мг, 66%).

35 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.13 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7.80 (dd, J=8.0, 1,7 Гц, 1H), 7.42 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7.20 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6.90 (d, J=2,6 Гц, 1H), 6.82 (dd, J=8.5, 2,7 Гц, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.37 (s, 4H).

Шаг 7: метил 8-гидрокси-10,11-дигидродибензо[b,f]тиепин-3-карбоксилат

40 В смесь метила 8-(метоксиметокси)-10,11-дигидродибензо[b,f]тиепин-3-карбоксилат (370 мг, 1,12 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавили соляную кислоту (20 мл, 60 ммоль, 3 M), и смесь нагрели до 50°C и размешивали в течение ночи. Затем смесь охладил до комнатной температуры и разбавили водой (20 мл). Полученную смесь скорректировали до нейтральности твердым карбонатом калия, и полученную смесь

45 экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 10 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 4/

1) для получения продукта в виде твердой фазы белого цвета (310 мг, 97%).

Шаг 8: метил 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидродибензо[b,f]тиепин-3-карбоксилат

Решение метила 8-гидрокси-10,11-дигидродибензо[b,f]тиепин-3-карбоксилат (310 мг, 1,1 ммоль), 4-(хлорметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (500 мг, 1,6 ммоль) и фосфат калия (340 г, 1,6 ммоль) в DMF (10 мл) нагрели до 60°C и размешивали в течение 3 ч. Затем смесь охладили до комнатной температуры и разбавили водой, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 10 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 10/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы белого цвета (340 мг, 57%).

Шаг 9: метил 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидродибензо[b,f]тиепин-3-карбоксилат-5-оксид

В раствор метила 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидродибензо[b,f]тиепин-3-карбоксилата (130 мг, 0,24 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавили m-хлорпербензойную кислоту (45 мг, 0,22 ммоль) по частям в ванне со льдом, и смесь размешивали в ванне со льдом в течение ночи. Затем добавили насыщенный водный раствор карбоната натрия (30 мл). Полученную смесь размешивали в течение 30 минут и экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 4/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы белого цвета (70 мг, 52%).

Шаг 10: 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидродибензо[b,f]тиепин-3-карбоновая кислота-5-оксид

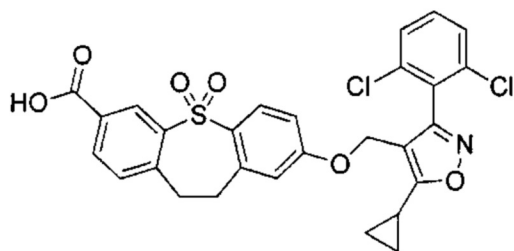
Метил 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидродибензо[b,f]тиепин-3-карбоксилат-5-оксид (70 мг, 0,12 ммоль) растворили в смешанном растворителе тетрагидрофурана (2 мл) и воды (2 мл), с последующим добавлением гидроокиси (50 мг, 1,2 ммоль), и смесь нагрели до 40°C и размешивали в течение ночи. Затем смесь охладили до комнатной температуры, и большую часть растворителя удалили в вакууме. Остаток разбавили водой (10 мл). Полученную смесь скорректировали до кислотности соляной кислотой (2 мл, 2 М). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 10 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, и отфильтровали. Фильтрат сконцентрировали в вакууме для получения титульного соединения в виде твердой фазы белого цвета (54 мг, 79%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 553.7 [M+H]<sup>+</sup>; и

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.18 (s, 1H), 7.92 (dd, J=7.8, 1,4 Гц, 1H), 7.55-7.42 (m, 2H), 7.51-7.40 (m, 3H), 6.86-6.79 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.49-3.43 (m, 4H), 2.44-2.37 (m, 1H), 1.17-1.09 (m, 4H).

Пример 11:

8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидродибензо[b,f]тиепин-3-карбоновая кислота-5,5-диоксид



Шаг 1: метил 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидродибензо[b,f]тиепин-3-карбоксилат-5,5-диоксид

В раствор метил 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидродибензо[b,f]тиепин-3-карбоксилата (120 мг, 0,22 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавили m-хлопербензойную кислоту (220 мг, 1,1 ммоль), смесь размешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавили насыщенный водный раствор карбоната натрия (50 мл). Полученную смесь размешивали в течение 30 минут и экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 5/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы белого цвета (67 мг, 53%).

Шаг 2: 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидродибензо[b,f]тиепин-3-карбоновая кислота-5,5-диоксид

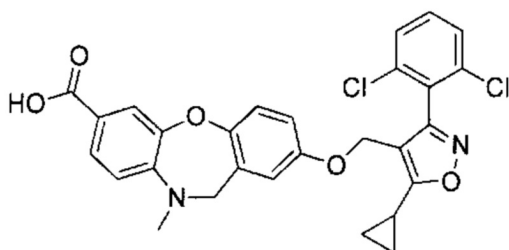
Метил 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидродибензо[b,f]тиепин-3-карбоксилат-5,5-диоксид (70 мг, 0,12 ммоль) растворили в смешанном растворителе тетрагидрофурана (2 мл) и воды (2 мл), с последующим добавлением гидроксида лития (50 мг, 1,2 ммоль), и смесь нагрели до 40°C и размешивали в течение ночи. Затем смесь охладил до комнатной температуры, и большую часть растворителя удалили в вакууме. Остаток разбавили водой (10 мл). Полученную смесь скорректировали до кислотности соляной кислотой (2 мл, 2 М). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 10 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, и отфильтровали. Фильтрат сконцентрировали в вакууме для получения титульного соединения в виде твердой фазы белого цвета (45 мг, 66%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 570.0 [M+H]<sup>+</sup>; и

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.48 (s, 1H), 8.16-8.08 (m, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.64-7.45 (m, 4H), 7.01-6.85 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.50-3.45 (m, 4H), 2.47-2.42 (m, 1H), 1.19-1.12 (m, 4H).

Пример 12:

2-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10-метил-10,11-дигидродибензо[b,f][1,4]оксазепин-7-карбоновая кислота



Шаг 1: метил 3-бром-4-(2,5-дигидроксифенил)аминобензоат

Смесь метил 4-амино-3-бромбензоат (5,0 г, 21,7 ммоль) и 2,5-гидроксибензальдегида

(4,5 г, 33 ммоль) в метаноле (50 мл) нагрели до 40°C и размешивали в течение ночи. Смесь охладили до 0°C, с последующим добавлением борогидрида натрия (1,65 г, 43,4 ммоль) по частям. Полученную смесь нагрели до комнатной температуры и размешивали в течение 6 ч. Большую часть растворителя удалили в вакууме. Остаток разбавили

5 водой (50 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (80 мл × 2).

Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, и отфильтровали. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 4/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы коричневого

10 цвета (3,6 г, 47%).

Шаг 2: метил 3-бром-4-(6-гидрокси-2Н-бензо[е][1,3]оксазин-3(4Н)-ил)бензоат

В смесь метил 3-бром-4-(2,5-дигидроксифенил)амино)бензоата (3,0 г, 8,5 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавили формальдегид (2,4 ммоль) и уксусную кислоту (0,2 мл), и смесь размешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь погасили

15 30 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (100 мл × 2). Объединенные органические слои промыли

20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 4/

20 1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы желтого цвета (2,5 г, 81%).

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.26 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7.87 (dd, J=8.4, 2,0 Гц, 1H), 7.42 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6.76 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6.67 (dd, J=8.8, 3,0 Гц, 1H), 6.52 (d, J=2,9 Гц, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.05 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.90 (s, 3H).

Шаг 3: метил 3-бром-4-(2,5-дигидроксibenзил)(метил)амино)бензоат

Метил 3-бром-4-(6-гидрокси-2Н-бензо[е][1,3]оксазин-3(4Н)-ил)бензоат (2,5 г, 6,9 ммоль) растворили в тетрагидрофуране (10 мл), добавили борогидрид натрия (1,3 г, 34 ммоль) по частям в ванне со льдом, затем медленно добавили уксусную кислоту (20 мл) по капле, и смесь нагрели до комнатной температуры и размешивали в течение

30 ночи. Смесь погасили 50 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия.

Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (по об.) = 30/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы белого цвета

35 (1,6 г, 65%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.78 (s, 1H), 8.29 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8.01 (dd, J=8.4, 1,9 Гц, 1H), 7.31 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6.77 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6.71 (dd, J=8.6, 2,9 Гц, 1H), 6.65 (d, J=2,8 Гц, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.75 (s, 3H).

Шаг 4: метил 2-гидрокси-10-метил-10,11-дигидродибензо[b,f][1,4]оксазепин-7-карбоксилат

Метил 3-бром-4-(2,5-дигидроксibenзил)(метил)амино)бензоат (1,6 г, 4,4 ммоль), йодид меди (83 мг, 0,44 ммоль), N,N-диметилглицин (140 мг, 1,36 ммоль) и цезия карбонат (2,8 г, 8,6 ммоль) растворили в диоксане (50 мл) в атмосфере азота, и смесь нагрели до

45 90°C и размешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, смесь отфильтровали. Отжатый осадок промыли этилацетатом (10 мл). Объединенные фильтраты сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 4/1) для получения

титульного соединения в виде твердой фазы желтого цвета (680 мг, 55%).

МС(ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 286.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Шаг 5: метил 2-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10-метил-10,11-дигидродибензо[b,f][1,4]оксазепин-7-карбоксилат

Метил 2-гидрокси-10-метил-10,11-дигидродибензо[b,f][1,4]оксазепин-7-карбоксилат (680 мг, 2,4 ммоль), 4-(хлорметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (1,0 г, 3,3 ммоль) и фосфат калия (760 мг, 3,6 ммоль) растворили в DMF (20 мл), и смесь размешивали при 60°C в течение 3 ч. Затем смесь охладил до комнатной температуры, разбавили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 10 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 4/1) для получения титульного соединения в виде желтого масла (750 мг, 57%).

Шаг 6: метил 2-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10-метил-10,11-дигидродибензо[b,f][1,4]оксазепин-7-карбоновая кислота

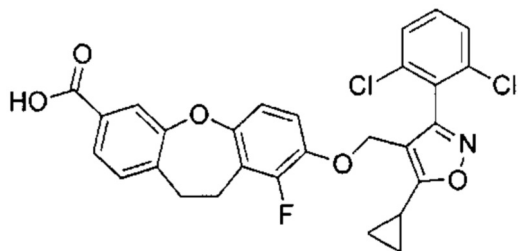
Метил 2-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10-метил-10,11-дигидродибензо[b,f][1,4]оксазепин-7-карбоксилат (750 мг, 1,4 ммоль) растворили в смешанном растворителе тетрагидрофурана (15 мл) и воды (15 мл), с последующим добавлением гидроксида лития (570 мг, 14 ммоль), и смесь нагрели до 50°C и размешивали в течение 4 дней. Затем смесь охладил до комнатной температуры. Большую часть растворителя удалили в вакууме. Остаток разбавили водой (20 мл). Полученную смесь скорректировали до кислотности соляной кислотой (10 мл, 2 М). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 10 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, и отфильтровали. Фильтрат сконцентрировали в вакууме для получения титульного соединения в виде твердой фазы белого цвета (530 мг, 73%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 537.3 [M+H]<sup>+</sup>; и

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.60-7.46 (m, 5H), 7.09 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6.86 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6.73-6.68 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.44-2.34 (m, 1H), 1.19-1.06 (m, 4H).

Пример 13:

8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-9-фтор-10,11-дигидродибензо[b,f]оксепин-3-карбоновая кислота



Шаг 1: 2-фтор-3,6-диметоксибензальдегид

Раствор 2-фтор-1,4-диметоксибензола (1,0 г, 6,4 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (20 мл) охладил до -78°C, и раствор n-бутиллития в n-гексане (2,9 мл, 7,0 ммоль, 2,4 М) медленно добавили по капле. Смесь размешивали при -78°C в течение 1 ч, и безводный DMF (0,54 мл, 7,0 ммоль) добавили по капле. Полученную смесь продолжали размешивать при -78°C в течение 3 ч. Уксусную кислоту (5 мл) добавили по капле для подавления реакции, и полученную смесь разбавили водой (50 мл) и экстрагировали

этилацетатом (80 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 10/1) для получения

титulyного соединения в виде твердой фазы коричневого цвета (800 мг, 68%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 185.1 [M+H]<sup>+</sup>; и

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.44 (s, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.71-6.68 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H).

Шаг 2: метил 3-бром-4-(2-фтор-3,6-диметоксистирил)бензоат

Используя 2-фтор-3,6-диметоксибензальдегид (2,0 г, 10,9 ммоль) и метил 3-бром-4-(диэтоксифосфорил)метилбензоат (6,0 г, 16,4 ммоль) как исходные материалы, титulyное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 3 примера 1 в виде желтого масла (2,7 г, 65%).

Шаг 3: метил 3-бром-4-(2-фтор-3,6-диметоксифенэтил)бензоат

Используя метил 3-бром-4-(2-фтор-3,6-диметоксистирил)бензоат (2,5 г, 6,3 ммоль) как исходный материал, титulyное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 4 примера 1 в виде твердой фазы желтого цвета (1,9 г, 77%).

Шаг 4: метил 3-бром-4-(2-фтор-3,6-дигидроксифенэтил)бензоат

Метил 3-бром-4-(2-фтор-3,6-диметоксифенэтил)бензоат (1,9 г, 4,6 ммоль) растворили в сухом дихлорметане (50 мл) в атмосфере азота. Смесь охладил до -78°C и добавили по капле раствор трехбромистого бора в метиленхлориде (18,6 мл, 18,6 ммоль, 1 М). Полученную смесь нагрели до комнатной температуры и размешивали в течение ночи. Смесь погасили 5 мл метанола и разбавили дихлорметаном (30 мл). Органический слой промыли 10 мл воды и 10 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме для получения

титulyного соединения в виде твердой фазы желтого цвета (1,8 г, 100%).

Шаг 5: метил 9-фтор-8-гидрокси-10,11-дигидро-дibenzo[b,f]оксепин-3-карбоксилат

Используя метил 3-бром-4-(2-фтор-3,6-дигидроксифенэтил)бензоат (1,9 г, 5,1 ммоль) как исходный материал, титulyное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 6 примера 1 в виде твердой фазы желтого цвета (100 мг, 7%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82 (s, 1H), 7.76 (dd, J=7.8, 1,6 Гц, 1H), 7.26 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6.94 (dd, J=8.9, 1,8 Гц, 1H), 6.84-6.79 (m, 1H), 4.96 (d, J=3,8 Гц, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.25-3.21 (m, 2H), 3.17-3.09 (m, 2H).

Шаг 6: метил 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-9-фтор-10,11-дигидродibenzo[b,f]оксепин-3-карбоксилат

Используя метил 9-фтор-8-гидрокси-10,11-дигидродibenzo[b,f]оксепин-3-карбоксилат (100 мг, 0,35 ммоль) и 4-(хлорметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (150 мг, 0,49 ммоль) как исходные материалы, титulyное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 7 примера 1 в виде твердой фазы желтого цвета (150 мг, 78%).

Шаг 7: 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-9-фтор-10,11-дигидродibenzo[b,f]оксепин-3-карбоновая кислота

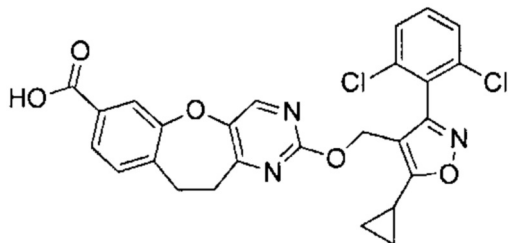
Используя метил 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-9-фтор-10,11-дигидродibenzo[b,f]оксепин-3-карбоксилат (150 мг, 0,27 ммоль) как исходный материал, титulyное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 8 примера 1 в виде твердой фазы желтого цвета (120 мг, 83%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 539.7 [M+H]<sup>+</sup>; и

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.90 (s, 1H), 7.68-7.67 (m, 2H), 7.59-7.44 (m, 3H), 7.38-7.36 (m, 1H), 6.97-6.88 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.15-3.13 (m, 2H), 2.95-2.94 (m, 2H), 2.43-2.41 (m, 1H), 1.18-1.07 (m, 4H).

Пример 14:

2-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-d]пиримидин-7-карбоновая кислота



Шаг 1: 2-хлор-5-метокси-4-метилпиримидин

2,4-дихлор-5-метокси-4-метилпиримидин (5,0 г, 28 ммоль), триметилбороксин (9 мл, 32 ммоль), транс-дихлорбис(трифенил-фосфин)палладий(II) (2,0 г, 2,8 ммоль) и калиевую фосфорную кислоту (11,8 г, 55,8 ммоль) растворили в тетрагидрофуране (50 мл) и смесь нагревали до появления конденсата и размешивали в течение ночи. Смесь охладили до комнатной температуры, разбавили этилацетатом (30 мл) и отфильтровали. Отжатый осадок промыли этилацетатом (30 мл). Органический слой промыли насыщенным соевым раствором (30 мл), высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 10/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы желтого цвета (3,8 г, 87%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 159.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Шаг 2: 2-хлор-5-метокси-4-метилпиримидин-4-карбальдегид

Решение 2-хлор-5-метокси-4-метилпиримидин (3,8 г, 24 ммоль) и диоксид селена (11 г, 97 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) нагревали до появления конденсата и размешивали в течение ночи. Реакционный раствор охладили до комнатной температуры и отфильтрован. Отжатый осадок промыли этилацетатом (20 мл) и фильтрат сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 3/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы желтого цвета (2,2 г, 52%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10.19 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 4.11 (s, 3H).

Шаг 3: метил 3-бром-4-(2-(2-хлор-5-метокси-4-метилпиримидин-4-ил)винил)бензоат

Используя 2-хлор-5-метокси-4-метилпиримидин-4-карбальдегид (3,2 г, 19 ммоль) и метил 3-бром-4-(диэтоксифосфорил)метилбензоат (10,0 г, 27 ммоль) как исходные материалы, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 3 примера 1 в виде твердой фазы желтого цвета (7,0 г, 98%).

Шаг 4: метил 3-бром-4-(2-(2-хлор-5-метокси-4-метилпиримидин-4-ил)этил)бензоат

Используя метил 3-бром-4-(2-(2-хлор-5-метокси-4-метилпиримидин-4-ил)винил)бензоат (7,0 г, 18,3 ммоль) как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 4 примера 1 в виде бледно-желтой твердой фазы (3,0 г, 43%).

Шаг 5: метил 3-бром-4-(2-(2-хлор-5-гидрокси-4-метилпиримидин-4-ил)этил)бензоат

Используя метил 3-бром-4-(2-(2-хлор-5-метокси-4-метилпиримидин-4-ил)этил)бензоат (3,0 г, 7,8 ммоль) как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно



процедуре, описанной в шаге 4 примера 13 в виде бледно-желтой твердой фазы (2,7 г, 93%).

Шаг 6: метил 2-хлор-10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[3,2-d]пиримидин-7-карбоксилат

5 Используя метил 3-бром-4-(2-(2-хлор-5-гидроксипиримидин-4-ил)этил)бензоат (1,4 г, 3,8 ммоль) как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 6 примера 1 в виде бледно-желтой твердой фазы (510 мг, 47%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 291.1 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Шаг 7: 2-метокси-10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[3,2-d]пиримидин-7-карбоновая кислота

Метил 2-хлор-10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[3,2-d]пиримидин-7-карбоксилат (500 мг, 1,7 ммоль) и метоксид натрия (371 мг, 6,9 ммоль) растворили в безводном метаноле (50 мл) и нагрели смесь до появления конденсата и размешивали в течение 15 ночи. Затем смесь охладил до комнатной температуры, и растворитель удалили в вакууме. Остаток разбавили водой (50 мл). Полученную смесь скорректировали до кислотности соляной кислотой (5 мл, 2 М). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенные органические слои промыли 10 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, и отфильтровали. 20 Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 2/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы белого цвета (400 мг, 85%).

Шаг 8: 2-гидрокси-10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[3,2-d]пиримидин-7-карбоновая кислота

25 Смесь 2-метокси-10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[3,2-d]пиримидин-7-карбоновой кислоты (46 мг, 0,17 ммоль) в концентрированной соляной кислоте (5 мл) нагревали до появления конденсата и размешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, смесь отфильтровали. Отжатый осадок промыли водой (10 мл), и высушили в вакууме для получения титульного соединения в виде твердой фазы 30 желто-коричневого цвета (30 мг, 66%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 259.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Шаг 9: метил 2-гидрокси-10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[3,2-d]пиримидин-7-карбоксилат

35 В раствор метил 2-гидрокси-10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[3,2-d]пиримидин-7-карбоновой кислоты в метаноле (5 мл) медленно добавили по капле тионилхлорид (0,012 мл, 0,17 ммоль) в ванне со льдом, и смесь нагревали до появления конденсата и размешивали в течение 4 ч. Смесь охладил до комнатной температуры и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (по об.) = 10/1) для получения титульного 40 соединения в виде твердой фазы желтого цвета (20 мг, 63%).

Шаг 10: метил 2-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[3,2-d]пиримидин-7-карбоксилат

Используя метил 2-гидрокси-10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[3,2-d]пиримидин-7-карбоксилат (20 мг, 0,073 ммоль) и 4-(хлорметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (33 мг, 0,11 ммоль) как исходные материалы, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 7 примера 1 в виде твердой фазы 45 желтого цвета (11 мг, 28%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 538.3 [M+H]<sup>+</sup>.

Шаг 11: 2-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[3,2-d]пиримидин-7-карбоновая кислота

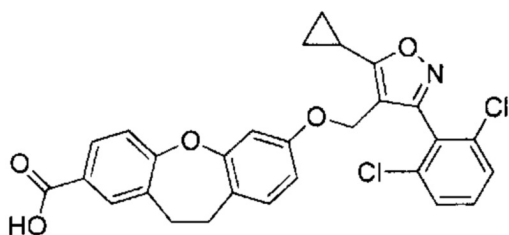
Используя метил 2-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[3,2-d]пиримидин-7-карбоксилат (80 мг, 0,15 ммоль) как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 8 примера 1 в виде твердой фазы желтого цвета (46 мг, 59%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 524.3 [M+H]<sup>+</sup>; и

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.31 (s, 1H), 7.89 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7.88 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.41-7.23 (m, 4H), 5.18 (s, 2H), 3.27-3.22 (m, 2H), 3.16-3.12 (m, 2H), 2.39-2.35 (m, 1H), 1.30-1.29 (m, 2H), 1.17-1.15 (m, 2H).

Пример 15:

7-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидродибензо [b,f]оксепин-2-карбоновая кислота



Шаг 1: метил 4-бром-3-(бромметил)бензоат

Используя метил 4-бром-3-метилбензоат (16,6 г, 72,5 ммоль) как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 1 примера 1 в виде твердой фазы белого цвета (21,0 г, 91%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7.84 (dd, J=8.3, 1,9 Гц, 1H), 7.69 (d, J=8,3 Гц, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).

Шаг 2: метил 4-бром-3-(диэтоксифосфорил)метилбензоат

Используя метил 4-бром-3-(бромметил)бензоат (6,8 г, 22 ммоль) как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 2 примера 1 в виде бледно-желтого масла (8,0 г, 99%).

Шаг 3: метил 3-(2,4-бис((tert-бутилдиметилсилил)окси)стирил)-4-бромбензоат

Используя метил 4-бром-3-(диэтоксифосфорил)метилбензоат (10 г, 27 ммоль) и 2,4-бис((tert-бутил(диметил)силил)окси)бензальдегид (9,3 г, 25 ммоль) как исходные материалы, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 3 примера 1 в виде желтого масла (8,1 г, 55%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.36 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7.73 (dd, J=8.3, 2,0 Гц, 1H), 7.66 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7.57 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7.52 (d, J=16,4 Гц, 1H), 7.30 (d, J=10,7 Гц, 1H), 6.55 (dd, J=8.5, 2,3 Гц, 1H), 6.38 (d, J=2,3 Гц, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.10 (s, 9H), 1.02 (s, 9H), 0.28 (s, 6H), 0.25 (s, 6H).

Шаг 4: метил 3-(2,4-бис((tert-бутилдиметилсилил)окси)фенэтил)-4-бромбензоат

Используя метил 3-(2,4-бис((tert-бутилдиметилсилил)окси)стирил)-4-бромбензоат (8,1 г, 14 ммоль) как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 4 примера 1 в виде бледно-желтой твердой фазы (7,5 г, 92%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86-7.80 (m, 2H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 6.90

(d, J=8,1 Гц, 1H), 6.37-6.34 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.06-2.98 (m, 2H), 2.88-2.81 (m, 2H), 1.05 (s, 9H), 1.00 (s, 9H), 0.28 (s, 6H), 0.20 (s, 6H).

Шаг 5: метил 4-бром-3-(2,4-дигидроксибензил)бензоат

Используя метил 3-(2,4-бис((терт-бутилдиметилсилил)окси)бензил)-4-бромбензоат (8,0 г, 13,8 ммоль) как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 5 примера 1 в виде желтого масла (4,0 г, 82%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 351.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Шаг 6: метил 7-гидрокси-10,11-дигидродибензо[b,f]оксепин-2-карбоксилат

Используя метил 4-бром-3-(2,4-дигидроксибензил)бензоат (2,0 г, 5,7 ммоль) как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 6 примера 1 в виде желтого масла (680 мг, 44%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.50 (s, 1H), 7.81 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7.77 (dd, J=8.4, 2,1 Гц, 1H), 7.24 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6.99 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6.59 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6.51 (dd, J=8.2, 2,4 Гц, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.11-3.05 (m, 2H), 2.99-2.93 (m, 2H).

Шаг 7: метил 7-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидродибензо[b,f]оксепин-2-карбоксилат

Используя метил 7-гидрокси-10,11-дигидродибензо[b,f]оксепин-2-карбоксилат (680 мг, 2,5 ммоль) и 4-(хлорметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (840 мг, 2,8 ммоль) как исходные материалы, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 7 примера 1 в виде желтого масла (1,1 г, 82%).

Шаг 8: 7-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидродибензо[b,f]оксепин-2-карбоновая кислота

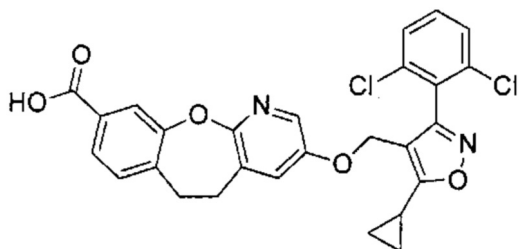
Используя метил 7-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидродибензо[b,f]оксепин-2-карбоксилат (1,1 г, 2,1 ммоль) как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 8 примера 1 в виде твердой фазы белого цвета (400 мг, 40%).

МС (ЭРИ, отр. ион) уд.з.: 520.2 [M-H]<sup>-</sup>; и

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.83-7.73 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.21 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7.05 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6.65 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6.53 (dd, J=8.4, 2,5 Гц, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.10-3.03 (m, 2H), 3.01-2.94 (m, 2H), 2.47-2.40 (m, 1H), 1.21-1.08 (m, 4H).

Пример 16:

3-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-5,6-дигидродибензо[b,f]оксепино[2,3-b]пиридин-9-карбоновая кислота



Шаг 1: метил 4-(2-(5-бром-2-хлорпиридин-3-ил)винил)-3-(метоксиметокси)бензоат

Используя метил 4-(диэтоксифосфорилметил)-3-(метоксиметокси)бензоат (2,0 г, 5,78 ммоль) и 5-бром-2-хлорпиридин-3-карбальдегид (1,53 г, 6,94 ммоль) (См. синтез промежуточных 110 из шага 2 на странице 180 WO 2011103202) как исходные материалы, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 6 примера 3 в виде желтого масла (2,1 г, 88%).

Шаг 2: метил 4-(2-(5-бром-6Нлорпиридин-3-ил)этил)-3-(метоксиметокси)бензоат

Используя метил 4-(2-(5-бром-2-хлорпиридин-3-ил)винил)-3-(метоксиметокси)бензоат (400 мг, 0,97 ммоль) как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 7 примера 3 в виде бесцветного масла (320 мг, 80%).

Шаг 3: метил 4-(2-(5-бром-6Нлорпиридин-3-ил)этил)-3-гидроксibenзоат

Используя метил 4-(2-(5-бром-6Нлорпиридин-3-ил)этил)-3-(метоксиметокси)бензоат (450 мг, 1,1 ммоль) как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 8 примера 3 в виде бледно-желтой твердой фазы (300 мг, 75%).

Шаг 4: метил 3-бром-5,6-дигидробензо-[6,7]оксепино[2,3-b]пиридин-9-карбоксилат

Хлорид меди (26 мг, 0,26 ммоль), 2,2,6,6-тетраметил-3,5-дион гептан (10 мг, 0,05 ммоль), цезия карбонат (351 мг, 1,1 ммоль) и метил 4-(2-(5-бром-6Нлорпиридин-3-ил)этил)-3-(метоксиметокси)бензоат (200 мг, 0,54 ммоль) растворили в N-метилпирролидоне (5 мл) в атмосфере азота. Смесь нагрели до 120°C и размешивали в течение ночи. Смесь охладили до комнатной температуры и разбавили водой (20 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 2/1) для получения титульного соединения в виде бледно-желтой твердой фазы (100 мг, 55%).

Шаг 5: метил 3-гидрокси-5,6-дигидробензо-[6,7]оксепино[2,3-b]пиридин-9-карбоксилат

Йодид меди (6 мг, 0,03 ммоль), N,N-диметилглицин (14 мг, 0,16 ммоль), фосфат калия (70 мг, 0,33 ммоль) и метил 3-бром-5,6-дигидробензо-[6,7]оксепино[2,3-b]пиридин-9-карбоксилат (100 мг, 0,3 ммоль) растворили в воде (5 мл) в атмосфере азота.

Реакционную смесь нагрели до 180°C и облучали в микроволновой печи в течение 30 минут. Затем реакционную смесь охладили до комнатной температуры и разбавили соляной кислотой 1 М (10 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Объединенные органические слои промыли 10 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, и отфильтровали. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 5/1) для получения титульного соединения в виде бледно-желтой твердой фазы (56 мг, 69%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 272.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Шаг 6: метил 3-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-5,6-дигидробензо-[6,7]оксепино[2,3-b]пиридин-9-карбоксилат

Используя метил 3-гидрокси-5,6-дигидробензо-[6,7]оксепино[2,3-b]пиридин-9-карбоксилат (65 мг, 0,24 ммоль) и 4-(хлорметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (102 мг, 0,33 ммоль) как исходные материалы, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 11 примера 3 в виде бледно-желтой твердой фазы (70 мг, 54%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 537.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Шаг 7: 3-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-5,6-дигидробензо-[6,7]оксепино[2,3-b]пиридин-9-карбоновая кислота

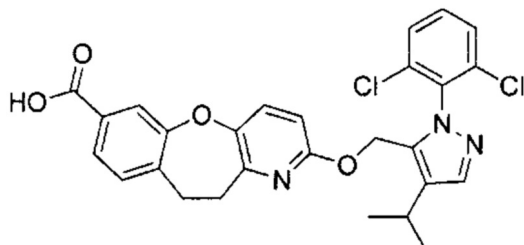
Используя метил 3-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-5,6-дигидробензо-[6,7]оксепино[2,3-b]пиридин-9-карбоксилат (70 мг, 0,13 ммоль) как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 12 примера 3 в виде твердой фазы белого цвета (45 мг, 66%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 523.2 [M+H]<sup>+</sup>; и

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.72-7.57 (m, 5H), 7.56-7.48 (m, 1H), 7.35 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.25 (d, J=2,8 Гц, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.17-3.10 (m, 2H), 3.01-2.98 (m, 2H), 2.47-2.41 (m, 1H), 1.18-1.15 (m, 2H), 1.14-1.12 (m, 2H).

Пример 17:

2-((1-(2,6-дихлорфенил)-4-изопропил-1H-пиразол-5-ил)метокси)-10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-7-карбоновая кислота



Шаг 1: 5-(хлорметил)-1-(2,6-дихлорфенил)-4-изопропил-1H-пиразол

В смесь 1H-бензотриазола (350 мг, 3,0 ммоль) в дихлорметане (10 мл) медленно добавили по капле тионилхлорид (0,21 мл, 3,0 ммоль) в ванне со льдом, и смесь нагрели до комнатной температуры и размешивали в течение 1 ч. Вышеуказанную смесь добавили по капле в раствор (1-(2,6-дихлорфенил)-4-изопропил-1H-пиразол-5-ил) метанола (560 мг, 2,0 ммоль) (См. способ синтеза, описанный в Bioorg. Med. Chem. Lett, 2015, 25 (2), 280-284) в дихлорметане (10 мл). Полученную смесь размешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавили водой (20 мл), и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (30 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 20/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы желтого цвета (530 мг, 89%).

Шаг 2: метил 2-((1-(2,6-дихлорфенил)-4-изопропил-1H-пиразол-5-ил)метокси)-10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-7-карбоксилат

Используя метил 2-оксо-1,2,10,11-тетрагидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-7-карбоксилат (200 мг, 0,73 ммоль) и 5-(хлорметил)-1-(2,6-дихлорфенил)-4-изопропил-1H-пиразол (150 мг, 0,49 ммоль) как исходные материалы, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 11 примера 3 в виде твердой фазы желтого цвета (250 мг, 94%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 538.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Шаг 3: 2-((1-(2,6-дихлорфенил)-4-изопропил-1H-пиразол-5-ил)метокси)-10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-7-карбоновая кислота

Используя метил 2-((1-(2,6-дихлорфенил)-4-изопропил-1H-пиразол-5-ил)метокси)-10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-7-карбоксилат (250 мг, 0,46 ммоль) как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 12 примера 3 в виде твердой фазы белого цвета (160 мг, 66%).

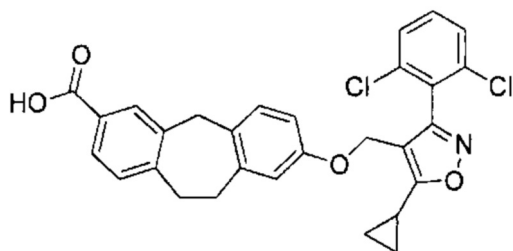
МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 524.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; и

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.02 (s, 1H), 7.71-7.67 (m, 3H), 7.56-7.53 (m, 3H), 7.43-7.37 (m, 2H), 6.41 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.16-3.10 (m, 3H), 2.99-2.93 (m, 2H), 1.23 (d, J=6,9 Гц, 6H).

Пример 18:

8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидро-5H-

дibenzo[a,d][7]аннулен-3-карбоновая кислота



Шаг 1: 8-метокси-10,11-дигидро-5Н-дibenzo[a,d][7]аннулен-3-карбоновая кислота

В смесь 8-метокси-5-оксо-10,11-дигидро-5Н-дibenzo[a,d][7]аннулен-3-карбоновой кислоты (300 мг, 1,1 ммоль) в трифторуксусной кислоте (8 мл) добавили по капле триэтилсилан (0,85 мл, 5,3 ммоль), и смесь размешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавили водой (20 мл). Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (по об.) = 50/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы белого цвета (200 мг, 70%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 269.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Шаг 2: 8-гидрокси-10,11-дигидро-5Н-дibenzo[a,d][7]аннулен-3-карбоновая кислота

Используя 8-метокси-10,11-дигидро-5Н-дibenzo[a,d][7]аннулен-3-карбоновую кислоту (200 мг, 0,74 ммоль) как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 4 примера 9 в виде бледно-желтой твердой фазы (170 мг, 90%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 255.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Шаг 3: метил 8-гидрокси-10,11-дигидро-5Н-дibenzo[a,d][7]аннулен-3-карбоксилат

В смесь 8-гидрокси-10,11-дигидро-5Н-дibenzo[a,d][7]аннулен-3-карбоновой кислоты (190 мг, 0,75 ммоль) в метаноле (20 мл) добавили по капле тионилхлорид (0,1 мл, 1,0 молекулярных массы), и смесь нагрели до 80°C и размешивали в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь погасили 20 мл воды, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме для получения титульного соединения в виде бледно-желтой твердой фазы (190 мг, 95%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 269.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Шаг 4: метил 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидро-5Н-дibenzo[a,d][7]аннулен-3-карбоксилат

Используя метил 8-гидрокси-10,11-дигидро-5Н-дibenzo[a,d][7]аннулен-3-карбоксилат (65 мг, 0,24 ммоль) и 4-(хлорметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (102 мг, 0,34 ммоль) как исходные материалы, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 5 примера 9 в виде бледно-желтой твердой фазы (110 мг, 85%).

Шаг 5: 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидро-5Н-дibenzo[a,d][7]аннулен-3-карбоновая кислота

Используя метил 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидро-5Н-дibenzo[a,d][7]аннулен-3-карбоксилат (110 мг, 0,21 ммоль) как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной

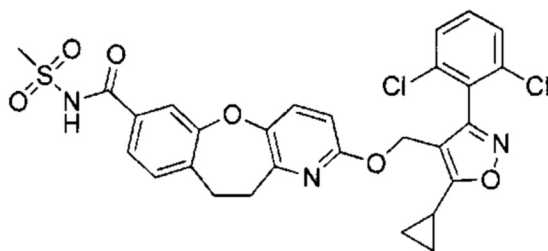
в шаге 6 примера 9 в качестве твердой фазы белого цвета (90 мг, 84%).

МС (ЭРИ, отр. ион) уд.з.: 518.2 [M-H]<sup>-</sup>; и

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.91 (s, 1H), 7.86 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.39-7.37 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.21 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7.06 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6.60-6.58 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.23-3.21 (m, 2H), 3.13-3.11 (m, 2H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.15-1.10 (m, 2H), 0.94-0.83 (m, 2H).

Пример 19:

2-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-N-(метилсульфонил)-10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-7-карбоксамид



Шаг 1: 2-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-N-(метилсульфонил)-10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-7-карбоксамид

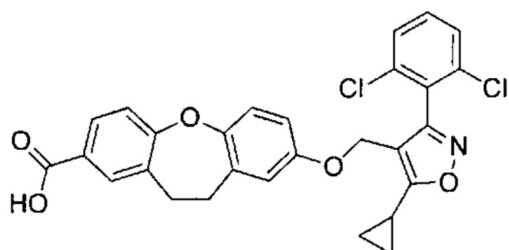
2-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-7-карбоновая кислота (750 мг, 1,4 ммоль), метансульфонамид (170 мг, 1,8 ммоль), 4-диметиламинопиридин (230 мг, 1,9 ммоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбоимид гидрохлорид (360 мг, 1,9 ммоль) растворили в дихлорметане (30 мл), и реакционную смесь размешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удалили в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (по об.) = 30/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы белого цвета (120 мг, 14%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 599.8 [M+H]<sup>+</sup>; и

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7.58 (dd, J=7.9, 1,5 Гц, 1H), 7.36-7.24 (m, 5H), 6.42 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.22-3.17 (m, 2H), 3.13-3.07 (m, 2H), 2.35-2.31 (m, 1H), 1.28-1.25 (m, 2H), 1.17-1.12 (m, 2H).

Пример 20:

8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидродибензо[b,f]оксепин-2-карбоновая кислота



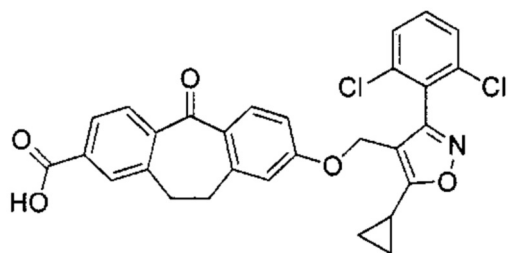
Используя метил 4-бром-3-метилбензоат как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедурам, описанным в примере 1 в виде твердой фазы белого цвета (25 мг).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 521.7 [M+H]<sup>+</sup>; и

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.79-7.72 (m, 2H), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.20 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7.03 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.65-6.58 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.11-3.05 (m, 2H), 3.02-2.97 (m, 2H), 2.44-2.38 (m, 1H), 1.27-1.21 (m, 4H).

## Пример 21:

8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-5-оксо-10,11-дигидро-5H-дибензо[a,d][7]аннулен-2-карбоновая кислота



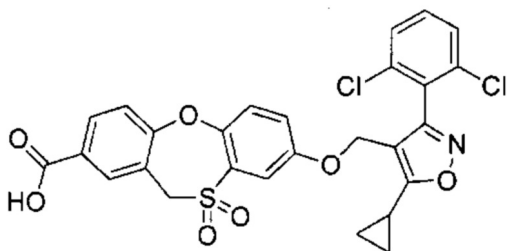
Используя диметил, 2-метилтерфталат как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедурам, описанным в примере 2 в виде твердой фазы белого цвета (180 мг).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 534.3 [M+H]<sup>+</sup>; и

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.95-7.85 (m, 4H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 1H), 6.84-6.76 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.18-3.13 (m, 2H), 3.12-3.07 (m, 2H), 2.49-2.43 (m, 1H), 1.19-1.12 (m, 4H).

## Пример 22:

8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-11H-дибензо[b,f][1,4]оксатиепин-2-карбоновая кислота-10,10-диоксид



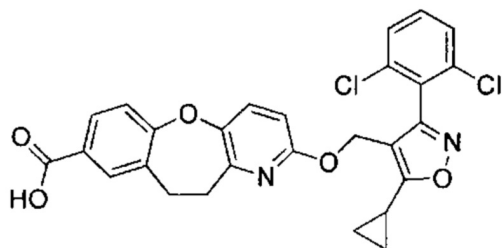
Используя метил 4-бром-3-(бромметил)бензоат как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедурам, описанным в примере 5 в виде твердой фазы белого цвета (140 мг).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 572.0 [M+H]<sup>+</sup>; и

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.19-8.13 (m, 2H), 7.38-7.27 (m, 6H), 6.70-6.96 (m, 1H), 4.81 (s, 4H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.28-1.17 (m, 4H).

## Пример 23:

2-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-8-карбоновая кислота



Используя метил 4 гидроксид 3 метилбензоат как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедурам, описанным в примере 3 в виде твердой фазы белого цвета (180 мг).

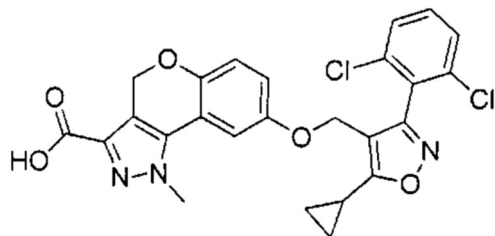
МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 523.3 [M+H]<sup>+</sup>; и



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.89 (s, 1H), 7.89 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7.80 (dd, J=8.3, 2,0 Гц, 1H), 7.54-7.49 (m, 3H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.25 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6.44 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.16-3.09 (m, 2H), 3.01-2.94 (m, 2H), 2.56-2.52 (m, 1H), 1.20-1.16(m, 2H), 1.14-1.09 (m, 2H).

Пример 24:

8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-1-метил-1,4-дигидрохромен[4,3-с]пиразол-3-карбоновая кислота



Шаг 1: этил 2-(6-метокси-4-оксохром-3-ил)-2-оксоацетат

Смесь 6-метоксихром-4-она (2,0 г, 11 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) охладил до -78°C, и раствор бис(триметилсилил)амида натрия в тетрагидрофуране (6,0 мл, 12 ммоль, 2,0 М) медленно добавили по капле. Реакционную смесь размешивали при -78°C в течение 30 минут, и диэтиловый оксалат (2,3 мл, 17 ммоль) медленно добавили по капле. Полученную смесь нагрели до комнатной температуры и размешивали в течение

ночи. Смесь разбавили водой (50 мл) и скорректировали кислотность соляной кислотой (30 мл, 1 М), и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (80 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, и отфильтровали. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 5/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы желтого цвета (3,0 г, 96%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 279.3 [M+H]<sup>+</sup>.

Шаг 2: этил 8-метокси-1-метил-1,4-дигидрохромен[4,3-с]пиразол-3-карбоксилат

Этил 2-(6-метокси-4-оксохром-3-ил)-2-оксоацетат (4,0 г, 14 ммоль) растворили в горячем диметилоле (50 мл), с последующим добавлением гидразина метила (5,2 мл, 16 ммоль), и реакционную смесь размешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удалили в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 10/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы желтого цвета (230 мг, 6%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 289.2 [M+H]<sup>+</sup>; и

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 (d, J=3,0 Гц, 1H), 6.89 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6.79 (dd, J=8,9, 3,0 Гц, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.38 (q, J=7,1 Гц, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 1.41 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Шаг 3: этил 8-гидрокси-1-метил-1,4-дигидрохромен[4,3-с]пиразол-3-карбоксилат

Используя этил 8-метокси-1-метил-1,4-дигидрохромен[4,3-с]пиразол-3-карбоксилат (230 мг, 0,8 ммоль) как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 4 примера 9 в виде твердой фазы желтого цвета (210 мг, 96%).

Шаг 4: этил 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-1 метил-1,4-дигидрохромен[4,3-с]пиразол-3-карбоксилат

Используя этил 8-гидрокси-1-метил-1,4-дигидрохромен[4,3-с]пиразол-3-карбоксилат

(220 мг, 0,8 ммоль) и 4-(хлорметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (364 мг, 1,2 ммоль) как исходные материалы, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 5 примера 9 в виде твердой фазы желтого цвета (120 мг, 28%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 540.5 [M+H]<sup>+</sup>.

Шаг 5: 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-1-метил-1,4-дигидрохромен[4,3-с]пиразол-3-карбоновая кислота

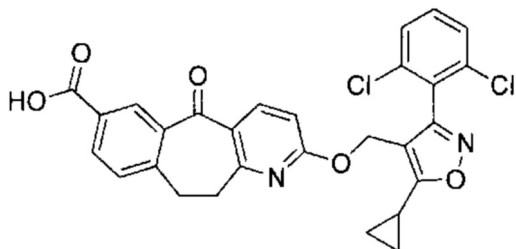
Этил 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-1-метил-1,4-дигидрохромен[4,3-с]пиразол-3-карбоксилат (100 мг, 0,19 ммоль) растворили в смешанном растворителе тетрагидрофурана (12 мл) и воды (3 мл), с последующим добавлением гидроксида натрия (14 мг, 0,35 ммоль), и смесь нагрели до 60°C и размешивали в течение ночи. Большую часть растворителя удалили в вакууме. Остаток разбавили водой (20 мл). Полученную смесь скорректировали до кислотности соляной кислотой (3 мл, 1 М). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 10 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, и отфильтровали. Фильтрат сконцентрировали в вакууме для получения титульного соединения в виде твердой фазы белого цвета (93 мг, 98%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 512.4 [M+H]<sup>+</sup>; и

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.63-7.61 (m, 2H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.04 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6.80 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6.64-6.62 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 2.50-2.45 (m, 1H), 1.22-1.11 (m, 4H).

Пример 25:

2-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-5-оксо-10,11-дигидро-5H-бензо[4,5]циклопента[1,2-b]пиридин-7-карбоновая кислота



Шаг 1: метил 2-(диэтоксифосфорил)метил)никотинат

Смесь метил 2-(хлорметил)никотинат (10,0 г, 53 ммоль) (См. способ синтеза, описанный в шаге 2 примера 10 на странице 51 WO 2010011375) в триэтилфосфите (26 мл, 156 ммоль) нагрели при 120°C и размешивали в течение 3 ч. Затем реакционный раствор охладили до комнатной температуры. Триэтилфосфит удалили дистилляцией в вакууме. Полученный остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 10/1) для получения титульного соединения в виде желтого масла (15,0 г, 96%).

Шаг 2: метил 2-(4-бромстирил)никотинат

Используя метил 2-(диэтоксифосфорил)метил)никотинат (15,0 г, 52 ммоль) и 4-бромбензальдегид (9,7 г, 52 ммоль) как исходные материалы, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 3 примера 2 в виде желтого масла (11,0 г, 66%).

Шаг 3: метил 2-(4-бромфенэтил)никотинат

Используя метил 2-(4-бромстирил)никотинат (11,0 г, 34 ммоль) как исходный

материал, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 4 примера 2 в виде желтого масла (11,0 г, 99%).

Шаг 4: 2-(4-бромфенил)-3-(метоксикарбонил)пиридин-1-оксид

В смесь метил 2-(4-бромфенэтил)никотината (11,0 г, 34 ммоль) в хлороформе (100 мл) добавили m-хлопербензойную кислоту (8,4 г, 41 ммоль), и смесь нагревали до появления конденсата и размешивали в течение 3 ч. Смесь охладили до комнатной температуры, с последующим добавлением твердого карбоната натрия (5,0 г). Полученную смесь продолжали размешивать при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь отфильтровали, а фильтрат сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH (по об.) = 20/1) для получения титульного соединения в виде желтого масла (11,0 г, 95%).

Шаг 5: метил 2-(4-бромфенэтил)-6Нлорникотинат

2-(4-бромфенил)-3-(метоксикарбонил)пиридин-1-оксид (13,0 г, 38 ммоль) растворили в хлорокиси фосфора (35 мл) в ванне со льдом. Реакционную смесь размешивали в ванне со льдом в течение 30 минут, затем нагрели до появления конденсата и размешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, и воду со льдом (700 мл) медленно добавили для подавления реакции. Полученную смесь скорректировали до основности твердым карбонатом натрия (22 г). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (500 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 50 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 20/1) для получения титульного соединения в виде желтого масла (5,1 г, 37%).

Шаг 6: метил 2-(4-бромфенэтил)-6-метоксиникотинат

Метил 2-(4-бромфенэтил)-6Нлорникотинат (5,4 г, 15 ммоль) растворили в метаноле (100 мл), медленно добавили по капле раствор метилата натрия в метаноле (15 мл, 75 ммоль, 5,0 М), и смесь размешивали при 80°C в течение 2 ч. Затем смесь охладили до комнатной температуры и погасили 400 мл насыщенного водного хлорида аммония. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (500 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 50 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, и отфильтровали. Фильтрат сконцентрировали в вакууме для получения титульного соединения в виде желтого масла (5,0 г, 94%).

Шаг 7: 2-(4-бромфенэтил)-6-метоксиникотиновая кислота

Метил 2-(4-бромфенэтил)-6-метоксиникотинат (5,0 г, 14 ммоль) растворили в смешанном растворителе тетрагидрофурана (100 мл) и воды (50 мл), с последующим добавлением гидроксида натрия (5,6 г, 140 ммоль), и смесь нагрели до 50°C и размешивали в течение ночи. Смесь охладили до комнатной температуры, и большую часть растворителя удалили в вакууме. Остаток разбавили водой (200 мл). Полученную смесь скорректировали до кислотности соляной кислотой (80 мл, 2 М). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 10 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 5/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы желтого цвета (4,8 г, 100%).

Шаг 8: 7-бром-2-метокси-10,11-дигидро-5Н-бензо[4,5]циклопента[1,2-b]пиридин-5-one

Используя 2-(4-бромфенэтил)-6-метоксиникотиновую кислоту (5,4 г, 16 ммоль) как

исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 6 примера 2 в виде твердой фазы белого цвета (800 мг, 20%).

Шаг 9: метил 2-метокси-5-оксо-10,11-дигидро-5Н-бензо[4,5]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-7-карбоксилат

5 7-бром-2-метокси-10,11-дигидро-5Н-бензо[4,5]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-5-он (1,8 г, 5,7 ммоль), триэтиламин (1,56 мл, 11 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладий (460 мг, 0,63 ммоль) растворили в метаноле (100 мл), и реакционную смесь поместили в автоклав, нагрели до 100°C и размешивали в течение 2 дней в атмосфере монооксида углерода (3,0 МПа). Смесь охладил до комнатной температуры, и растворитель удалили в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 30/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы белого цвета (280 мг, 17%).

Шаг 10: метил 2,5-диоксо-2,5,10,11-тетрагидро-1Н-бензо[4,5]циклогепта[7,2-*b*]пиридин-7-карбоксилат

15 Используя метил 2-метокси-5-оксо-10,11-дигидро-5Н-бензо[4,5]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-7-карбоксилат (280 мг, 0,94 ммоль) как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 10 примера 3 в виде твердой фазы белого цвета (210 мг, 79%).

20 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.03 (s, 1H), 8.36 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8.14 (d, J=9,8 Гц, 1H), 8.04 (dd, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7.50 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6.35 (d, J=9,8 Гц, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.24-3.17 (m, 2H), 3.13-3.07 (m, 2H).

Шаг 11: метил 2-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-5-оксо-10,11-дигидро-5Н-бензо[4,5]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-7-карбоксилат

25 4-(хлорметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (260 мг, 0,86 ммоль), метил 2,5-диоксо-2,5,10,11-тетрагидро-1Н-бензо[4,5]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-7-карбоксилат (200 мг, 0,7 ммоль) и фосфат калия (212 мг, 1,0 ммоль) растворили в DMF (10 мл), и смесь размешивали при 40°C в течение 3 ч. Затем смесь охладил до комнатной температуры и разбавили водой (20 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (40 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 10 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 10/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы желтого цвета (220 мг, 60%).

35 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.55 (s, 1H), 8.37 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8.12 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7.39-7.28 (m, 4H), 6.59 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.24-3.20 (m, 4H), 2.36-2.32 (m, 1H), 1.33-1.28 (m, 2H), 1.20-1.14 (m, 2H).

Шаг 12: 2-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-5-оксо-10,11-дигидро-5Н-бензо[4,5]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-7-карбоновая кислота

40 Метил 2-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-5-оксо-10,11-дигидро-5Н-бензо[4,5]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-7-карбоксилат (220 мг, 0,4 ммоль) растворили в смешанном растворителе тетрагидрофурана (6 мл) и воды (6 мл), с последующим добавлением гидроксида натрия (80 мг, 2,0 ммоль), и реакционную смесь размешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Большую часть растворителя удалили в вакууме. Остаток разбавили водой (20 мл). Полученную смесь скорректировали до кислотности соляной кислотой (5 мл, 1 М). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 10 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия,

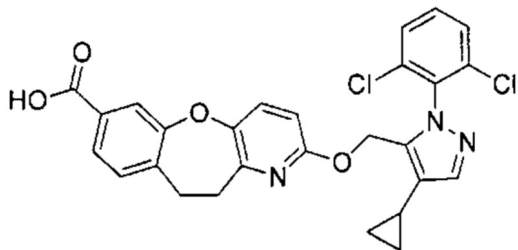
отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 3/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы белого цвета (100 мг, 50%).

МС (ЭРИ, отр. ион) уд.з.: 533.2 [M-H]<sup>-</sup>; и

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.62 (s, 1H), 8.38 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8.18 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7.40-7.36 (m, 3H), 7.32-7.28 (m, 1H), 6.60 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.26-3.22 (m, 4H), 2.38-2.30 (m, 1H), 1.33-1.30 (m, 2H), 1.21-1.15 (m, 2H).

Пример 26:

2-((4-циклопропил-1-(2,6-дихлорфенил)-1H-пиразол-5-ил)метокси)-10,11-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-7-карбоновая кислота



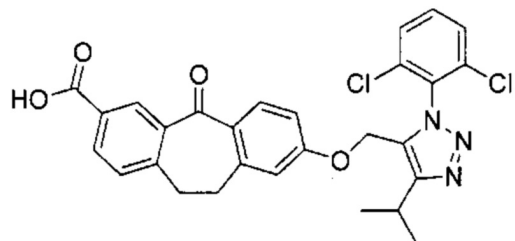
Используя (4-циклопропил-1-(2,6-дихлорфенил)-1H-пиразол-5-ил)метанол (См. синтез промежуточных продуктов 16 на странице 24 WO 200912125) как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедурам, описанным в примере 17 в виде бледно-желтой твердой фазы (124 мг).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 522.0 [M+H]<sup>+</sup>; и

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85-7.80 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.37-7.35 (m, 3H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.40 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.23-3.17 (m, 2H), 3.14-3.06 (m, 2H), 1.95-1.87 (m, 1H), 0.98-0.92 (m, 2H), 0.74-0.66 (m, 2H).

Пример 27:

8-((1-(2,6-дихлорфенил)-4-изопропил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метокси)-5-оксо-10,11-дигидро-5H-дibenzo[a,d][7]аннулен-3-карбоновая кислота



Шаг 1: 2-азидо-1,3-дихлорбензол

В смесь 2,6-дихлоранилина (5,0 г, 31 ммоль) в этилацетате (100 мл) добавили концентрированную соляную кислоту (30 мл) в ванне со льдом, и затем медленно добавили по капле раствор нитрита натрия (6,4 г, 93 ммоль) в воде (15 мл). Смесь размешивали в ванне со льдом в течение 30 минут. Раствор азидата натрия (6,1 г, 93 ммоль) в воде (10 мл) медленно добавили по капле в реакционную смесь. Полученную смесь продолжали размешивать в течение 1 ч и разбавили водой (50 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Объединенные органические слои промыли 10 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяным эфиром) для получения титульного соединения в виде желтого масла (5,5 г, 95%).

## Шаг 2: метил 4-метилпент-2-иноат

Раствор 3-метилбут-1-ина (10,0 г, 147 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (50 мл) охладил до  $-78^{\circ}\text{C}$ , и раствор *n*-бутиллития в *n*-гексане (67 мл, 160 ммоль, 2,4 М) добавили по капле. Полученную смесь размешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч, и метилхлорформат (11,6 мл, 150 ммоль) добавили по капле. Полученную смесь продолжали размешивать при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 5 ч. Затем смеси дали нагреться до комнатной температуры и погасили 50 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяным эфиром) для получения титульного соединения в виде желтого масла (3,4 г, 18%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.74 (s, 3H), 2.68 (s, 1H), 1.23 (d,  $J=6,9$  Гц, 6H).

Шаг 3: метил 1-(2,6-дихлорфенил)-4-изопропил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилат 2-азидо-1,3-дихлорбензол (3,9 г, 21 ммоль) и метил 4-метилпент-2-иноат (2,1 г, 17 ммоль) растворили в толуоле (100 мл) в атмосфере азота и смесь нагрели до появления конденсата и размешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь охладил до комнатной температуры и разбавил водой (50 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 20/1) для получения титульного соединения как красное масло (1,1 г, 21%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 314.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Шаг 4: (1-(2,6-дихлорфенил)-4-изопропил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанол

В смесь литий-алюминийгидрида (160 мг, 4,2 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (20 мл) добавили по капле раствор метил 1-(2,6-дихлорфенил)-4-изопропил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилата (1,1 г, 3,5 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) в ванне со льдом, и смесь размешивали в ванне со льдом в течение 2 ч. Затем реакцию погасили 5 мл метанола. Полученную смесь отфильтровали. Отжатый осадок промыли этилацетатом (50 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 8/1) для получения титульного соединения в виде бледно-желтого масла (630 мг, 63%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 286.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Шаг 5: 5-(хлорметил)-1-(2,6-дихлорфенил)-4-изопропил-1H-7,2,3-триазол

В смесь (1-(2,6-дихлорфенил)-4-изопропил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метанола (60 мг, 0,2 ммоль) в метиленхлориде (10 мл) добавили тетрахлорметан (2 мл) и трифенилфосфин (110 мг, 0,4 ммоль), и смесь размешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавили водой (20 мл), и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 20/1) для получения титульного соединения в виде бесцветного масла (60 мг, 94%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 304.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Шаг 6: метил 8-((1-(2,6-дихлорфенил)-4-изопропил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метокси)-

5-оксо-10,11'-дигидро-5Н-дibenzo[a,d][7]аннулен-3-карбоксилат

Используя метил 8-гидрокси-5-оксо-10,11-дигидро-5Н-дibenzo[a,d][7]аннулен-3-карбоксилат (150 мг, 0,53 ммоль) и 5-(хлорметил)-1-(2,6-дихлорфенил)-4-изопропил-1Н-1,2,3-триазол (200 мг, 0,65 ммоль) как исходные материалы, титульное соединение  
5 подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 9 примера 2 в виде бледно-желтого масла (276 мг, 94%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 550.3 [M+H]<sup>+</sup>.

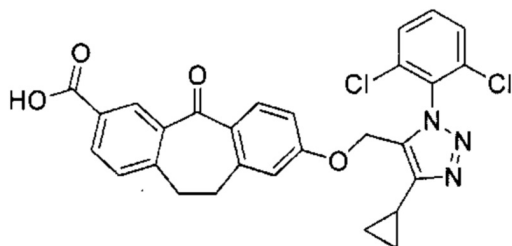
Шаг 7: 8-((1-(2,6-дихлорфенил)-4-изопропил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метокси)-5-оксо-10,11-дигидро-5Н-дibenzo[a,d][7]аннулен-3-карбоновая кислота

10 Используя метил 8-((1-(2,6-дихлорфенил)-4-изопропил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метокси)-5-оксо-10,11-дигидро-5Н-дibenzo[a,d][7]аннулен-3-карбоксилат (260 мг, 0,47 ммоль) как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 10 примера 2 в виде бледно-желтой твердой фазы (230 мг, 91%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 536.2 [M+H]<sup>+</sup>; и

15 <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.69 (s, 1H), 8.42 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8.02 (dd, J=7.9, 1,7 Гц, 1H), 7.93 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7.77-7.75 (m, 2H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.47 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6.83-6.81 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.32-3.26 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 4H), 1.34 (d, J=6,9 Гц, 6H).

Пример 28: 8-((4-циклопропил-1-(2,6-дихлорфенил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метокси)-5-оксо-10,11-дигидро-5Н-дibenzo[a,d][7]аннулен-3-карбоновая кислота



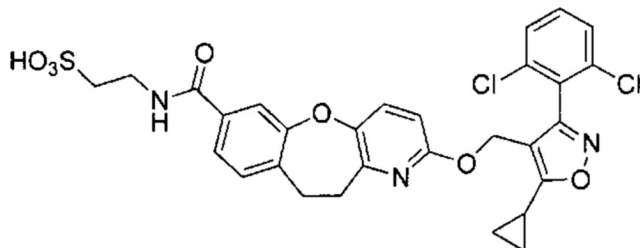
Используя ацетилен ципротерона как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедурам, описанным в примере 27 в виде бледно-желтой  
30 твердой фазы (160 мг).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 534.3 [M+H]<sup>+</sup>; и

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.72 (s, 1H), 8.19-8.07 (m, 2H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.42 (dd, J=9.2, 6,9 Гц, 1H), 7.35 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6.78 (dd, J=8.8, 2,4 Гц, 1H), 6.64 (d, J=2,1 Гц, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.24-3.16 (m, 4H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.25-1.18 (m, 2H), 1.14-1.04 (m, 2H).

35 Пример 29:

2-(2-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-7-карбоксамидо)этансульфоновая кислота



45 Шаг 1: 2-(2-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-7-карбоксамидо)этансульфоновая кислота

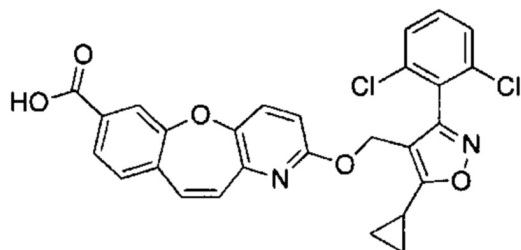
В смесь 2-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-7-карбоновой кислоты (0,5 г, 1,0 ммоль) и

2-(7-азабензолтриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (0,52 г, 1,4 ммоль) в N,N-диметилформамиде (15 мл) добавили по очереди таурин (0,2 г, 2,0 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,3 г, 0,4 ммоль) в ванне со льдом, и смесь нагрели до комнатной температуры и размешивали в течение ночи. Смесь сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (по об.) = 15/1) для получения титульного соединения в виде бледно-желтой твердой фазы (310 мг, 50%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 629.7 [M+H]<sup>+</sup>; и

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.51 (t, J=5,2 Гц, 1H), 7.59-7.48 (m, 5H), 7.42-7.36 (m, 2H), 6.42 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.68-3.56 (m, 2H), 3.56-3.46 (m, 2H), 3.14 (s, 1H), 3.13-3.10 (m, 2H), 2.99-2.91 (m, 2H), 2.55-2.52 (m, 1H), 1.19-1.16 (m, 2H), 1.14-1.09 (m, 2H).

Пример 30: 2-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-7-карбоновая кислота



Шаг 1: метил 4-(2-(3-бром-6-метоксипиридин-2-ил)винил)-3-гидроксibenзоат

Используя метил 4-(2-(3-бром-6-метоксипиридин-2-ил)винил)-3-(метоксиметокси)бензоат (450 мг, 1,1 ммоль) как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 8 примера 3 в виде бледно-желтой твердой фазы (300 мг, 75%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 365.1 [M+2]<sup>+</sup>.

Шаг 2: метил 2-метоксибензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-7-карбоксилат

В атмосфере азота соединение меди(II) трифторметансульфоната и толуола (60 мг, 0,12 ммоль), цезия карбоната (540 мг, 1,66 ммоль) и метил 4-(2-(3-бром-6-метоксипиридин-2-ил)винил)-3-гидроксibenзоата (400 мг, 1,1 ммоль) растворили в пиридине (30 мл), и смесь нагревали до появления конденсата и размешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Органические слои объединили, и объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором (20 мл), высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 2/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы желтого цвета (96 мг, 31%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 284.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Шаг 3: метил 2-оксо-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-7-карбоксилат

Используя метил 2-метоксибензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-7-карбоксилат (50 мг, 0,18 ммоль) как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 10 примера 3 в виде бледно-желтой твердой фазы (31 мг, 55%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 270.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Шаг 4: метил 2-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бензо



[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-7-карбоксилат

Используя метил 2-оксо-дигидробензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-7-карбоксилат (31 мг, 0,12 ммоль) и 4-(хлорметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (53 мг, 0,18 ммоль) как исходные материалы, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 11 примера 3 в виде бледно-желтой твердой фазы (42 мг, 66%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 535.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Шаг 5: 2-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-7-карбоновая кислота

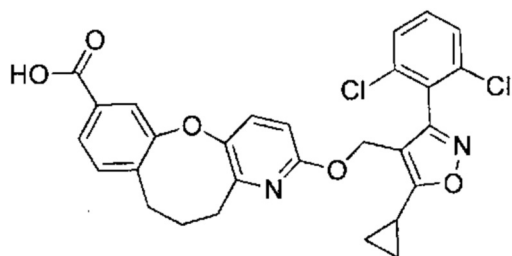
Используя метил метила 2-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-7-карбоксилат (42 мг, 0,08 ммоль) как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 12 примера 3 в виде бледно-желтой твердой фазы (32 мг, 80%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 521.3 [M+H]<sup>+</sup>; и

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.92-7.83 (m, 2H), 7.38 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7.35 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7.30 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.90 (d, J=11,6 Гц, 1H), 6.76 (d, J=11,6 Гц, 1H), 6.58 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.36-2.29 (m, 1H), 1.18-1.11 (m, 2H), 0.95-0.84 (m, 2H).

Пример 31:

3-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-6,7-дигидро-5H-бензо[7,8]оксоино[3,2-b]пиридин-10-карбоновая кислота



Шаг 1: метил 4-ацетил-3-гидроксibenзоат

В раствор 4-бром-2-гидроксиацетофенона (8,0 г, 37,2 ммоль) в метаноле (80 мл) добавили [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,6 г, 0,8 ммоль) и триэтиламин (7,6 г, 75 ммоль) при комнатной температуре. Смесь поместили в автоклав и размешивали при 100°C в течение 24 ч в атмосфере монооксида углерода (4,0 МПа). Смесь охладили до комнатной температуры и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 10/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы белого цвета (7,2 г, 100%).

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.17 (s, 1H), 7.82 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7.65 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7.56 (dd, J=8,3, 1,5 Гц, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.70 (s, 3H).

Шаг 2: метил 4-(3-(3-бром-6-метоксипиридин-2-ил)-3-гидроксипропаноил)-3-гидроксibenзоат

В смесь метил 4-ацетил-3-гидроксibenзоата (3,0 г, 15,5 ммоль) и 3-бром-6-метокси-2-карбальдегида (3,3 г, 15,0 ммоль) в метаноле (90 мл) медленно добавили раствор метоксида натрия в метаноле (6,3 мл, 32 ммоль, 5 М) при комнатной температуре, и смесь размешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь погасили 500 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония. Конечный раствор экстрагировали этилацетатом (200 мл × 2). Органические слои объединили. Объединенные органические слои промыли 50 мл насыщенного солевого раствора,

высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 10/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы желтого цвета (1,6 г, 25%).

- 5 Шаг 3: метил 4-(3-(3-бром-6-метоксипиридин-2-ил)акрилоил)-3-гидроксibenзоат  
В раствор метила 4-(3-(3-бром-6-метоксипиридин-2-ил)-3-гидроксипропаноил)-3-гидроксibenзоат (1,6 г, 3,9 ммоль) в дихлорметане (40 мл) добавили последовательно 4-диметиламинопиридин (24 мг, 0,2 ммоль), триэтиламин (510 мг, 5,1 ммоль) и трифторуксусный ангидрид (1,1 г, 5,1 ммоль) в ванне со льдом. Смесь размешивали в течение 3 ч в ванне со льдом, и затем нагрели до комнатной температуры и размешивали в течение ночи. Органические слои объединили. Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 10/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы желтого цвета (1,5 г, 98%).

- 15 Шаг 4: метил 4-(3-(3-бром-6-метоксипиридин-2-ил)пропаноил)-3-гидроксibenзоат  
Метил 4-(3-(3-бром-6-метоксипиридин-2-ил)акрилоил)-3-гидроксibenзоат (4,0 г, 10,2 ммоль), ацетат натрия (4,2 г, 51 ммоль) и р-толуолсульфонила гидразид (9,5 г, 51 ммоль) растворили в смеси тетрагидрофурана (80 мл) и воды (40 мл), и реакционную смесь нагрели до появления конденсата и размешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и разбавили водой (100 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (150 мл × 2). Органические слои объединили. Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 20/1) для получения титульного соединения в виде бледно-желтого масла (1,8 г, 45%).

- 25 Шаг 5: метил 4-(3-(3-бром-6-метоксипиридин-2-ил)пропил)-3-гидроксibenзоат  
В раствор метил 4-(3-(3-бром-6-метоксипиридин-2-ил)пропаноил)-3-гидроксibenзоата (1,8 г, 4,6 ммоль) в трифторуксусной кислоте (6 мл) добавили триэтилсилан (2,6 г, 23 ммоль) при комнатной температуре, и реакционную смесь размешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь погасили 50 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 30/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы желтого цвета (1,3 г, 75%).

- 35 Шаг 6: метил 3-метокси-6,7-дигидро-5Н-бензо[7,8]оксоцино[3,2-b]пиридин-10-карбоксилат

- 40 Используя метил 4-(3-(3-бром-6-метоксипиридин-2-ил)пропил)-3-гидроксibenзоат (600 мг, 0,6 ммоль) как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 6 примера 4 в виде твердой фазы желтого цвета (15 мг, 3%).

- 45 МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 300.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Шаг 7: метил 3-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-3Н-бензо[7,8]оксоцино[3,2-b]пиридин-10-карбоксилат

Используя метил 3-метокси-6,7-дигидро-5Н-бензо[7,8]оксоцино[3,2-b]пиридин-10-

карбоксилат (45 мг, 0,15 ммоль) как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 7 примера 4 в виде твердой фазы желтого цвета (34 мг, 79%).

Шаг 8: метил 3-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7,8]оксоцино[3,2-б]пиридин-10-карбоксилат

Используя метил 3-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-3Н-бензо[7,8]оксоцино[3,2-б]пиридин-10-карбоксилат (50 мг, 0,18 ммоль) и 4-(хлорметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (50 мг, 0,17 ммоль) как исходные материалы, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 8 примера 4 в виде бесцветного масла (34 мг, 52%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 551.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Шаг 9: 3-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7,8]оксоцино[3,2-б]пиридин-10-карбоновая кислота

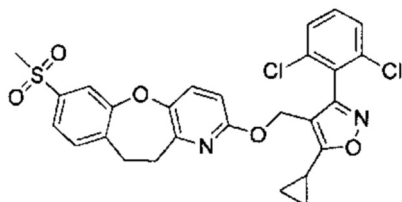
Используя метил 3-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-6,7-дигидро-5Н-бензо[7,8]оксоцино[3,2-б]пиридин-10-карбоксилат (34 мг, 0,06 ммоль) как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 9 примера 4 в виде твердой фазы белого цвета (13 мг, 39%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 537.2 [M+H]<sup>+</sup>; и

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89 (s, 1H), 7.83-7.76 (m, 1H), 7.75-7.53 (m, 1H), 7.46-7.34 (m, 3H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.44 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.89-2.79 (m, 4H), 2.98-2.73 (m, 4H), 2.39-2.30 (m, 1H), 1.97-1.84 (m, 2H), 1.19-1.10 (m, 2H), 0.93-0.82 (m, 2H).

Пример 32:

2-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-7-(метилсульфонил)-10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[3,2-б]пиридин



Шаг 1: 3-бром-2-(бромметил)-6-метоксипиридин

В раствор (3-бром-6-метоксипиридин-2-ил)метанола (2,4 г, 11 ммоль) (См. способ синтеза, описанный в Органической и Биомолекулярной Химии, 2003, (1) 16, 2865-2876) в дихлорметане (150 мл) добавили последовательно трифенилфосфин (3,3 г, 12,7 ммоль) и N-бромсукцинимид (1,78 г, 12,6 ммоль) в ванне со льдом, и смесь размешивали в течение 3 ч в ванне со льдом. Реакционную смесь погасили 50 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, и конечный раствор экстрагировали дихлорметаном (150 мл × 2). Органические слои объединили, и объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 30/1) для получения титульного соединения в виде бесцветного масла (2,8 г, 91%).

Шаг 2: диэтил ((3-бром-6-метоксипиридин-2-ил)метил)фосфонат

Используя 3-бром-2-(бромметил)-6-метоксипиридин (2,8 г, 10 ммоль) как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 3 примера 3 в виде желтого масла (3,4 г, 100%).

Шаг 3: 4-бром-2-(метоксиметокси)бензальдегид

Используя 4-бромсалицилальдегид (5,0 г, 25 ммоль) как исходный материал, титульное

соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 5 примера 3 в виде твердой фазы белого цвета (6,0 г, 98%).

Шаг 4: 3-бром-2-(4-бром-2-(метоксиметокси)стирил)-6-метоксипиридин

Используя диэтил ((3-бром-6-метоксипиридин-2-ил)метил)фосфонат (3,4 г, 10 ммоль) и 4-бром-2-(метоксиметокси)бензальдегид (3,0 г, 12 ммоль) как исходные материалы, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 6 примера 3 в виде желтого масла (3,8 г, 88%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (d,  $J=15,7$  Гц, 1H), 7.69 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7.60 (d,  $J=15,7$  Гц, 1H), 7.53 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.20 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 6.55 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.56 (s, 3H).

Шаг 5: 3-бром-2-(4-бром-2-(метоксиметокси)фенэтил)-6-метоксипиридин

Используя 3-бром-2-(4-бром-2-(метоксиметокси)стирил)-6-метоксипиридин (3,8 г, 8,9 ммоль) как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 7 примера 3 в виде твердой фазы белого цвета (3,0 г, 79%).

Шаг 6: 5-бром-2-(2-(3-бром-6-метоксипиридин-2-ил)этил)фенол

Используя 3-бром-2-(4-бром-2-(метоксиметокси)фенэтил)-6-метоксипиридин (3,0 г, 7,0 ммоль) как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 8 примера 3 в виде твердой фазы белого цвета (2,5 г, 93%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.47 (s, 1H), 7.73 (d,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7.05 (d,  $J=1,7$  Гц, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.99 (d,  $J=1,7$  Гц, 1H), 6.56 (d,  $J=8,7$  Гц, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.21 (t,  $J=6,4$  Гц, 2H), 3.06 (t,  $J=6,5$  Гц, 2H).

Шаг 7: 7-бром-2-метокси-10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин

Используя 5-бром-2-(2-(3-бром-6-метоксипиридин-2-ил)этил)фенол (200 мг, 0,5 ммоль) как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 8 примера 3 в виде твердой фазы желтого цвета (80 мг, 50%).

Шаг 8: 2-метокси-7-(метилсульфонил)-10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин

В атмосфере азота 7-бром-2-метокси-10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин (100 мг, 0,3 ммоль), медь йодида (6 мг, 0,03 ммоль), L-пролин, натрий (9 мг, 0,07 ммоль) и натрий метилсульфинил (40 мг, 0,4 ммоль) растворили в сульфоксиде диметила (10 мл), и смесь нагревали до  $95^\circ\text{C}$  и размешивали в течение 36 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл  $\times$  2). Органические слои объединили. Объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 5/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы желтого цвета (30 мг, 30%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 306.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Шаг 9: 7-(метилсульфонил)-10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-2(1H)-он

Используя 2-метокси-7-(метилсульфонил)-10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин (200 мг, 0,7 ммоль) как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 10 примера 3 в виде твердой фазы желтого цвета (190 мг, 100%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 392.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Шаг 10: 2-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-7-

(метилсульфонил)-10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин

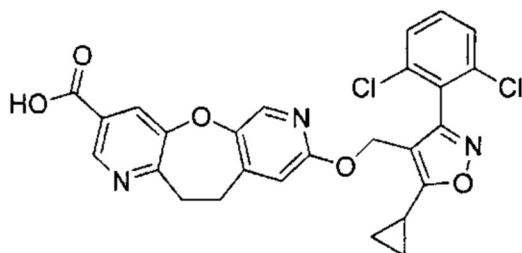
Используя 7-(метилсульфонил)-10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-2 (1H)-он (190 мг, 0,65 ммоль) и 4-(хлорметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил) изоксазол (240 мг, 0,8 ммоль) как исходные материалы, титульное соединение  
5 подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 11 примера 3 в виде твердой фазы желтого цвета (200 мг, 60%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 557.0 [M+H]<sup>+</sup>; и

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75-7.70 (m, 1H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H),  
7.39-7.34 (m, 3H), 7.31-7.29 (m, 1H), 6.44 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.27-3.20 (m, 2H),  
10 3.16-3.09 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.38-2.29 (m, 1H), 1.29-1.27 (m, 2H), 1.19-1.11 (m, 2H).

Пример 33:

8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-  
дигидрооксепино[3,2-b:7,6-c']дипиридин-3-карбоновая кислота



Шаг 1: метил 5-бром-6-йодоникотинат

В смесь метил 5-бром-6-хлорникотината (8,0 г, 32 ммоль) в ацетонитриле (120 мл) добавили последовательно йодид натрия (14 г, 93 ммоль) и триметилсилил йодид (7,0 г, 35 ммоль) при комнатной температуре, и смесь размешивали при комнатной  
25 температуре в течение ночи. Органические слои объединили, и объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 20/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы  
30 белого цвета (8,1 г, 74%).

Шаг 2: диметил 3-бромпиридин-2,5-дикарбоксилат

В смесь метил 5-бром-6-йодоникотината (5,0 г, 14,6 ммоль) в смеси ацетонитрила (60 мл) и метанола (20 мл) добавили транс-дихлорбис(трифенилфосфин) палладий(II) (0,3 г, 0,44 ммоль) и триэтиламин (2,2 г, 21 ммоль). Смесь поместили в автоклав и  
35 размешивали в 50°C в течение 5 ч в атмосфере монооксида углерода (4,0 МПа). Реакционную смесь охладил до комнатной температуры и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 10/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы желтого цвета (3,3 г, 82%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 273.9 [M+H]<sup>+</sup>; и

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.16 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.01 (s, 3H).

Шаг 3: метил 5-бром-6-(гидроксиметил)никотинат

В смесь диметил 3-бромпиридин-2,5-дикарбоксилата (3,3 г, 12 ммоль) в  
45 тетрагидрофуране смеси (25 мл) и метаноле (50 мл) добавили последовательно хлорид кальция (5,4 г, 48 ммоль) и борогидрид натрия (1,1 г, 71 ммоль) в ванне со льдом, и смесь размешивали в течение 2 ч в ванне со льдом. Реакционную смесь погасили 50 мл воды. Конечный раствор экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Органические слои

объединили, и объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 10/1) для получения

5 титульного соединения в виде твердой фазы белого цвета (1,0 г, 34%).  
 $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.13 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 4.83 (d, J=4,6 Гц, 2H), 4.00 (s, 3H).

Шаг 4: метил 5-бром-6-(бромметил)никотинат

10 В смесь метил 5-бром-6-(гидроксиметил)никотината (3,3 г, 12 ммоль) в дихлорметане (150 мл) добавили последовательно трифенилфосфин (1,2 г, 4,6 ммоль) и N-бромсукцинимид (0,7 г, 3,8 ммоль) в ванне со льдом, и смесь размешивали при течение 3 ч в ванне со льдом. Реакционную смесь погасили 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Конечный раствор экстрагировали дихлорметаном (150 мл  $\times$  2).  
 15 Органические слои объединили, и объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 30/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы белого цвета (900 мг, 70%).

20 Шаг 5: метил 5-бром-6-(диэтоксифосфорил)метилникотинат

Раствор метил 5-бром-6-(бромметил)никотината (0,9 г, 3 ммоль) в триэтилфосфите (35 мл) нагревали до 130°C и размешивали в течение 2,5 ч. Реакционный раствор охладили до комнатной температуры, и триэтилфосфит удалили испарением в вакууме для получения титульного соединения в виде желтого масла (1,0 г, 90%).

25 Шаг 6: метил 5-бром-6-(2-(2-метокси-5-(метоксиметокси)пиридин-4-ил)винил)никотинат

Используя метил 5-бром-6-(диэтоксифосфорил)метилникотинат (1,0 г, 2,7 ммоль) и 2-метокси-5-(метоксиметокси)пиридин-4-карбальдегид (0,64 г, 3,2 ммоль) как исходные материалы, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 30 3 примера 4 в виде твердой фазы желтого цвета (800 мг, 70%).

$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.17-9.11 (m, 1H), 8.51-8.46 (m, 1H), 8.14 (d, J=15,8 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (d, J=15,8 Гц, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.56 (s, 3H).

35 Шаг 7: метил 5-бром-6-(2-(2-метокси-5-(метоксиметокси)пиридин-4-ил)этил)никотинат

Используя метил 5-бром-6-(2-(2-метокси-5-(метоксиметокси)пиридин-4-ил)винил)никотинат (0,8 г, 2,0 ммоль) как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 4 примера 4 в виде твердой фазы желтого цвета (600 мг, 70%).

40 Шаг 8: метил 5-бром-6-(2-(5-гидрокси-2-метоксипиридин-4-ил)этил)никотинат

Используя метил 5-бром-6-(2-(2-метокси-5-(метоксиметокси)пиридин-4-ил)этил)никотинат (0,6 г, 1,4 ммоль) как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 5 примера 4 в виде твердой фазы желтого цвета (460 мг, 90%).

45 Шаг 9: метил 8-метокси-10,11-дигидрооксепино[3,2-b;7,6-c']дипиридин-3-карбоксилат

Используя метил 5-бром-6-(2-(5-гидрокси-2-метоксипиридин-4-ил)этил)никотинат (50 мг, 0,13 ммоль) как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 6 примера 4 в виде твердой фазы желтого цвета (20 мг,

50%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 287.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Шаг 10: метил 8-оксо-7,8,10,11-тетрагидрооксепино[3,2-b:7,6-c']дипиридин-3-карбоксилат

Используя метил 8-метокси-10,11-дигидрооксепино[3,2-b:7,6-c']дипиридин-3-карбоксилат (130 мг, 0,45 ммоль) как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 7 примера 4 в виде твердой фазы желтого цвета (120 мг, 97%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 273.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Шаг 11: метил 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидрооксепино[3,2-b:7,6-c']дипиридин-3-карбоксилат

Используя метил 8-оксо-7,8,10,11-тетрагидрооксепино[3,2-b:7,6-c']дипиридин-3-карбоксилат (120 мг, 0,44 ммоль) и 4-(хлорметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (160 мг, 0,53 ммоль) как исходные материалы, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 8 примера 4 в виде желтого масла (40 мг, 20%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 538.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Шаг 12: 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидрооксепино[3,2-b:7,6-c']дипиридин-3-карбоновая кислота

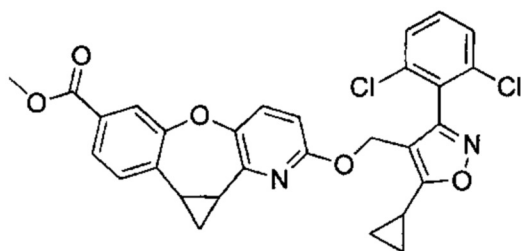
Используя метил 8-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидрооксепино[3,2-b:7,6-c']дипиридин-3-карбоксилат (40 мг, 0,07 ммоль) как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 9 примера 4 в виде твердой фазы белого цвета (10 мг, 26%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 524.0 [M+H]<sup>+</sup>; и

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.95 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.46-3.33 (m, 2H), 3.25-3.08 (m, 2H), 2.36-2.29 (m, 1H), 1.20-1.12 (m, 2H), 0.96-0.88 (m, 2H).

Пример 34:

метил 3-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-1a,10b дигидро-1H-бензо[6,7]циклопропа[4,5]оксепино[3,2-b]пиридин-8-карбоксилат



Шаг 1: метил 3-метокси-1a,10b-дигидро-1H-бензо[6,7]циклопропа[4,5]оксепино[3,2-b]пиридин-8-карбоксилат

В атмосфере азота сульфоксид йодида триметила (1,77 г, 8,0 ммоль) растворили в сульфоксиде диметила (12 мл), медленно добавили гидрид натрия (300 мг, 2,8 ммоль) при комнатной температуре, и смесь размешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. В смесь добавили раствор метил 2-метоксибензо[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (450 мг, 1,5 ммоль) в сульфоксиде диметила (2 мл), и смесь нагрели до 80°C и размешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, смесь погасили влажным водным раствором хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Органические слои объединили, и объединенные органические

слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (нефтяной эфир / этилацетат (по об.) = 10/1) для получения титульного соединения в виде бледно-желтой твердой фазы (45 мг, 9,5%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 298.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Шаг 2: метил 3-оксо-1a,2,3,10b-тетрагидро-1H-бензо[6,7]циклопропа[4,5]оксепино[3,2-b]пиридин-8-карбоксилат

Используя метил 3-метокси-1a,10b-дигидро-1H-бензо[6,7]циклопропа[4,5]оксепино[3,2-b]пиридин-8-карбоксилат (45 мг, 0,15 ммоль) как исходный материал, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 10 примера 3 в виде бледно-желтой твердой фазы (36 мг, 85%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 284.0 [M+H]<sup>+</sup>.

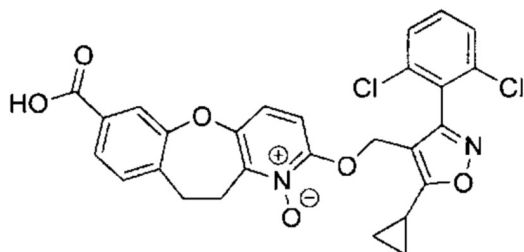
Шаг 3: метил 3-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-1a,10b-дигидро-1H-бензо[6,7]циклопропа[4,5]оксепино[3,2-b]пиридин-8-карбоксилат

Используя метил 3-оксо-1a,2,3,10b-тетрагидро-1H-бензо[6,7]циклопропа[4,5]оксепино[3,2-b]пиридин-8-карбоксилат (36 мг, 0,13 ммоль) и 4-(хлорметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (53 мг, 0,18 ммоль) как исходные материалы, титульное соединение подготовили согласно процедуре, описанной в шаге 11 примера 3 в виде бледно-желтой твердой фазы (42 мг, 60%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 549.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 35:

7-карбокси-2-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-1-оксид



Шаг 1: 2-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-7-(метоксикарбонил)-10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-1-оксид

В раствор метил 2-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-7-карбоксилат (190 мг, 0,35 ммоль) в хлороформе (10 мл) добавили m-хлопербензойную кислоту (130 мг, 0,7 ммоль) по частям при комнатной температуре, и смесь размешивали при течение 6 ч при комнатной температуре, затем нагрели до 60°C и размешивали в течение 10 ч. Смесь погасили влажным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (150 мл × 2). Органические слои объединили, и объединенные органические слои промыли 20 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (дихлорметан / этилацетат (по об.) = 5/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы белого цвета (40 мг, 20%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 553.1 [M+H]<sup>+</sup>.



Шаг 2: 7-карбокси-2-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-1-оксид

2-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-7-(метоксикарбонил)-10,11-дигидробензо-[6,7]оксепино[3,2-b]пиридин-1-оксид (40 мг, 0,07 ммоль) растворили в смешанном растворителе тетрагидрофурана (5 мл) и воды (5 мл), и добавили гидроксид натрия (17 мг, 0,42 ммоль). Реакционную смесь размешивали при комнатной температуре в течение ночи. Большую часть растворителя удалили в вакууме. Остаток разбавили водой (10 мл) и скорректировали кислотность соляной кислотой 1 М (2 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Органические слои объединили, и объединенные органические слои промыли 10 мл насыщенного солевого раствора, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией с силикагелем, элюировали (дихлорметан / метанол (по об.) = 10/1) для получения титульного соединения в виде твердой фазы белого цвета (20 мг, 53%).

МС (ЭРИ, пол. ион) уд.з.: 539.1 [M+H]<sup>+</sup>; и

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.42-7.34 (m, 3H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.12 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6.64 (d, J=9,0 Гц, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.28-3.23 (m, 4H), 2.31-2.23 (m, 1H), 1.23-1.17 (m, 2H), 1.06-0.98 (m, 2H).

Пример 36:

Количественное определение коактиватора фарнезоидного X-рецептора TR-FRET  
1. Способ испытаний

Были приобретены комплекты гена PV4833 для лабораторных испытаний.

Во-первых, взвесили необходимое количество соединения и растворили в 100% DMSO при максимальной концентрации 3000 μМ. Раствор при максимальной концентрации разбавили 3-кратным последовательным растворением в DMSO для получения 10 концентраций;

Во-вторых, вышеупомянутые приготовленные растворы различных концентраций растворили до 100-кратной концентрации с буфером, поставленным с комплектом, с последующим смешиванием, и затем 10 μл разбавленного раствора нанесли на 384-луночный планшет;

В-третьих, рекомбинантный белок ядерного рецептора FXR разбавили буфером для получения 4-кратной концентрации, и 5 μл разбавителя нанесли на 384-луночный планшет со второго шага;

В-четвертых, анти-GST антитело Fluorescein-SRC2-2 и Tb разбавили буфером для получения 4-кратной концентрации, соответственно. Затем два реактива смешали вместе, и 10 μл смеси нанесли на 384-луночный планшет с третьего шага;

Наконец, раствор с 384 лунок однородно смешали путем центрифугирования, и затем инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч. После чего конечная точка TR-FRET использовалась для измерения раствора на длине волны 520 нм, 495 нм и 337 нм. Значения EC50 были вычислены согласно измеренному значению ER = 520 нм / 495 нм.

2. Результаты испытаний: см. Таблицу 2

**Таблица 2.** Результаты испытаний активности коактиватора белка фарнезоидного X-рецептора TR-FRET

| Соединение № | EC <sub>50</sub> (нм) | Соединение № | EC <sub>50</sub> (нм) |
|--------------|-----------------------|--------------|-----------------------|
| Пример 1     | 18                    | Пример 15    | 35                    |
| Пример 2     | 4                     | Пример 17    | 23                    |
| Пример 3     | 37                    | Пример 19    | 6                     |
| Пример 4     | 46                    | Пример 27    | 12                    |
| Пример 5     | 6                     | Пример 29    | 11                    |
| Пример 6     | 55                    | Пример 30    | 27                    |
| Пример 7     | 15                    | Пример 31    | 56                    |
| Пример 9     | 38                    | Пример 32    | 54                    |
| Пример 11    | 56                    | Пример 33    | 18                    |

### 3. ВЫВОДЫ:

Значения EC<sub>50</sub> в Таблице 2 показывают, что соединения настоящего изобретения продемонстрировали хорошую активность и играли значительную роль в регулировании белков фарнезоидного X-рецептора.

Пример 37: Испытание на фармакокинетику

#### 1. Способ испытаний

Экспериментальные животные: шесть здоровых самцов взрослых крыс SD (приобретенных у Hunan Slack King Laboratory Animal Co. Ltd.) были разделены на две группы, по три крысы в каждой группе, и особям из двух групп делали внутривенную инъекцию и вводили препарат перорально, соответственно.

Лекарственный препарат: взвесили определенное количество соединения настоящего изобретения, и добавили 5% DMSO, 10% Коллифор HS15 и 85% солевой раствор (0,9%) для получения целевых концентраций раствора соединения.

Введение и сбор образцов: животным не давали пищу в течение 12 ч до введения, накормили спустя 3 ч после введения. В задние лапы крыс SD из одной группы сделали внутривенную инъекцию (ВВ, 1 мг/кг), и крысам SD другой группы препарат ввели перорально (ПО, 5 мг/кг) соответственно. Далее взяли образцы крови из хвостовой вены крысы спустя 0, 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 ч соответственно, и объем крови был около 200-400  $\mu$ л за раз. После сбора крови в каждый момент времени, собранную кровь добавили в пробирки с антикоагулянтом K2EDTA, а сами пробирки поместили в инкубатор с пакетами льда. Все образцы центрифугировали в течение 5 минут при 4°C на скорости 4 600 об/мин в течение 15 минут. Плазма была отделена и собрана. Концентрации различных соединений в плазме крыс после введения была измерена с использованием способа ЖХ/МС/МС, а фармакокинетические параметры были

рассчитаны согласно кривой зависимости концентрации препарата от времени.

Фармакокинетические свойства соединений настоящего изобретения были проверены путем вышеописанного эксперимента, и фармакокинетические параметры представлены в Таблице 3.

## 2. Результаты испытаний

**Таблица 3. Фармакокинетическая активность соединения изобретения**

| Соединение № | Путь введения | Доза (мг/кг) | F (%) | AUC <sub>INF</sub> (ч*нг/мл) | AUC <sub>last</sub> (ч*нг/мл) | Cl (мл/мин/кг) | C <sub>max</sub> (нг/мл) | MRT <sub>INF</sub> (ч) | T <sub>1/2</sub> (ч) | T <sub>max</sub> (ч) | V <sub>ss</sub> (л/кг) |
|--------------|---------------|--------------|-------|------------------------------|-------------------------------|----------------|--------------------------|------------------------|----------------------|----------------------|------------------------|
| Пример 2     | ВВ            | 1            | 189.7 | 1210                         | 1180                          | 14             | 2560                     | 1.05                   | 1.82                 | 0.08                 | 0.86                   |
|              | ПО            | 5            |       | 11300                        | 11200                         | /              | 9970                     | 2.35                   | 4.16                 | 0.33                 | /                      |

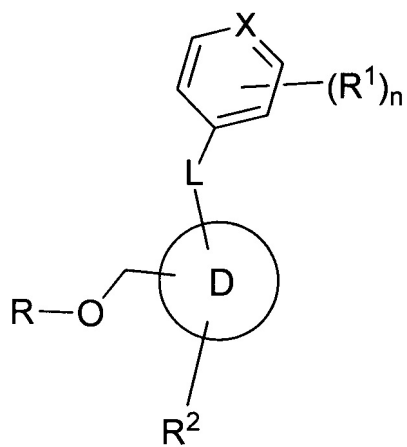
|           |    |   |      |      |      |    |      |      |      |      |      |
|-----------|----|---|------|------|------|----|------|------|------|------|------|
| Пример 4  | ВВ | 1 | 44.7 | 878  | 877  | 19 | 1900 | 0.4  | 0.5  | 0.08 | 0.45 |
|           | ПО | 5 |      | 1980 | 1960 | /  | 1800 | 1.37 | 4.9  | 0.33 | /    |
| Пример 5  | ВВ | 1 | 62.6 | 941  | 926  | 18 | 2420 | 0.76 | 1.56 | 0.08 | 0.82 |
|           | ПО | 5 |      | 3350 | 2900 | /  | 1300 | 8.57 | 11.7 | 0.33 | /    |
| Пример 17 | ВВ | 1 | 67.7 | 1840 | 1840 | 50 | 4280 | 0.32 | 0.43 | 0.08 | 0.89 |
|           | ПО | 5 |      | 6240 | 6230 | /  | 5960 | 0.84 | 0.79 | 0.33 | /    |

Выводы: Таблица 3 показывает, что концентрация крови и уровни воздействия у крыс были высокими после перорального приема соединений настоящего изобретения, ясный уровень соединения был низким, и бионакопление соединения было высоким. Таким образом, соединения настоящего изобретения имели хорошие фармакокинетические особенности

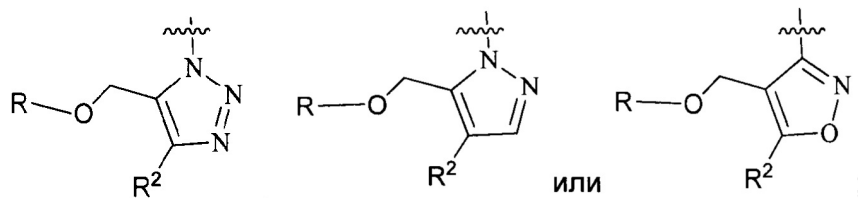
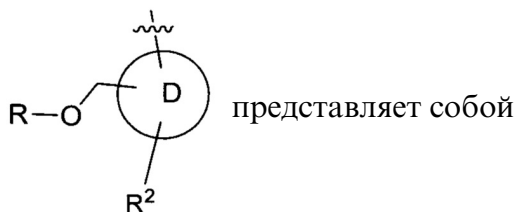
Наконец, нужно отметить, что существуют другие способы применить изобретение на практике. Соответственно, воплощения настоящего изобретения описываются как примеры, но настоящее изобретение не ограничивается представленным содержанием, в рамках настоящего изобретения могут быть выполнены дальнейшие модификации или внесены эквиваленты в формулу изобретения. Все публикации или патенты, упомянутые в настоящем документе, включены в настоящее изобретение посредством ссылок.

### (57) Формула изобретения

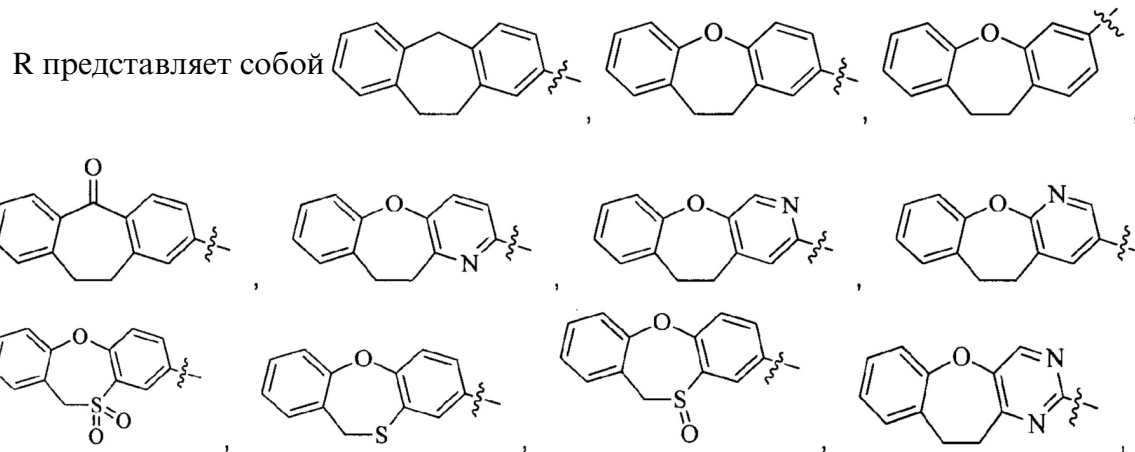
1. Соединение, имеющее Формулу (I), или его фармацевтически приемлемая соль,

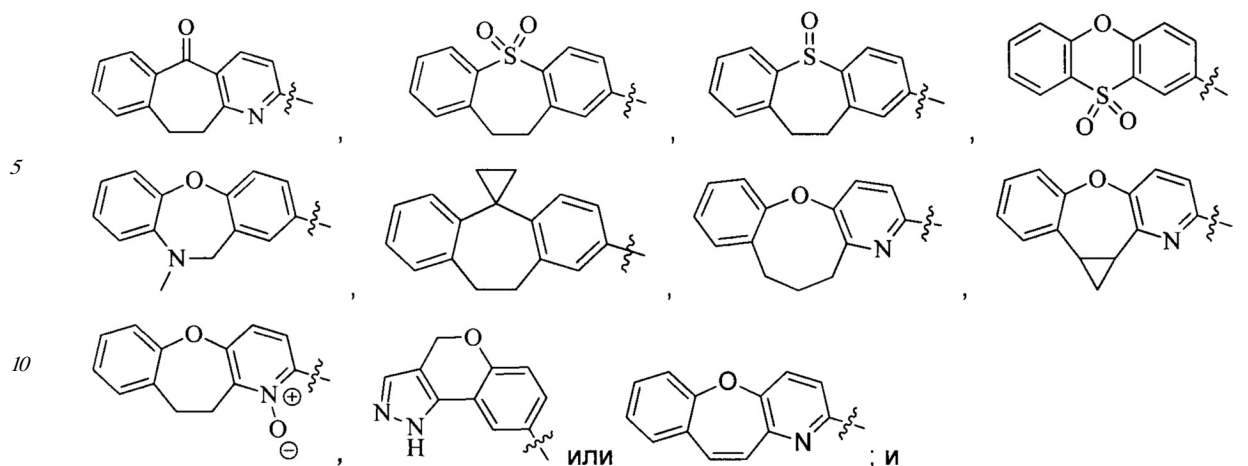


где X представляет собой CH;



L представляет собой связь;





где каждая группа, представленная R, является независимо и необязательно

15 замещенной одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью R<sup>8</sup>;

каждый R<sup>1</sup> независимо представляет собой дейтерий, F, Cl, Br или I;

R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил или C<sub>3-6</sub> циклоалкил;

каждый R<sup>8</sup> независимо представляет собой дейтерий, F, Cl, Br, I, -L<sup>1</sup>-C(=O)OR<sup>15</sup>, -L<sup>1</sup>-S  
20 (=O)<sub>t</sub>R<sup>16</sup>, -C(=O)N(R<sup>17</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup> или -C(=O)N(R<sup>17</sup>)-L<sup>3</sup>-S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>15</sup>;

каждый R<sup>15</sup> независимо представляет собой H, дейтерий или C<sub>1-6</sub>алкил;

каждый R<sup>16</sup> независимо представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил;

25 каждый R<sup>17</sup> независимо представляет собой H или дейтерий;

каждый L<sup>1</sup> независимо представляет собой связь или C<sub>1-6</sub> алкилен;

каждый L<sup>3</sup> независимо представляет собой связь или C<sub>1-4</sub> алкилен;

n является 0, 1 или 2;

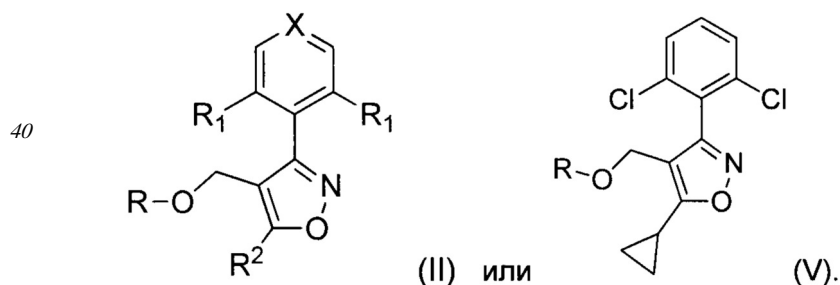
30 каждый t независимо является 0, 1 или 2.

2. Соединение по п. 1, где

каждый R<sup>1</sup> независимо представляет собой дейтерий, F, Cl, Br или I;

R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-3</sub> алкил или C<sub>3-6</sub> циклоалкил.

35 3. Соединение по п. 1, имеющее Формулу (II) или Формулу (V), или его фармацевтически приемлемая соль,



45 4. Соединение по п. 1, где

каждый R<sup>8</sup> независимо представляет собой дейтерий, F, Cl, Br, I, -C(=O)OR<sup>15</sup>, -S(=O)<sub>t</sub>R<sup>16</sup>, -C(=O)N(R<sup>17</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup> или -C(=O)NH-C<sub>1-4</sub> алкилен -S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>15</sup>;

каждый  $R^{15}$  представляет собой H, дейтерий или  $C_{1-4}$  алкил;

каждый  $R^{16}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил и

каждый  $R^{17}$  независимо представляет собой H или дейтерий.

5. Соединение по п. 1, где

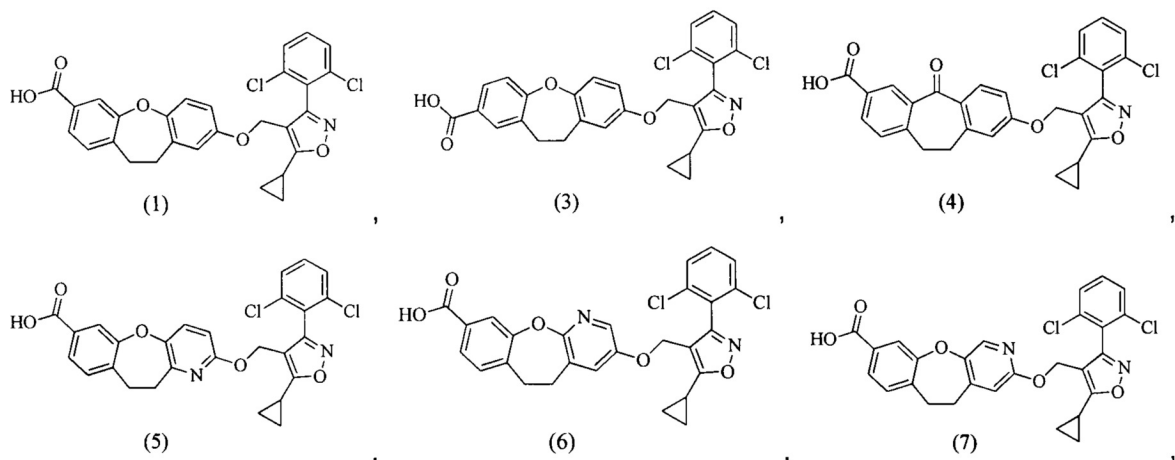
каждый  $R^1$  независимо представляет собой дейтерий, F, Cl, Br или I и

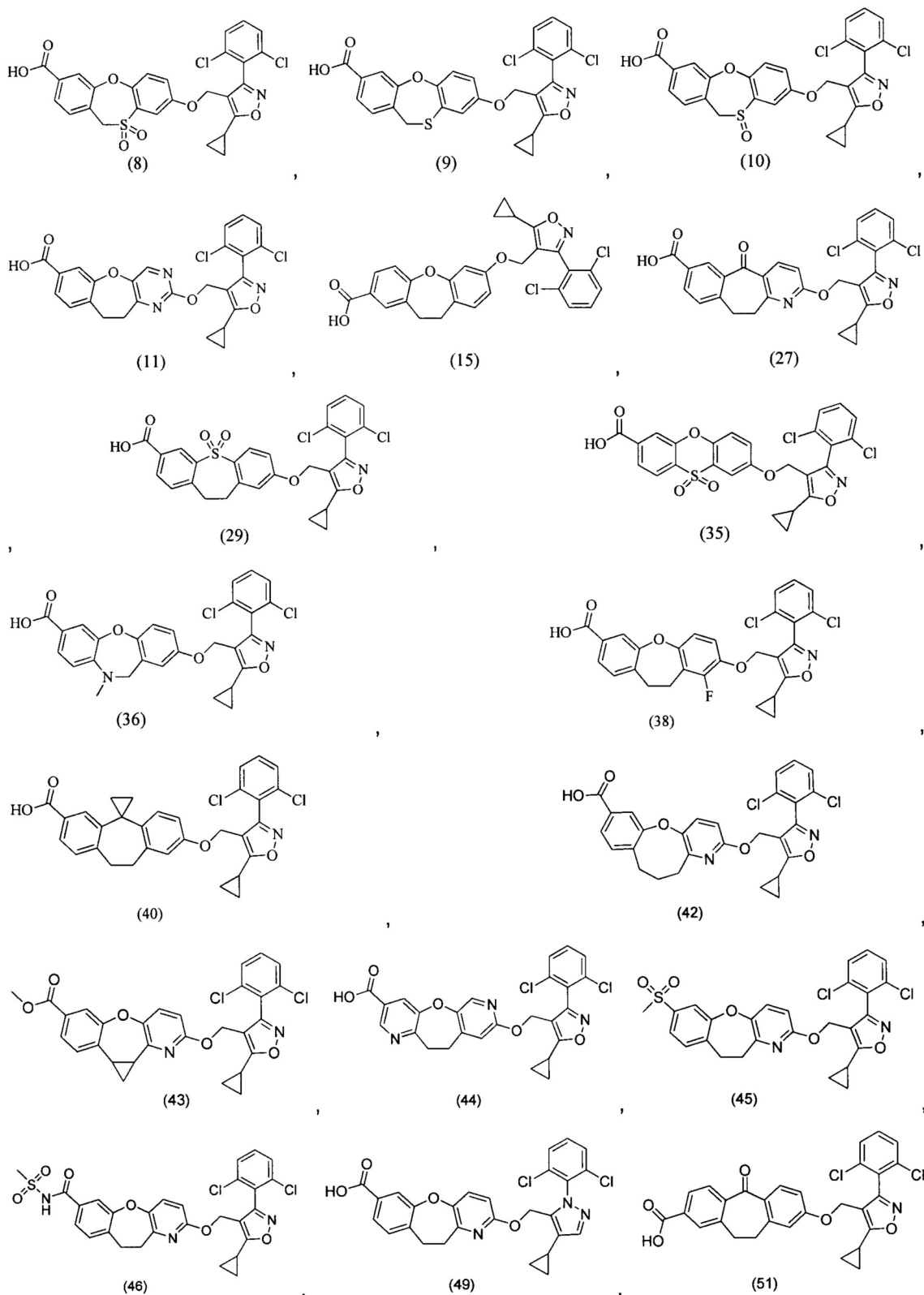
каждый  $R^2$  независимо представляет собой метил, этил, n-пропил, изопропил, t-бутил, циклопропил или циклобутил.

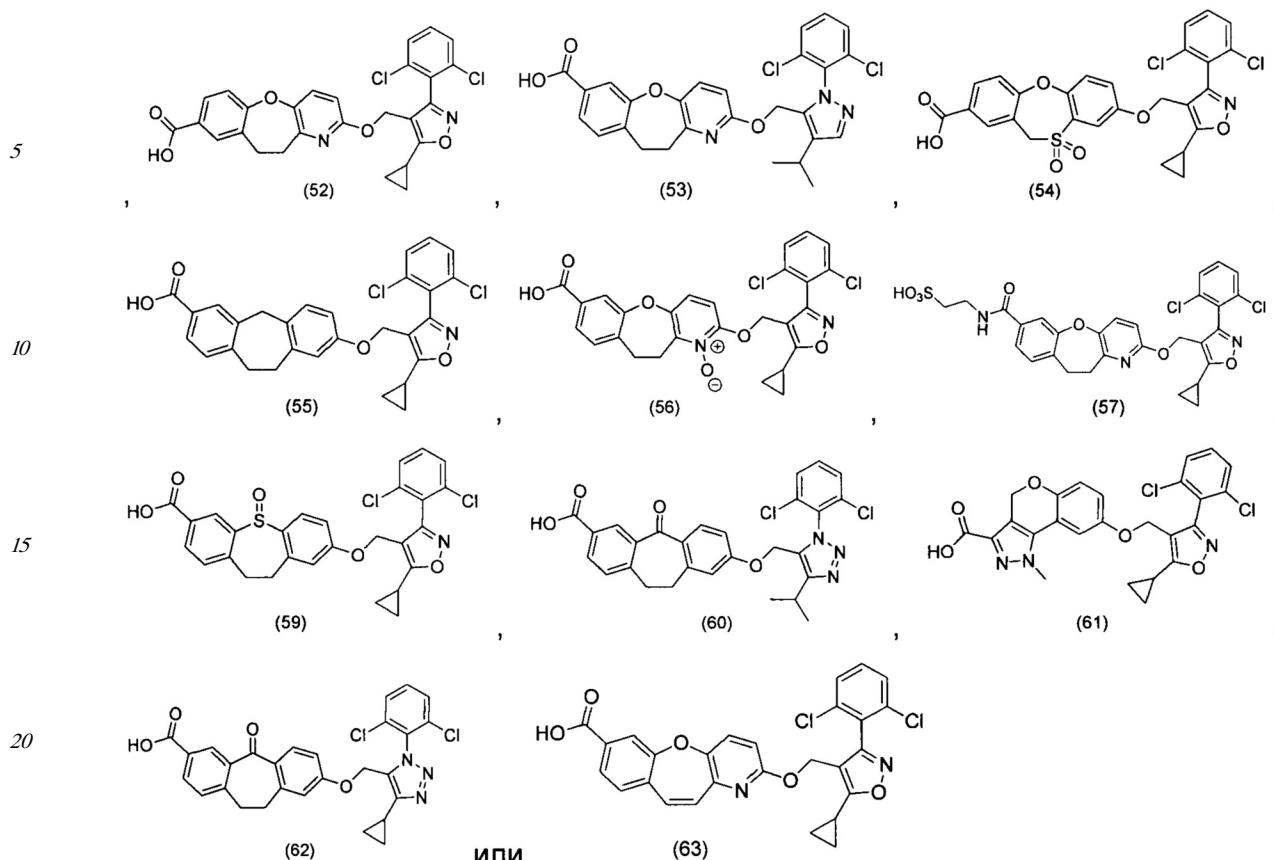
6. Соединение по п. 1, где

каждый  $R^8$  независимо представляет собой дейтерий, F, Cl, Br, I,  $-COOH$ ,  $-C(=O)NHS$   $(=O)_2-C_{1-4}$  алкил,  $-C(=O)NH-C_{1-4}$  алкилен  $-S(=O)_2OH$ .

7. Соединение по п. 1, имеющее одну из следующих структур, или его фармацевтически приемлемая соль:







8. Фармацевтическая композиция, предназначенная для лечения заболеваний, опосредованных FXR, включающая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-7 и фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель, разбавитель, адъювант, среда или их комбинация.

9. Соединение по любому из пп. 1-7 для применения в профилактике, лечении, контроле или уменьшении заболевания, опосредованного FXR.

10. Соединение для применения по п. 9, где заболевание, опосредованное FXR, представляет собой сердечно-сосудистое и церебрально-васкулярное заболевание, заболевание, связанное с дислипидемией, ожирением, метаболическим синдромом, фиброз, воспалительное заболевание или заболевание, связанное с печенью и желчным пузырем.

11. Соединение для применения по п. 10, где сердечно-сосудистое и церебрально-васкулярное заболевание включает атеросклероз или портальную гипертензию;

причем ожирение и метаболический синдром включают резистентность к инсулину, гипергликемию, гиперинсулинемию, повышенный уровень жирных кислот или глицерина в крови, гиперлипидемию, ожирение, гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию, атеросклероз, гипертензию, дислипидемию, диабет II типа или диабетическую нефропатию;

причем фиброз, воспалительное заболевание и болезнь, связанная с печенью и желчным пузырем, включают неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), холестаза, фиброз печени, первичный желчный цирроз печени (PBC), первичный склерозирующий холангит (PSC), прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаза (PFIC), цирроз печени, гепатит В, жировую болезнь, алкогольный цирроз печени, холелитиаз или колит.

12. Фармацевтическая композиция по п. 8 для применения в профилактике, лечении,



контроле или уменьшении заболевания, опосредованного FXR.

13. Фармацевтическая композиция для применения по п. 12, где заболевание, опосредованное FXR, представляет собой сердечно-сосудистое и церебрально-васкулярное заболевание, заболевание, связанное с дислипидемией, ожирением, метаболическим синдромом, фиброз, воспалительное заболевание или заболевание, связанное с печенью и желчным пузырем.

14. Фармацевтическая композиция для применения по п. 13, где сердечно-сосудистое и церебрально-васкулярное заболевание включает атеросклероз или портальную гипертензию;

причем ожирение и метаболический синдром включают резистентность к инсулину, гипергликемию, гиперинсулинемию, повышенный уровень жирных кислот или глицерина в крови, гиперлипидемию, ожирение, гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию, атеросклероз, гипертензию, дислипидемию, диабет II типа или диабетическую нефропатию;

причем фиброз, воспалительное заболевание и заболевание, связанное с печенью и желчным пузырем, включают неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), холестаз, фиброз печени, первичный желчный цирроз печени (PBC), первичный склерозирующий холангит (PSC), прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (PFIC), цирроз печени, гепатит В, жировую болезнь, алкогольный цирроз печени, холелитиаз или колит.