



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21) (22) Заявка: 2017137366, 25.03.2016

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
26.03.2015 US 62/138,725

(43) Дата публикации заявки: 26.04.2019 Бюл. № 12

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 26.10.2017

(86) Заявка РСТ:
IV 2016/000606 (25.03.2016)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2016/151403 (29.09.2016)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городиский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

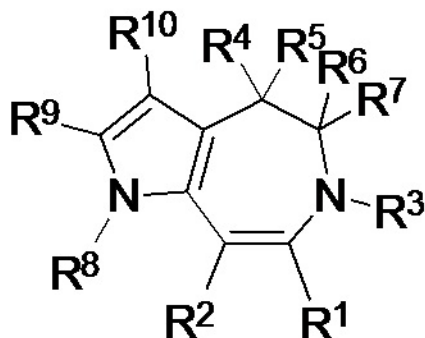
АКАРНА ТЕРАПЬЮТИКС, ЛТД. (GB)

(72) Автор(ы):

МОХАН Раджу (US),
ПРАТТ Бенджамин Энтони (US)(54) **КОНДЕНСИРОВАННЫЕ БИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение, имеющее структуру Формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство:

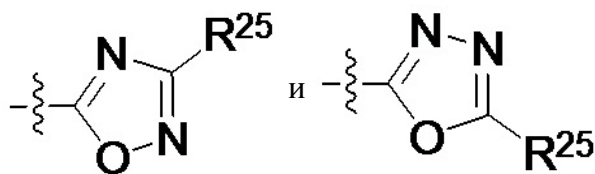


Формула (I);

где R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арил), необязательно

замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарил);

R² выбран из группы, состоящей из -CN, -C(=O)OR²⁵, -C(=O)N(R²⁵)R²⁶,



; или R¹ и R² совместно с атомами углерода,

к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное C₂-C₉гетероциклоалкильное кольцо или необязательно замещенное гетероарильное кольцо;

R³ выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного C₃-C₁₀циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арил), необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарил), -C(=O)R²⁰, -C(=O)OR²⁰, -S(=O)₂R²⁰, -C(=O)N(R²¹)R²², -C(=O)N(R²¹)S(=O)₂R²⁴, -C(=O)N(R²³)N(R²¹)R²², -C(=O)N(R²³)N(R²¹)S(=O)₂R²⁴, -N(R²³)C(=O)R²⁰, -N(R²³)C(=O)N(R²¹)R²², -N(R²³)C(=O)N(R²¹)S(=O)₂R²⁴, -N(R²⁰)C(=O)N(R²³)N(R²¹)R²², -N(R²⁰)C(=O)N(R²³)N(R²¹)S(=O)₂R²⁴, -N(R²³)C(=O)OR²⁰, -P(=O)OR²⁰ и -P(=O)(OR¹⁹)OR²⁰;

каждый R⁴ и R⁵ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₁-C₆алкокси, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила и необязательно замещенного C₂-C₆алкинила; или R⁴ и R⁵ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное C₃-C₆циклоалкильное кольцо или необязательно замещенное C₂-C₇гетероциклоалкильное кольцо;

R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила и -C(=O)N(R²⁷)R²⁸;

R⁷ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₁-C₆алкокси, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила и необязательно замещенного C₂-C₆алкинила;

R⁸ выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арил), необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарил);

R⁹ и R¹⁰ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют фенильное кольцо, замещенное (R¹¹)_n и R¹⁵; или R⁹ и R¹⁰ совместно с атомами углерода,

к которым они присоединены, образуют содержащее атом азота 6-членное гетероарильное кольцо, замещенное $(R^{11})_n$ и R^{15} ; или R^9 и R^{10} совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-членное гетероарильное кольцо, замещенное $(R^{11})_p$, $(R^{12})_q$ и R^{15} ;

каждый R^{11} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, амина, алкиламина, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, C_3 - C_8 циклоалкила, C_2 - C_9 гетероциклоалкила, арила, гетероарила, $-C(=O)OR^{12}$, $-C(=O)N(R^{13})R^{14}$;

каждый R^{12} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила;

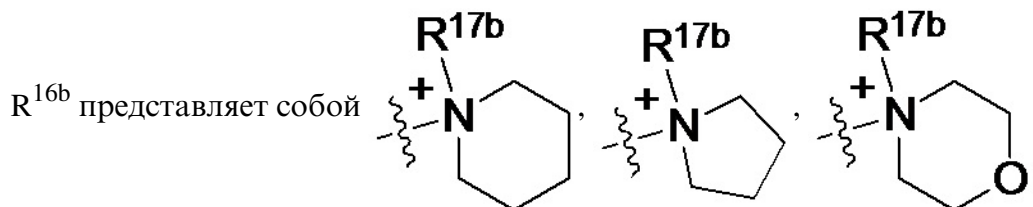
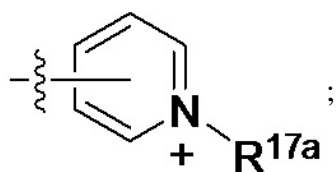
каждый R^{13} и R^{14} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила; или R^{13} и R^{14} совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное C_2 - C_9 гетероциклоалкильное кольцо;

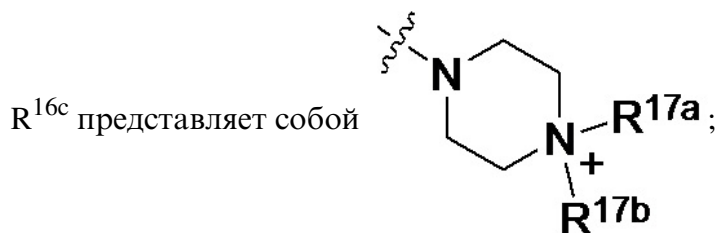
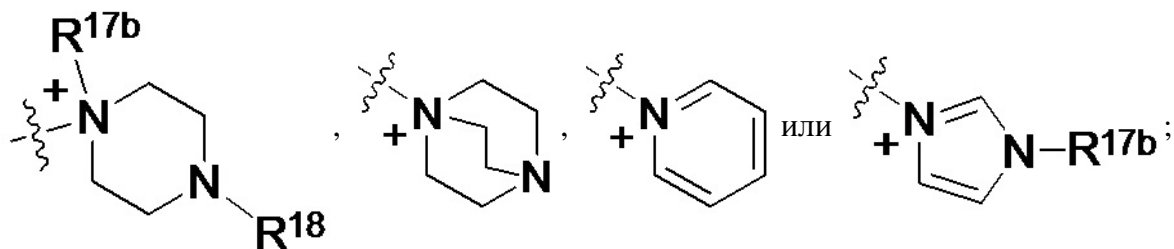
R^{15} представляет собой $-OC(=J)OR^{16a}$, $-N(R^{12})C(=J)OR^{16a}$, $-OC(=J)N(H)R^{16a}$, $-N(R^{12})C(=J)N(H)R^{16a}$, $-OC(=J)N(H)(C_2-C_6\text{алкил})R^{30}$, $-N(R^{12})C(=J)O(C_2-C_6\text{алкил})R^{30}$, $-N(R^{12})C(=J)N(H)(C_2-C_6\text{алкил})R^{30}$, $-OC(=J)O(C_2-C_6\text{алкил})R^{30}$, $-C(=J)R^{31}$, $-OC(=J)R^{31}$, $-N(R^{12})C(=J)R^{31}$, $-O(C_2-C_6\text{алкил})R^{30}$, $-N(R^{12})(C_2-C_6\text{алкил})R^{30}$, $-OS(=O)_vR^{31}$, $-N(R^{12})S(=O)_vR^{31}$, $-OS(=O)_v(C_2-C_6\text{алкил})R^{30}$ или $-N(R^{12})S(=O)_v(C_2-C_6\text{алкил})R^{30}$;

R^{30} представляет собой R^{16a} , R^{16b} или R^{16c} ;

R^{31} представляет собой R^{16a} или R^{16c} ;

J представляет собой O, S или $N(R^{12})$;





R^{17a} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R^{17b} представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный фенилом, $-C(=O)OH$ или $-S(=O)_2OH$;

R^{18} представляет собой водород, $-OH$, $-(C_0-C_6\text{алкил})-C(=O)OH$ или C_1 - C_6 алкил;

n равен 0, 1 или 2;

p равен 0 или 1;

q равен 0 или 1;

v равен 1 или 2;

каждый R^{19} , R^{20} и R^{23} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(арил), необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(гетероарил);

каждый R^{21} и R^{22} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(арил), необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(гетероарил); или R^{21} и R^{22} совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное C_2 - C_9 гетероциклоалкильное кольцо;

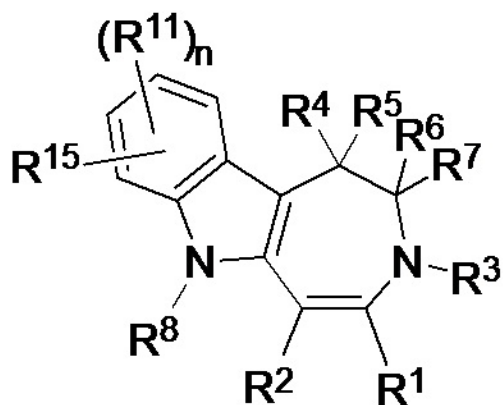
R^{24} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(арил), необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(гетероарил); и

каждый R^{25} и R^{26} независимо выбран из группы, состоящей из водорода,

необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арил), необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарил);

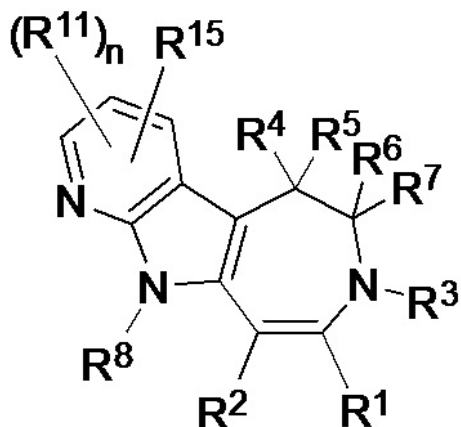
каждый R²⁷ и R²⁸ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арил), необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарил); или R²⁷ и R²⁸ совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное C₂-C₉гетероциклоалкильное кольцо.

2. Соединение по п. 1, имеющее структуру Формулы (Ia), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство:



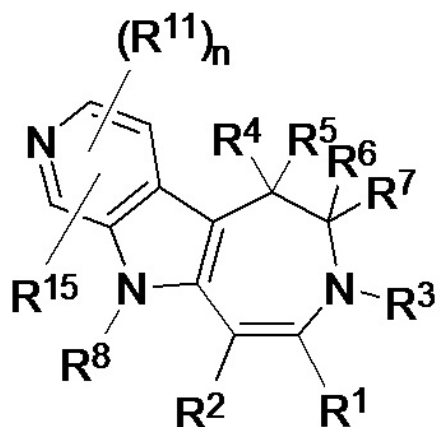
Формула (Ia).

3. Соединение по п. 1, имеющее структуру Формулы (Ib), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство:



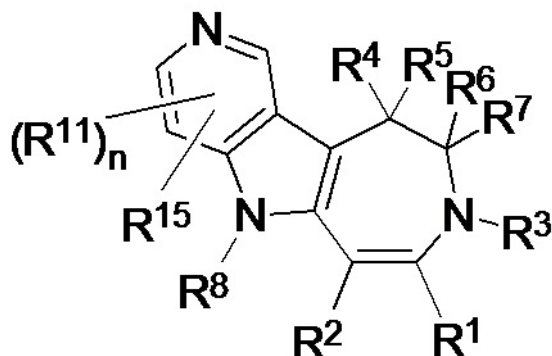
Формула (Ib).

4. Соединение по п. 1, имеющее структуру Формулы (Ic), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство:



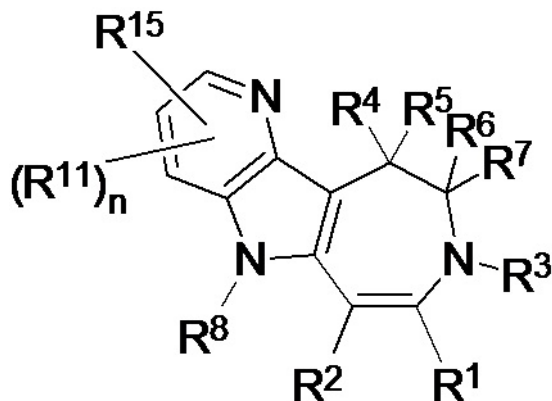
Формула (Ic).

5. Соединение по п. 1, имеющее структуру Формулы (Id) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство:



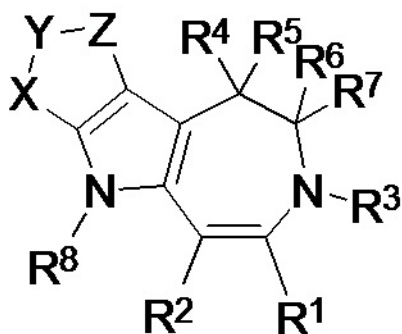
Формула (Id).

6. Соединение по п. 1, имеющее структуру Формулы (Ie), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство:



Формула (Ie).

7. Соединение по п. 1, имеющее структуру Формулы (If), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство:

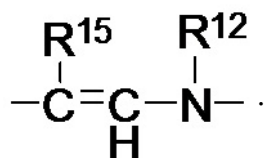
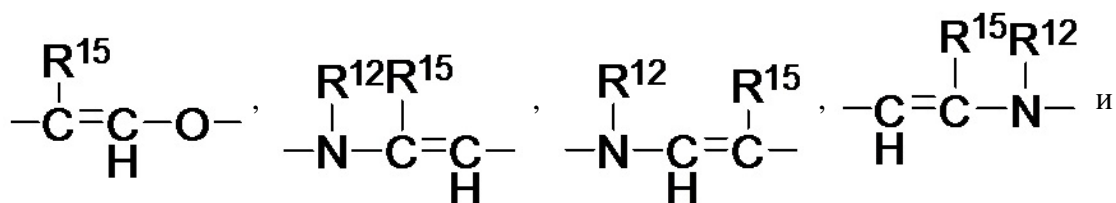
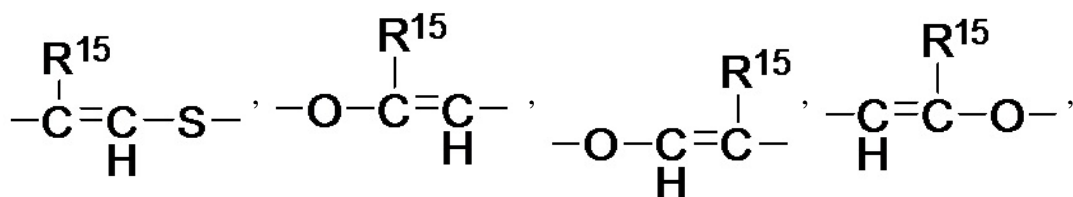
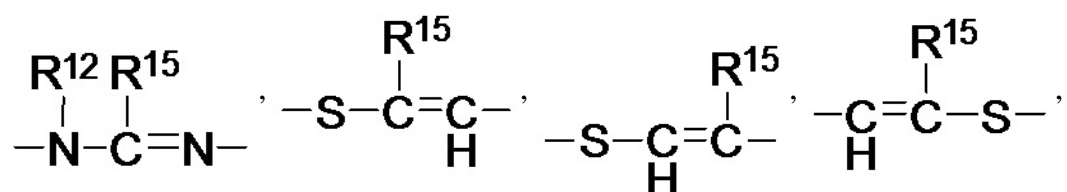
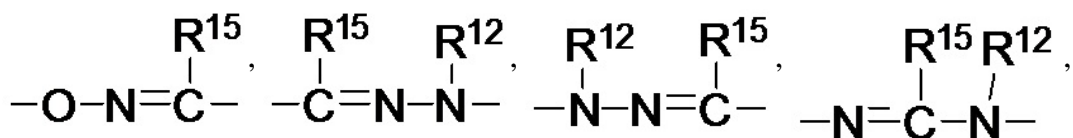
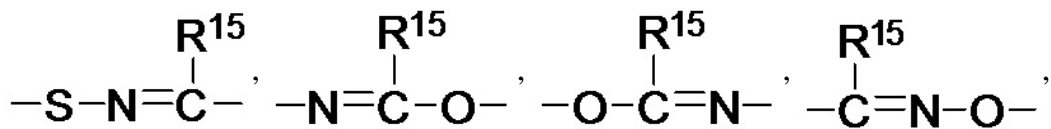
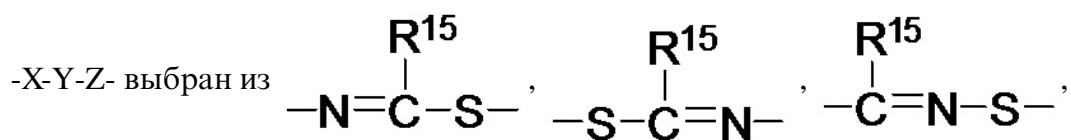


Формула (If);

RU 2017137366 A

RU 2017137366 A

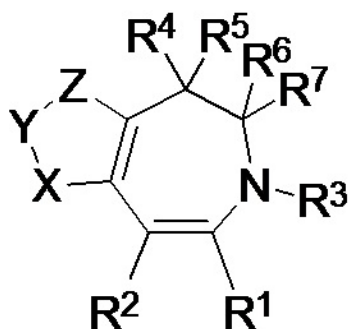
где:



8. Соединение, имеющее структуру Формулы (II), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство:

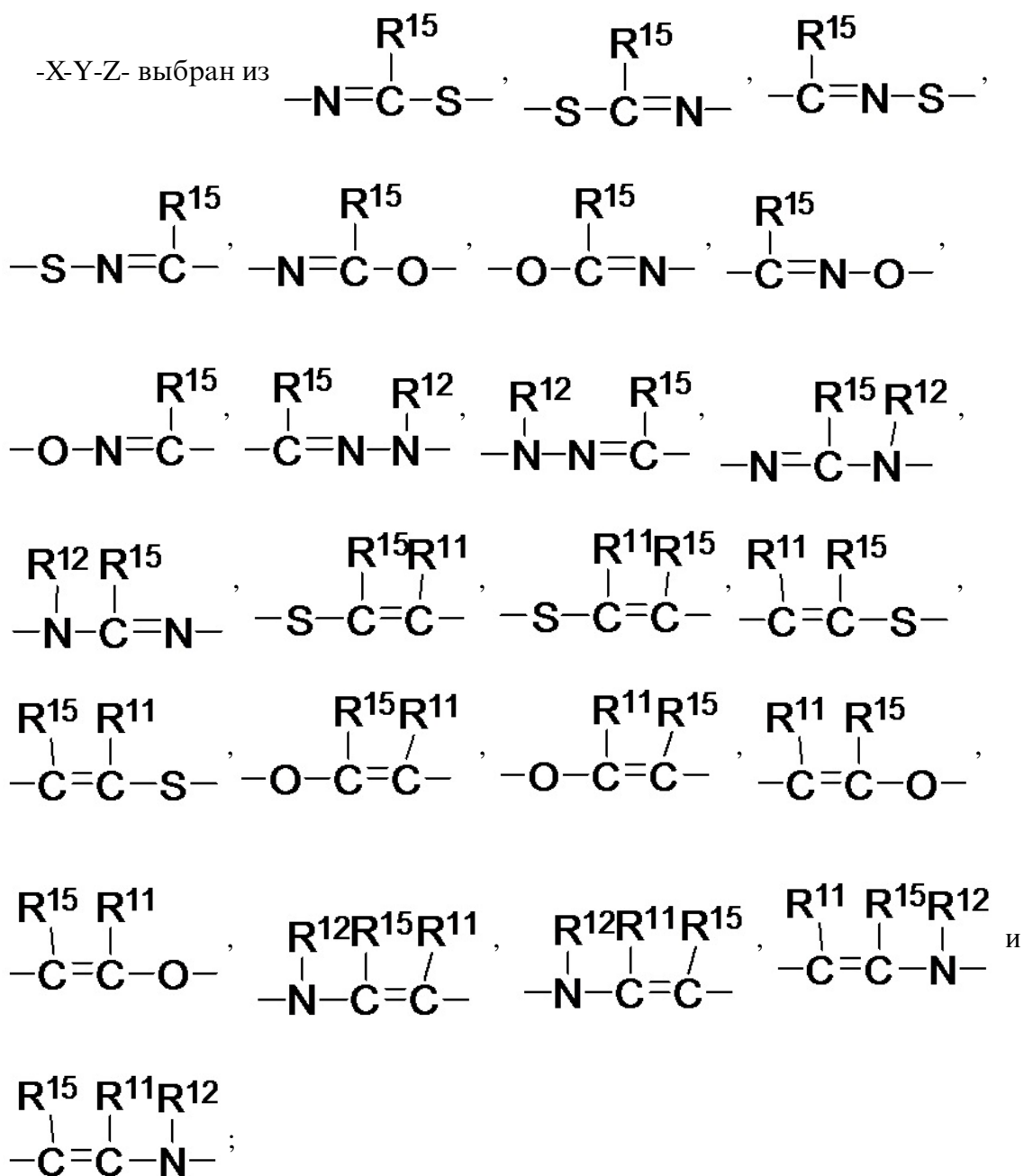
RU 2017137366 A

RU 2017137366 A



Формула (II);

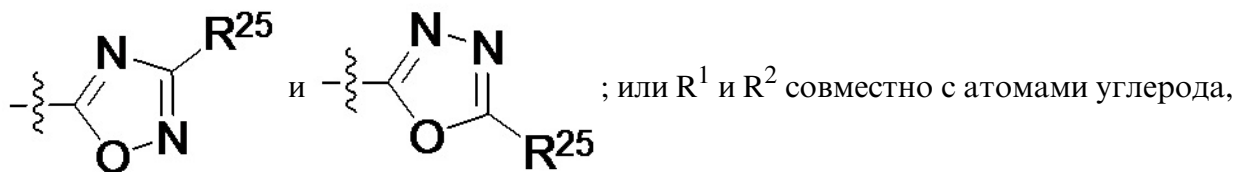
где:



R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно

замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})-(\text{арил})$, необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})-(\text{гетероарил})$;

R^2 выбран из группы, состоящей из $-CN$, $-C(=O)OR^{25}$, $-C(=O)N(R^{25})R^{26}$,



к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное C_2-C_9 гетероциклоалкильное кольцо или необязательно замещенное гетероарильное кольцо;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3-C_{10} циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})-(\text{арил})$, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})-(\text{гетероарил})$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-S(=O)_2R^{20}$, $-C(=O)N(R^{21})R^{22}$, $-C(=O)N(R^{21})S(=O)_2R^{24}$, $-C(=O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$, $-C(=O)N(R^{23})N(R^{21})S(=O)_2R^{24}$, $-N(R^{23})C(=O)R^{20}$, $-N(R^{23})C(=O)N(R^{21})R^{22}$, $-N(R^{23})C(=O)N(R^{21})S(=O)_2R^{24}$, $-N(R^{20})C(=O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$, $-N(R^{20})C(=O)N(R^{23})N(R^{21})S(=O)_2R^{24}$, $-N(R^{23})C(=O)OR^{20}$, $-P(=O)OR^{20}$ и $-P(=O)(OR^{19})OR^{20}$;

каждый R^4 и R^5 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного C_2-C_6 алкенила и необязательно замещенного

C_2-C_6 алкинила; или R^4 и R^5 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное C_3-C_6 циклоалкильное кольцо или необязательно замещенное C_2-C_7 гетероциклоалкильное кольцо;

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкинила и $-C(=O)N(R^{27})R^{28}$;

R^7 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенного C_2-C_6 алкенила и необязательно замещенного C_2-C_6 алкинила;

R^{11} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-CN$, амина, алкиламина, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_3-C_8 циклоалкила, C_2-C_9 гетероциклоалкила, арила, гетероарила, $-C(=O)OR^{12}$, $-C(=O)N(R^{13})R^{14}$;

каждый R^{12} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

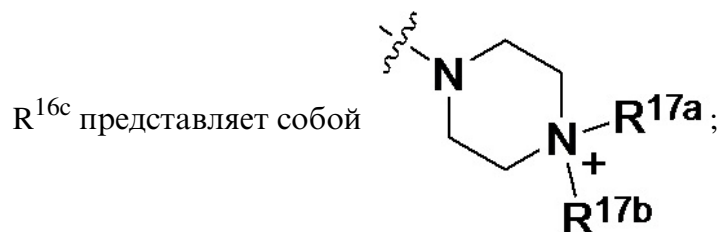
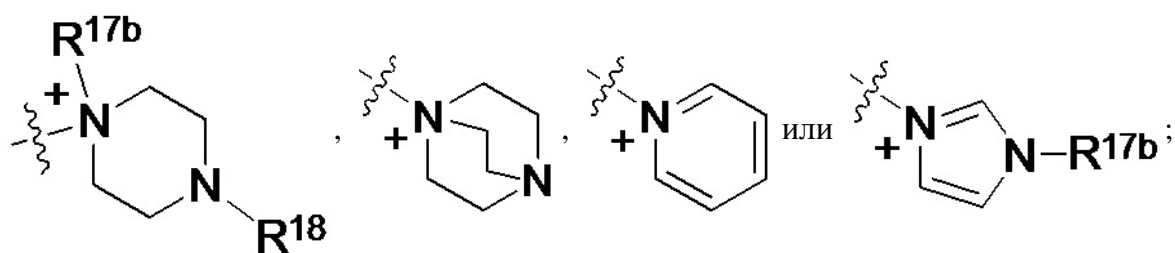
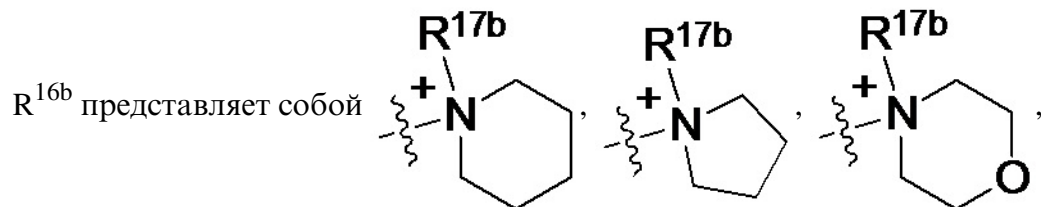
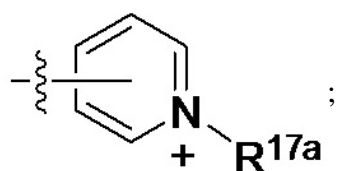
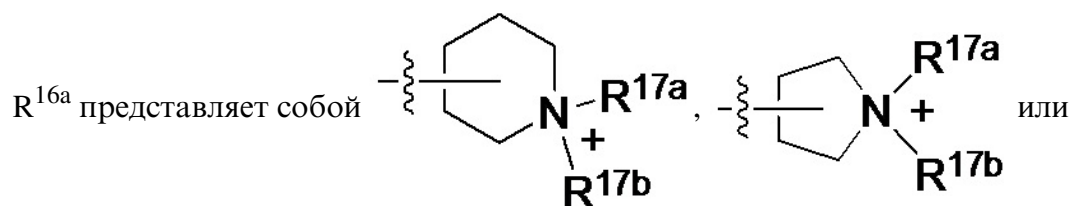
R^{13} и R^{14} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила; или R^{13} и R^{14} совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное C_2 - C_9 гетероциклоалкильное кольцо;

R^{15} представляет собой $-OC(=J)OR^{16a}$, $-N(R^{12})C(=J)OR^{16a}$, $-OC(=J)N(H)R^{16a}$, $-N(R^{12})C(=J)N(H)R^{16a}$, $-OC(=J)N(H)(C_2-C_6\text{алкил})R^{30}$, $-N(R^{12})C(=J)O(C_2-C_6\text{алкил})R^{30}$, $-N(R^{12})C(=J)N(H)(C_2-C_6\text{алкил})R^{30}$, $-OC(=J)O(C_2-C_6\text{алкил})R^{30}$, $-C(=J)R^{31}$, $-OC(=J)R^{31}$, $-N(R^{12})C(=J)R^{31}$, $-O(C_2-C_6\text{алкил})R^{30}$, $-N(R^{12})(C_2-C_6\text{алкил})R^{30}$, $-OS(=O)_vR^{31}$, $-N(R^{12})S(=O)_vR^{31}$, $-OS(=O)_v(C_2-C_6\text{алкил})R^{30}$ или $-N(R^{12})S(=O)_v(C_2-C_6\text{алкил})R^{30}$;

R^{30} представляет собой R^{16a} , R^{16b} или R^{16c} ;

R^{31} представляет собой R^{16a} или R^{16c} ;

J представляет собой O, S или $N(R^{12})$;



R^{17a} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R^{17b} представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный фенилом, $-C(=O)OH$ или $-S(=O)_2OH$;

R^{18} представляет собой водород, -ОН, -(C₀-C₆алкил)-C(=O)ОН или C₁-C₆алкил;
v равен 1 или 2;

каждый R^{19} , R^{20} и R^{23} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арил), необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарил);

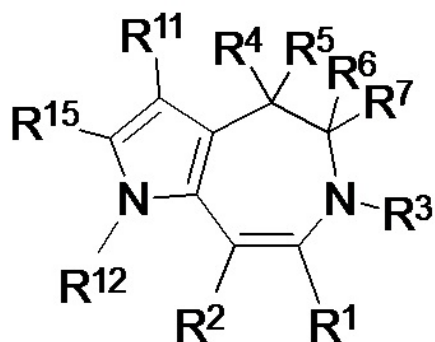
каждый R^{21} и R^{22} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арил), необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарил); или R^{21} и R^{22} совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное C₂-C₉гетероциклоалкильное кольцо;

R^{24} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила, необязательно замещенного C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного C₃-C₈ циклоалкила, необязательно замещенного арила необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арил), необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарил); и

каждый R^{25} и R^{26} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арил), необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарил);

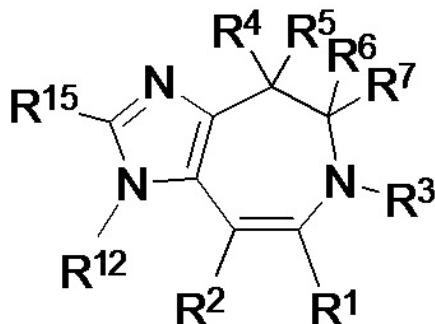
каждый R^{27} и R^{28} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арил), необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарил); или R^{27} и R^{28} совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное C₂-C₉гетероциклоалкильное кольцо.

9. Соединение по п. 8, имеющее структуру Формулы (IIa), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство:



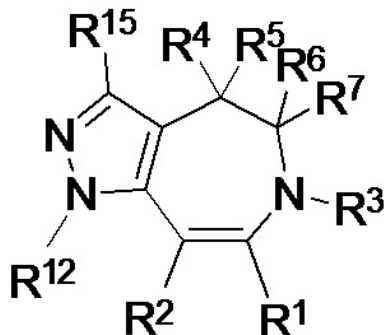
Формула (IIa).

10. Соединение по п. 8, имеющее структуру Формулы (IIb), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство:



Формула (IIb).

11. Соединение по п. 8, имеющее структуру Формулы (IIc), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство:



Формула (IIc).

12. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где R^{15} представляет собой $-\text{OC}(=\text{J})\text{N}(\text{H})(\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкил})\text{R}^{30}$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(=\text{J})\text{O}(\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкил})\text{R}^{30}$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(=\text{J})\text{N}(\text{H})(\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкил})\text{R}^{30}$, $-\text{OC}(=\text{J})\text{O}(\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкил})\text{R}^{30}$, $-\text{O}(\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкил})\text{R}^{30}$ или $-\text{N}(\text{R}^{12})(\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкил})\text{R}^{30}$.

13. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где J представляет собой O.

14. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где R^3 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})\text{R}^{22}$.

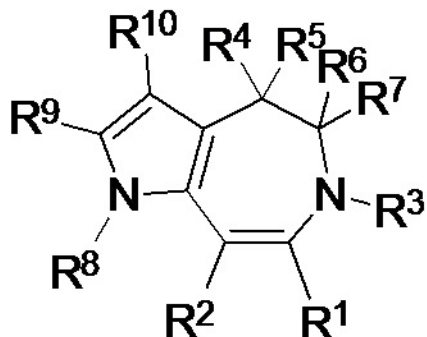
15. Соединение по п. 14 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где R^{21} представляет собой водород и R^{22} представляет собой необязательно замещенный арил.

16. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где R^3 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$.

17. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где R^3 представляет собой $-S(O)_2R^{20}$.

18. Соединение по п. 16 или 17 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где R^{20} представляет собой необязательно замещенный арил.

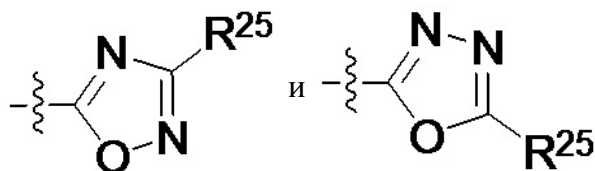
19. Соединение, имеющее структуру Формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство:



Формула (III);

где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2$ алкилен)-арил), необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2$ алкилен)-гетероарил);

R^2 выбран из группы, состоящей из $-CN$, $-C(=O)OR^{25}$, $-C(=O)N(R^{25})R^{26}$,



; или R^1 и R^2 совместно с атомами углерода,

к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное C_2 - C_9 гетероциклоалкильное кольцо или необязательно замещенное гетероарильное кольцо;

R^3 представляет собой $-C(=O)R^{20}$ или $-S(=O)_2R^{20}$;

каждый R^4 и R^5 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкокси, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкенила и необязательно замещенного

C_2 - C_6 алкинила; или R^4 и R^5 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное C_3 - C_6 циклоалкильное кольцо или необязательно замещенное C_2 - C_7 гетероциклоалкильное кольцо;

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкинила и $-C(=O)N(R^{27})R^{28}$;

R^7 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного

C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₁-C₆алкокси, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила и необязательно замещенного C₂-C₆алкинила;

R⁸ выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арил), необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарил);

R⁹ и R¹⁰ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют фенильное кольцо, замещенное (R¹¹)_n; или R⁹ и R¹⁰ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют содержащее атом азота 6-членное гетероарильное кольцо, замещенное (R¹¹)_n; или R⁹ и R¹⁰ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-членное гетероарильное кольцо, замещенное (R³⁹)_p и (R¹²)_q;

каждый R¹¹ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, амина, алкиламино, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкокси, C₃-C₈циклоалкила, C₂-C₉гетероциклоалкила, арила, гетероарила, -C(=O)OR¹², -C(=O)N(R¹³)R¹⁴;

каждый R¹² независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₆алкила;

каждый R¹³ и R¹⁴ независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₆алкила; или R¹³ и R¹⁴ совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное C₂-C₉гетероциклоалкильное кольцо;

каждый R³⁹ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -CN, амина, алкиламино, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкокси, C₃-C₈циклоалкила, C₂-C₉гетероциклоалкила, арила, гетероарила, -C(=O)OR¹², -C(=O)N(R¹³)R¹⁴;

n равен 0, 1, 2 или 3;

p равен 0, 1 или 2;

q равен 0 или 1;

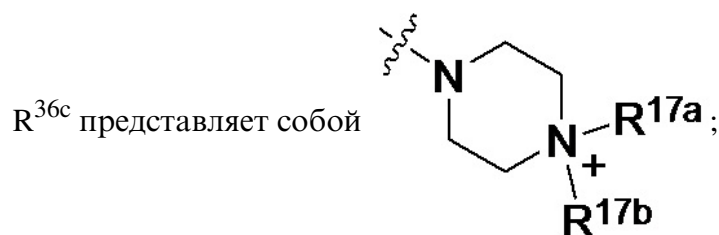
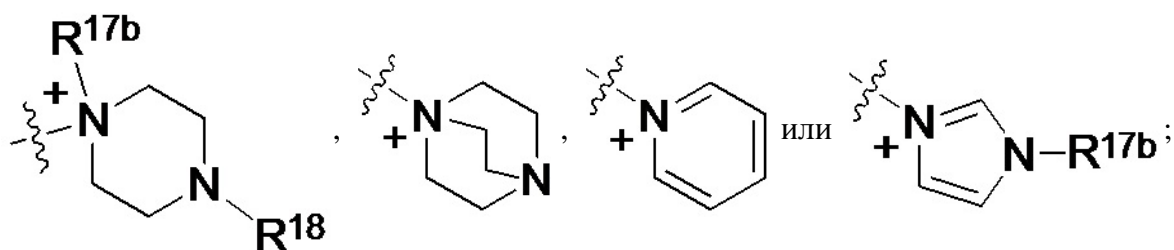
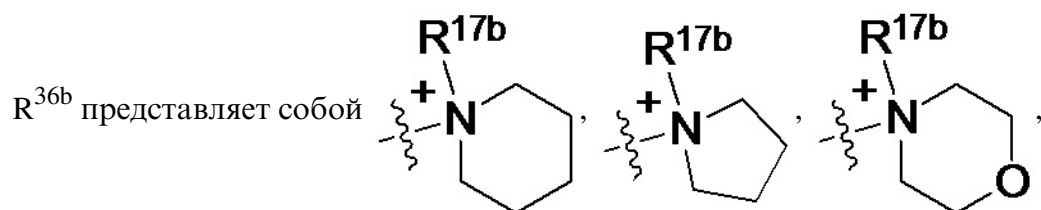
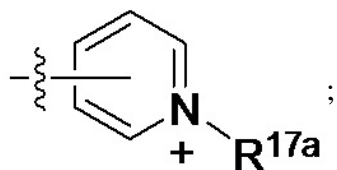
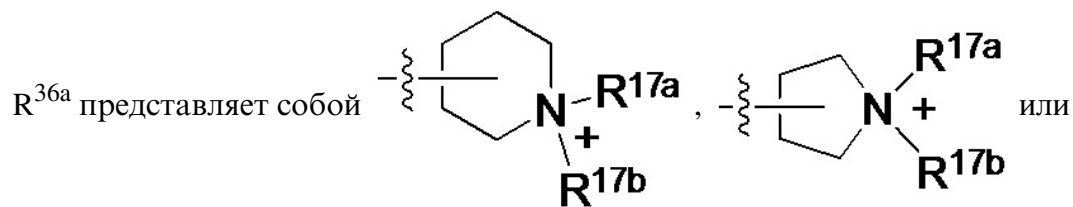
R²⁰ выбран из группы, состоящей из -R³⁴R³⁵ или -R³¹;

R³⁴ выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₃-C₁₀циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арил), необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарил);

R³⁵ представляет собой -(C₁-C₆алкил)-R³⁰, -O(C₂-C₆алкил)-R³⁰ или -N(R¹²)(C₂-C₆алкил)-R³⁰;

R³⁰ представляет собой R^{36a}, R^{36b} или R^{36c};

R³¹ представляет собой R^{36a} или R^{36c};



R^{17a} представляет собой C₁-C₆алкил;

R^{17b} представляет собой C₁-C₆алкил, необязательно замещенный фенилом, -C(=O)ОН или -S(=O)₂ОН;

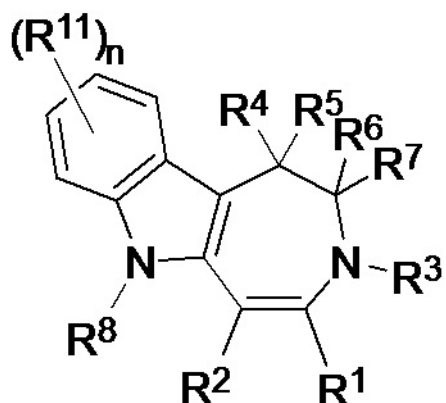
R¹⁸ представляет собой водород, -ОН, -(C₀-C₆алкил)-C(=O)ОН или C₁-C₆алкил;

каждый R²⁵ и R²⁶ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арил), необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарил); и

каждый R²⁷ и R²⁸ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арил), необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарил); или R²⁷ и R²⁸ совместно с атомом азота, к которому они присоединены,

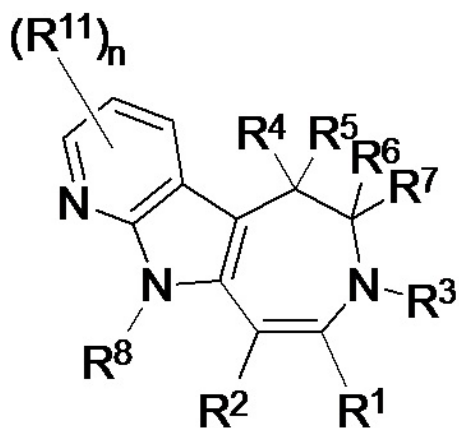
образуют необязательно замещенное C₂-C₉гетероциклоалкильное кольцо.

20. Соединение по п. 19, имеющее структуру Формулы (Ша), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство:



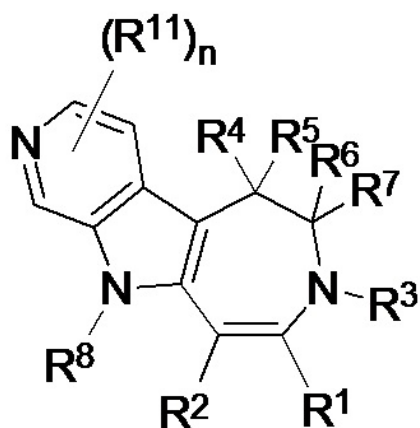
Формула (Ша).

21. Соединение по п. 19, имеющее структуру Формулы (Шб), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство:



Формула (Шб).

22. Соединение по п. 19, имеющее структуру Формулы (Шс), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство:

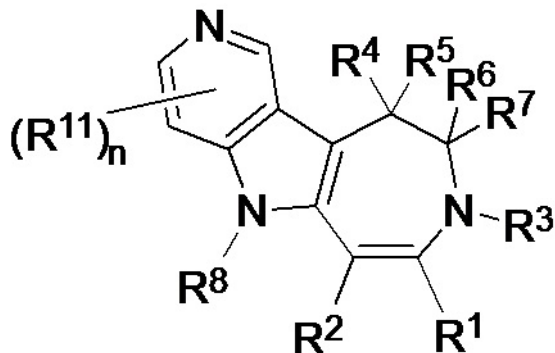


Формула (Шс).

23. Соединение по п. 19, имеющее структуру Формулы (Шд), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство:

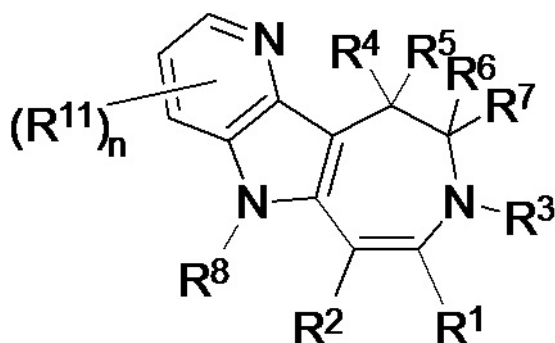
RU 2017137366 A

RU 2017137366 A



Формула (III d).

24. Соединение по п. 19, имеющее структуру Формулы (III e), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство:



Формула (III e).

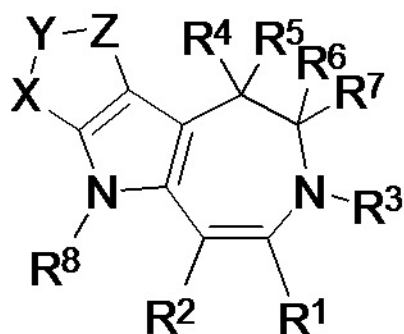
25. Соединение по любому из пп. 19-24 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где n равен 0.

26. Соединение по любому из пп. 19-24 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где n равен 1.

27. Соединение по п. 26 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где R¹¹ представляет собой C₁-C₆алкил.

28. Соединение по п. 26 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где R¹¹ представляет собой C₁-C₆галогеналкил.

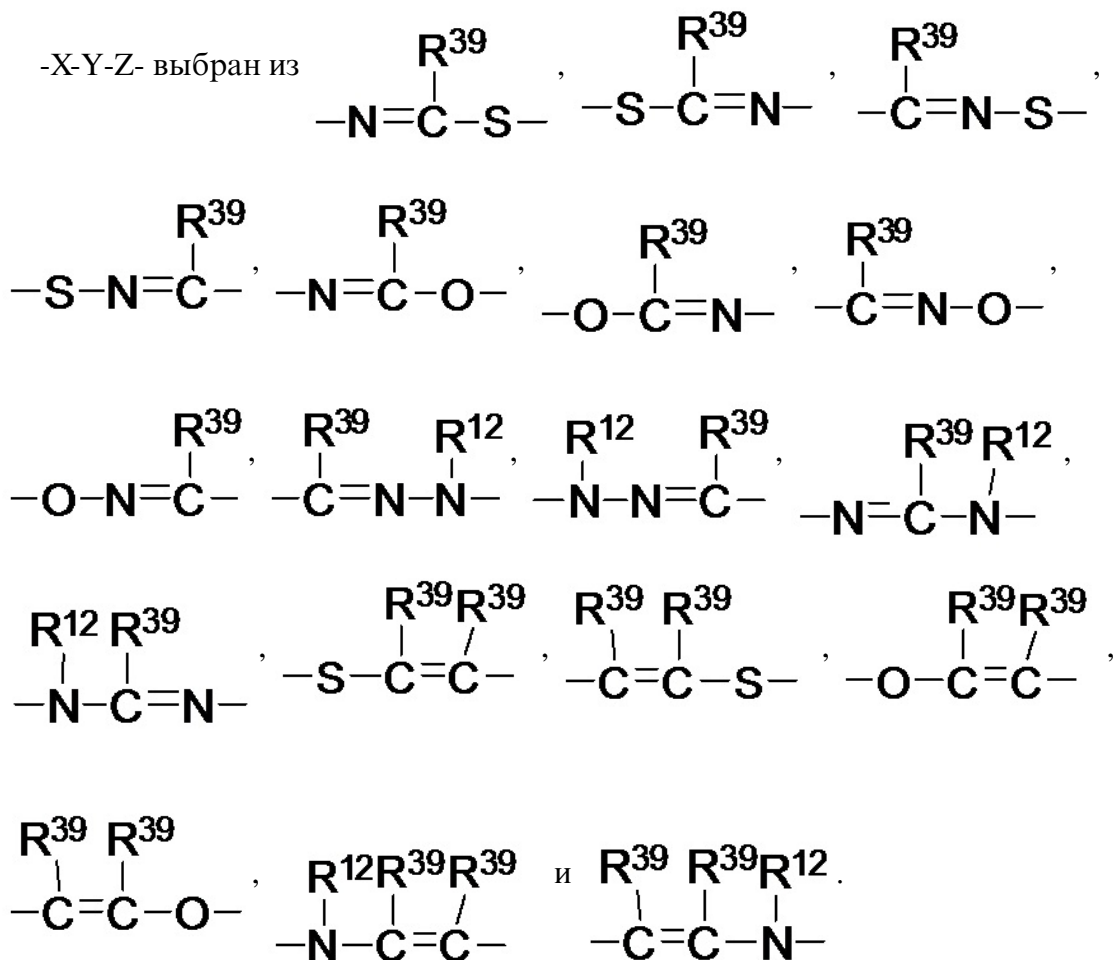
29. Соединение по п. 19, имеющее структуру Формулы (III f), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство:



Формула (III f);

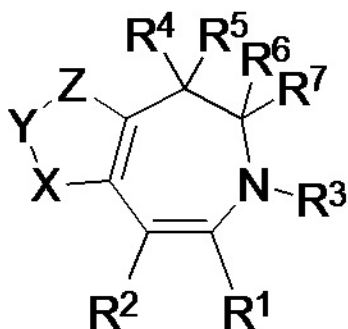
где:

-X-Y-Z- выбран из



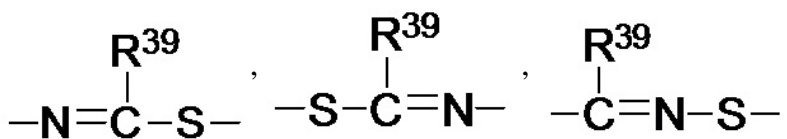
30. Соединение по любому из пп. 19-29 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где R⁸ представляет собой водород.

31. Соединение, имеющее структуру Формулы (IV), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство:



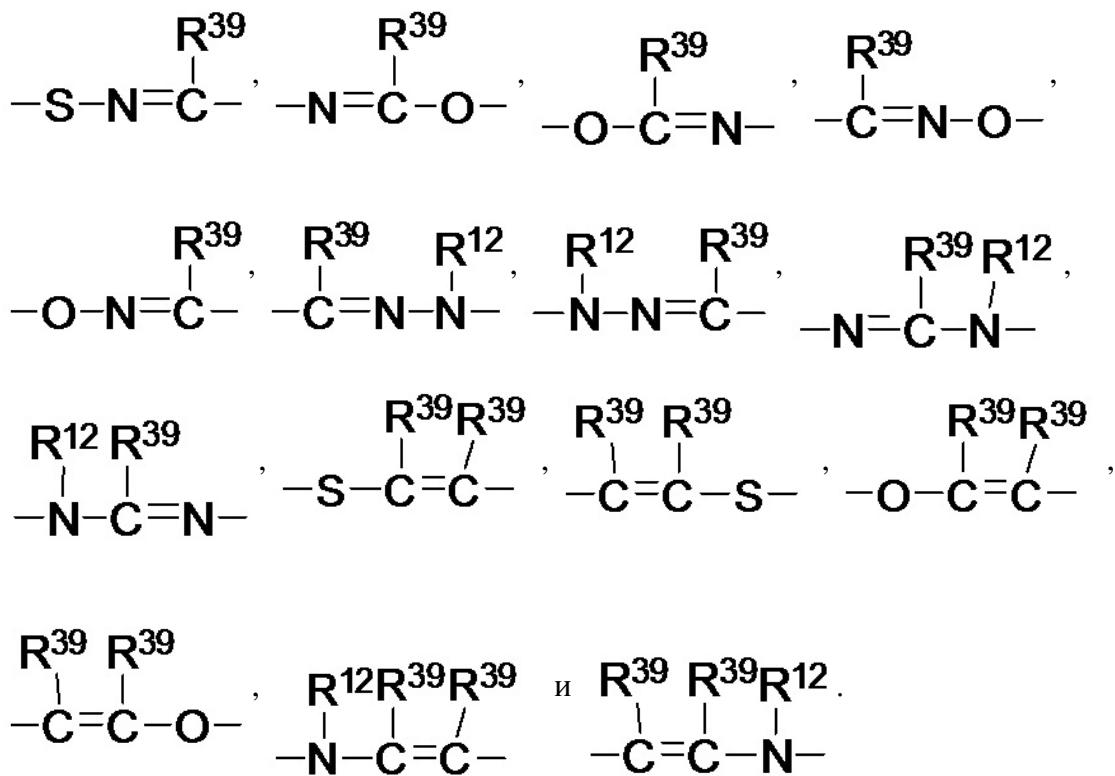
Формула (IV);
где:

-X-Y-Z- выбран из



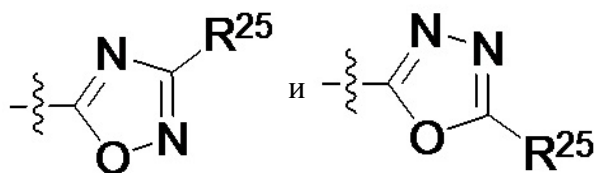
RU 2017137366 A

RU 2017137366 A



R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(арил), необязательно замещенного C_2 - C_9 гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного $-(C_1-C_2\text{алкилен})$ -(гетероарил);

R^2 выбран из группы, состоящей из $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{25}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})\text{R}^{26}$,



; или R^1 и R^2 совместно с атомами углерода,

к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное C_2 - C_9 гетероциклоалкильное кольцо или необязательно замещенное гетероарильное кольцо;

R^3 представляет собой $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$ или $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{20}$;

каждый R^4 и R^5 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкокси, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкенила и необязательно замещенного

C_2 - C_6 алкинила; или R^4 и R^5 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное C_3 - C_6 циклоалкильное кольцо или необязательно замещенное C_2 - C_7 гетероциклоалкильное кольцо;

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкенила, необязательно замещенного

C₂-C₆алкинила и -C(=O)N(R²⁷)R²⁸;

R⁷ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₁-C₆алкокси, необязательно замещенного C₂-C₆алкенила и необязательно замещенного C₂-C₆алкинила;

каждый R¹² независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₆алкила;

каждый R¹³ и R¹⁴ независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₆алкила; или R¹³ и R¹⁴ совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное C₂-C₉гетероциклоалкильное кольцо;

каждый R³⁹ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -CN, amino, алкиламино, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкокси, C₃-C₈циклоалкила, C₂-C₉гетероциклоалкила, арила, гетероарила, -C(=O)OR¹² и -C(=O)N(R¹³)R¹⁴;

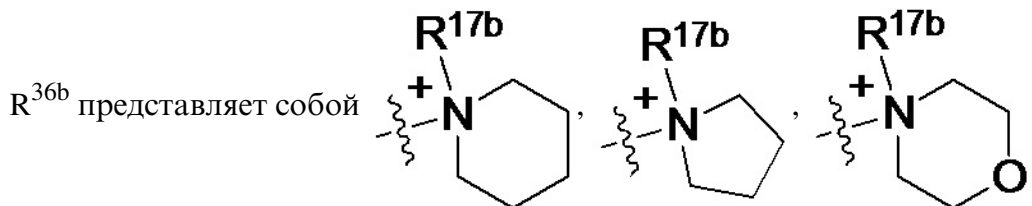
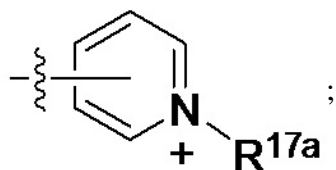
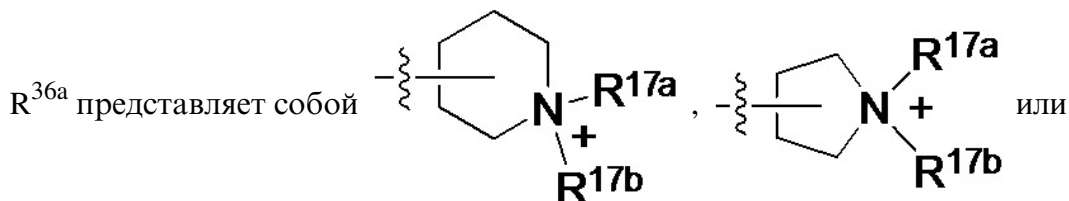
R²⁰ выбран из группы, состоящей из -R³⁴R³⁵ или -R³¹;

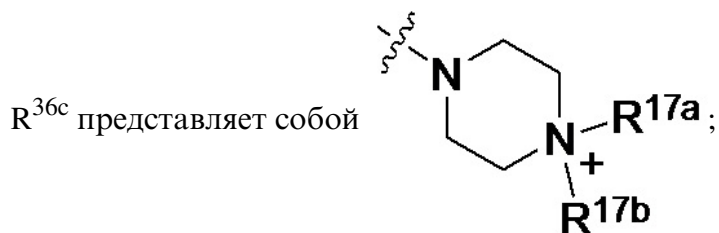
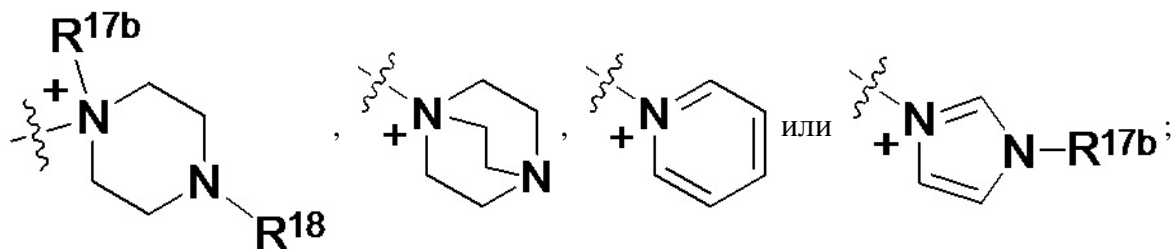
R³⁴ выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₃-C₁₀циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арил), необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарил);

R³⁵ представляет собой -(C₁-C₆алкил)-R³⁰, -O(C₂-C₆алкил)-R³⁰ или -N(R¹²)(C₂-C₆алкил)-R³⁰;

R³⁰ представляет собой R^{36a}, R^{36b} или R^{36c};

R³¹ представляет собой R^{36a} или R^{36c};





R^{17a} представляет собой C₁-C₆алкил;

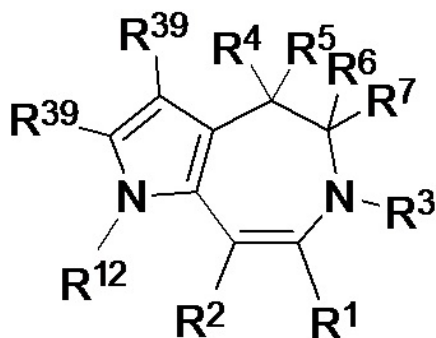
R^{17b} представляет собой C₁-C₆алкил, необязательно замещенный фенилом, -C(=O)ОН или -S(=O)₂ОН;

R¹⁸ представляет собой водород, -ОН, -(C₀-C₆алкил)-C(=O)ОН или C₁-C₆алкил;

каждый R²⁵ и R²⁶ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арил), необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарил); и

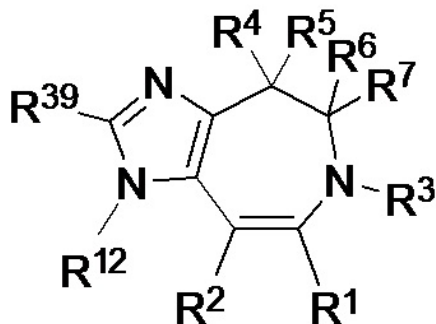
каждый R²⁷ и R²⁸ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆алкила, необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(арил), необязательно замещенного C₂-C₉гетероциклоалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного -(C₁-C₂алкилен)-(гетероарил); или R²⁷ и R²⁸ совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное C₂-C₉гетероциклоалкильное кольцо.

32. Соединение по п. 31, имеющее структуру Формулы (IVa), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство:



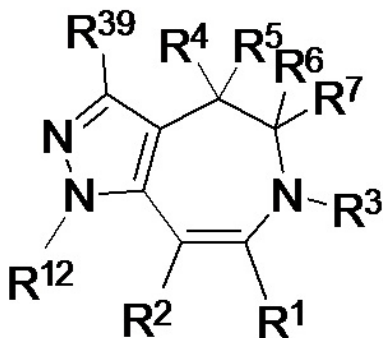
Формула (IVa).

33. Соединение по п. 31, имеющее структуру Формулы (IVb), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство:



Формула (IVb).

34. Соединение по п. 31, имеющее структуру Формулы (IVc), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство:



Формула (IVc).

35. Соединение по любому из пп. 19-34 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где R^3 представляет собой $-C(=O)R^{20}$.

36. Соединение по любому из пп. 19-35 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где R^{20} представляет собой $-R^{34}R^{35}$.

37. Соединение по п. 36 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где R^{34} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного C_3 - C_{10} циклоалкила и необязательно замещенного арила.

38. Соединение по п. 37 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где R^{34} представляет собой необязательно замещенный арил и R^{35} представляет собой $-O(C_2$ - C_6 алкил)- R^{30} .

39. Соединение по п. 38 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где R^{30} представляет собой R^{36b} или R^{36c} .

40. Соединение по любому из пп. 19-35 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где R^{20} представляет собой $-R^{31}$.

41. Соединение по п. 40 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где R^{31} представляет собой R^{36a} .

42. Соединение по п. 40 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где R^{31} представляет собой R^{36c} .

43. Соединение по любому из п.п. 19-42 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где R^{39} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила.

44. Соединение по любому из пп. 1-18 и 31-34 или его фармацевтически приемлемая

соль, сольват или пролекарство, где R^{12} представляет собой водород.

45. Соединение по любому из пп. 1-44 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где R^6 и R^7 представляют собой водород.

46. Соединение по любому из пп. 1-45 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

47. Соединение по любому из пп. 1-45 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где R^4 и R^5 представляют собой метил.

48. Соединение по любому из пп. 1-47 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где R^2 представляет собой $-C(O)OR^{25}$.

49. Соединение по п. 48 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где R^{25} представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

50. Соединение по п. 49 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где R^{25} представляет собой метил.

51. Соединение по п. 49 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где R^{25} представляет собой этил.

52. Соединение по п. 49 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где R^{25} представляет собой изопропил.

53. Соединение по любому из пп. 1-47 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где R^2 представляет собой $-C(O)N(R^{25})R^{26}$.

54. Соединение по любому из пп. 1-53 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где R^1 представляет собой водород.

55. Соединение по любому из пп. 1-53 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где R^1 представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил.

56. Соединение по п. 55 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, где R^1 представляет собой метил.

57. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый разбавитель, вспомогательное вещество или связующее вещество и соединение по любому из пп. 1-56; или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

58. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния у млекопитающего, при котором будет достигнут положительный результат за счет модуляции фарнезоидного X-рецептора (FXR), причем указанный способ включает введение указанному млекопитающему соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата согласно любому из пп. 1-56.

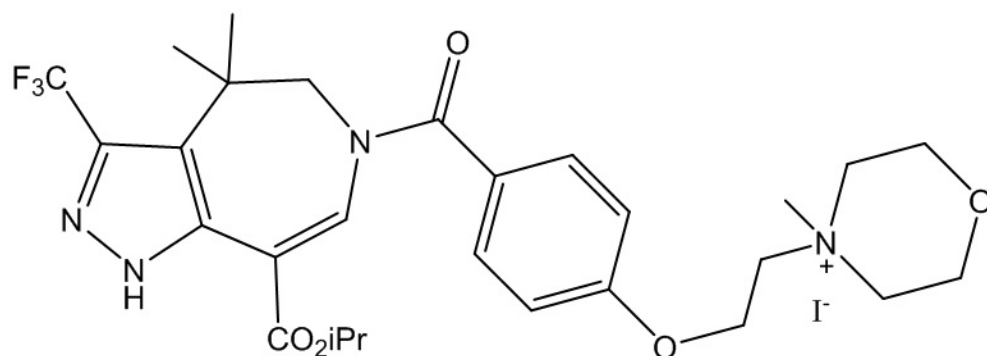
59. Способ по п. 58, в котором указанное заболевание, нарушение или состояние у млекопитающего выбрано из неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, дислипидемии, липодистрофии, атеросклероза, атеросклеротической болезни, эпизодов атеросклеротической болезни, атеросклероза сердечно-сосудистой системы, синдрома X, сахарного диабета, диабета II типа, нечувствительности к инсулину, гипергликемии, холестаза и ожирения.

60. Способ по п. 59, в котором указанное заболевание, нарушение или состояние представляет собой неалкогольный стеатогепатит (НАСГ).

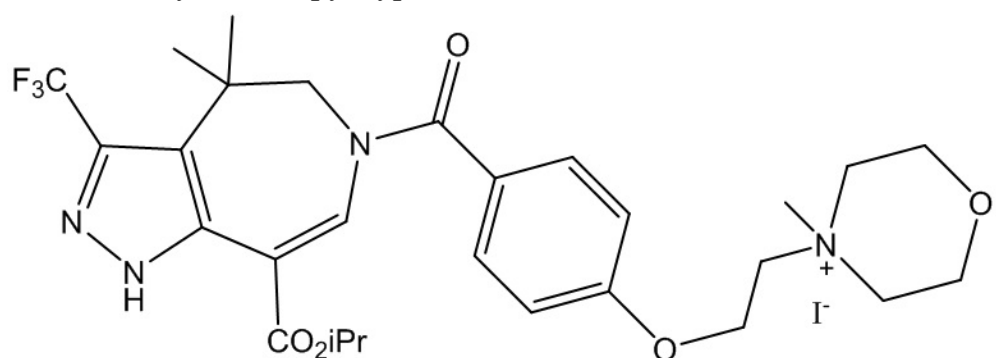
61. Способ модуляции активности FXR, включающий приведение FXR или его части в контакт с соединением или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом

согласно любому их пп. 1-56.

62. Соединение, имеющее структуру:



63. Способ лечения неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) у млекопитающего, при котором будет достигнут положительный результат за счет модуляции фарнезоидного X-рецептора (FXR), причем указанный способ включает введение указанному млекопитающему соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или его сольвата, следующей структуры:



RU 2017137366 A

RU 2017137366 A