

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

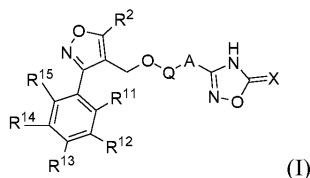
(11) **046249**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- |   |   |
|---|---|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента<br/><b>2024.02.20</b></p> <p>(21) Номер заявки<br/><b>202192872</b></p> <p>(22) Дата подачи заявки<br/><b>2020.04.20</b></p> | <p>(51) Int. Cl. <b>C07D 487/08</b> (2006.01)<br/><b>A61P 3/00</b> (2006.01)<br/><b>A61P 29/00</b> (2006.01)<br/><b>A61P 1/16</b> (2006.01)<br/><b>A61P 3/06</b> (2006.01)<br/><b>A61P 3/10</b> (2006.01)<br/><b>A61K 31/454</b> (2006.01)<br/><b>A61K 31/4245</b> (2006.01)<br/><b>A61K 31/439</b> (2006.01)<br/><b>A61K 31/55</b> (2006.01)</p> |
|---|---|

(54) **НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ АГОНИСТЫ FXR, ИХ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ**

- |   |  |
|---|--|
| <p>(31) 201910319757.X; 201910969552.6</p> <p>(32) 2019.04.19; 2019.10.12</p> <p>(33) CN</p> <p>(43) 2022.01.14</p> <p>(86) PCT/CN2020/085713</p> <p>(87) WO 2020/211872 2020.10.22</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:<br/><b>ШАНХАЙ ИНСТИТЮТ ОФ<br/>МАТЕРИА МЕДИКА, ЧАЙНИЗ<br/>АКЭДЕМИ ОФ САЙНСЕЗ (CN); ВАН<br/>АНДЕЛ РИСЕРЧ ИНСТИТЮТ (US)</b></p> <p>(72) Изобретатель:<br/><b>Сюй Хуацян, Ли Цзя, Ши Цзинцзин,<br/>Цзан И, Сунь Дандань, Лю Минлянь,<br/>Се Жунжун, Ю Эрли, Гао Лисинь,<br/>Тань Цянь (CN)</b></p> <p>(74) Представитель:<br/><b>Махлина М.Г. (RU)</b></p> | <p>(56) CN-A-108017636<br/>CN-A-108017636<br/>CN-A-108064223<br/>WO-A1-2018085148<br/>CN-A-107973790</p> |
|---|--|

- (57) Низкомолекулярный агонист FXR, способ его получения и его применение, имеющий структуру, показанную в формуле (I). Соединение, представленное формулой (I), обладает агонистической активностью по отношению к FXR и позволяет разрабатывать лекарственные средства для лечения заболеваний, связанных с FXR.

**B1****046249****046249****B1**

### Область техники

Настоящее изобретение относится к области медицины и относится к классу соединений, таких как агонисты FXR, их получению и применению. В частности, оно относится к классу нестероидных соединений, которые можно использовать в качестве агониста FXR, и их энантиомеров, диастереомеров, таутомеров, сольватов, пролекарств или фармацевтически приемлемых солей, способу их получения и их применению в производстве лекарственного средства для лечения заболеваний, связанных с FXR.

### Предпосылки создания изобретения

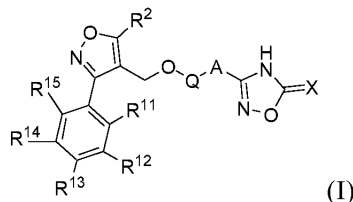
Ядерные рецепторы широко присутствуют в организмах и представляют собой тип ядерных регуляторов транскрипции, которые отвечают на активацию специфического лиганда. Метаболические ядерные рецепторы представляют собой тип ядерных рецепторов, которые регулируют метаболизм веществ, пролиферацию клеток и апоптоз в организме. Фарнезоидный X-рецептор (FXR) является членом надсемейства ядерных рецепторов, которое было впервые обнаружено Фоманом и соавторами в 1995 г., и назван так потому, что его транскрипционная активность может быть усилена фарнезоидом.

Структура FXR содержит лиганд-независимый домен функции активации транскрипции (AF1) на аминоконцевом терминальном фрагменте, ДНК-связывающий домен (DBD), шарнирную область, лиганд-связывающий домен (LBD) и лиганд-зависимый домен функции активации транскрипции (AF2) на концевом атоме углерода, который является типичной структурой ядерного рецептора. FXR активируется желчными кислотами в организме и участвует в процессах метаболизма желчных кислот, метаболизма липидов и метаболизма сахаров в живом организме. Механизм, с помощью которого FXR регулирует метаболизм и транспорт желчных кислот, в основном осуществляется за счет регуляции транскрипции холестерол-7 $\alpha$ -гидроксилазы (CYP7A1), которая является ферментом, ограничивающим скорость синтеза желчных кислот. Хотя FXR не может напрямую воздействовать на промотор CYP7A1, он может индуцировать экспрессию малого гетеродимерного партнера (SHP) и комбинировать HNF-4 $\alpha$  (ядерный фактор гепатоцита 4 $\alpha$ ) и LRH-1 (гомолог печеночного рецептора) для подавления транскрипции CYP7A1. В процессе метаболизма липидов, FXR в печени регулирует метаболизм и транспорт липидов для уменьшения свободных жирных кислот и триглицеридов в плазме, напрямую или косвенно регулируя PPAR $\alpha$ , рецептор VLDL (рецептор липопротеинов очень низкой плотности, VLDLR), пропротеиновую конвертазу субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9), скавенджер-рецепторы группы В типа 1 (SRB1), белок-переносчик липидов, содержащий фосфор (PLTP), X-рецептор печени (LXR), белок-1С, связывающий стеролрегулирующие элементы (SREBP-1С) и синтетазу жирных кислот (FAS) и активируя липопротеинлипазу (LPL) и т.п. В процессе метаболизма глюкозы, активация FXR может способствовать синтезу гликогена в печени и повышать чувствительность к инсулину и секрецию инсулина для контроля уровня глюкозы в крови в организме. Так как FXR играет важную роль в процессах метаболизма желчных кислот, метаболизма липидов и метаболизма глюкозы, ожидается, что низкомолекулярные соединения лиганда FXR будут использоваться в качестве нового лекарственного средства для лечения гипертриглицеридемии, диабета 2 типа, метаболического синдрома, НАЖБП и других заболеваний, связанных с обменом веществ.

### Сущность изобретения

Целью настоящего изобретения является предоставление низкомолекулярного агониста FXR, способ его получения и применения.

В первом аспекте настоящего изобретения представлено соединение, имеющее общую формулу I, или его энантиомер, диастереомер, таутомер, рацемат, сольват, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль



где каждый из R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> and R<sup>15</sup> независимо представляет собой водород, галоген, галогенированный C<sub>1-6</sub>-алкил, галогенированный C<sub>1-6</sub>-алкокси, C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>1-6</sub>-алкокси, C<sub>3-6</sub>-циклоалкил, C<sub>3-6</sub>-циклоалкокси, циано или нитро;

R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-арил, C<sub>1-6</sub>-алкил или C<sub>3-6</sub>-циклоалкил;

Q представляет собой 4-8-членный гетероцикл;

A представляет собой следующую замещенную или незамещенную группу: фенил, пиридил, тиенил, фурил, индазол, индолил, бензотиенил, бензофуранил, и "замещенный" означает, что имеется один, два или три заместителя, выбранные из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-6</sub>-алкила, галогенированного C<sub>1-6</sub>-алкила, галогенированного C<sub>1-6</sub>-алкокси, C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, C<sub>1-6</sub>-алкокси и C<sub>3-6</sub>-циклоалкокси;

X представляет собой O или S.

В другом предпочтительном примере каждый из R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> и R<sup>15</sup> независимо представляет со-

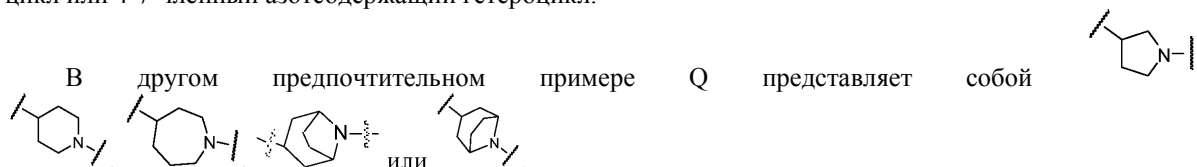
бой водород, фтор, хлор, бром, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трифторметил или трифторметокси.

В другом предпочтительном примере  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  представляют собой водород.

В другом предпочтительном примере каждый из  $R^{11}$  и  $R^{15}$  независимо представляет собой водород, хлор, бром, трифторметил или трифторметокси.

В другом предпочтительном примере  $R^2$  представляет собой фенил, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, циклопропил, циклобутил или циклопентил.

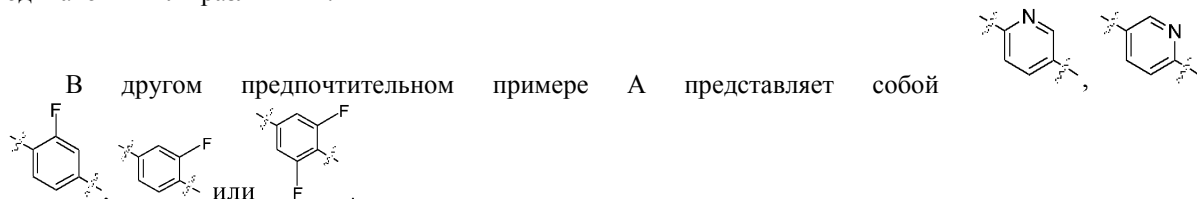
В другом предпочтительном примере Q представляет собой 4-8-членный азотсодержащий гетероцикл или 4-7-членный азотсодержащий гетероцикл.



В другом предпочтительном примере A представляет собой следующую замещенную или незамещенную группу: фенил, пиридил, тиенил, фурил, индазолил, индолил, бензотиенил, бензофуранил, и "замещенный" означает, что имеется один или два заместителя, выбранные из группы, состоящей из фтора, хлора, брома,  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси и  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкокси.

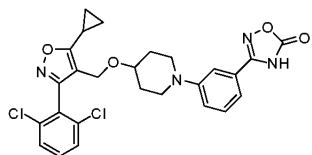
В другом предпочтительном примере A представляет собой следующую замещенную или незамещенную группу: фенил, пиридил, тиенил, фурил, индазолил, индолил, бензотиенил, бензофуранил, и предпочтительно, A представляет собой следующую замещенную или незамещенную группу: фенил, пиридил, индолил, и "замещенный" означает, что имеется один или два заместителя, выбранных из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, трифторметила, трифторметокси, метила, этила и пропила.

В настоящем изобретении, когда имеется два или более заместителей, каждый заместитель является одинаковым или различным.

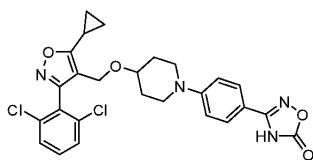


В другом предпочтительном примере фармацевтически приемлемая соль в настоящем изобретении относится к соли, образованной из неорганической кислоты, такой как фосфорная кислота, серная кислота, соляная кислота и т.д., или из органической кислоты, такой как уксусная кислота, винная кислота, лимонная кислота, яблочная кислота и т.д., или из кислой аминокислоты, такой как аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота и т.д.; или соль, образованная из неорганического основания, такого как соли натрия, калия, кальция, алюминия и аммония.

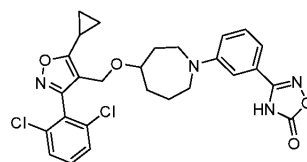
В другом предпочтительном примере соединение представляет собой



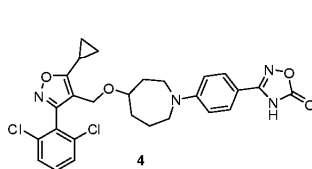
1



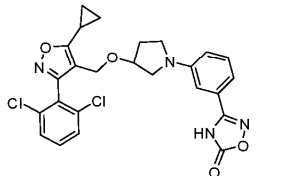
2



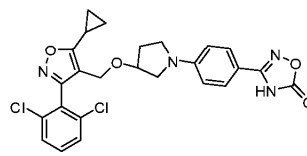
3



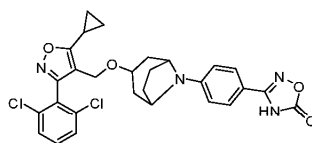
4



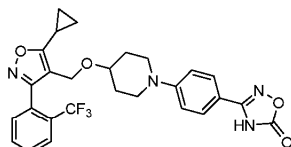
5



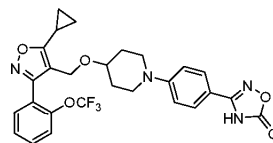
6



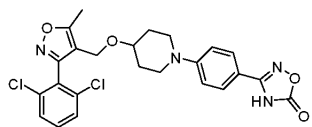
7



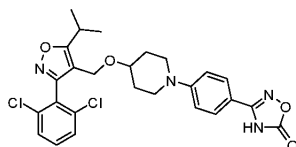
8



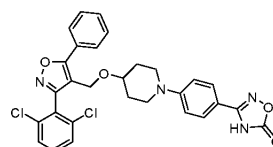
9



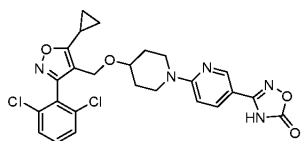
10



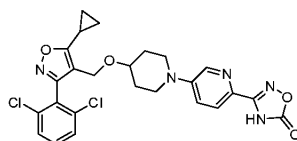
11



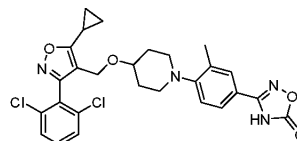
12



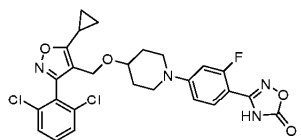
13



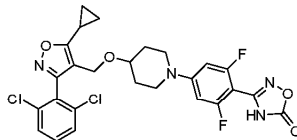
14



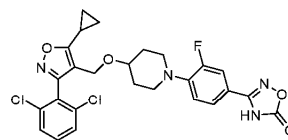
15



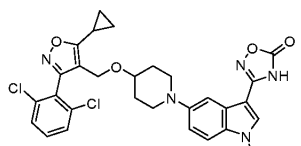
16



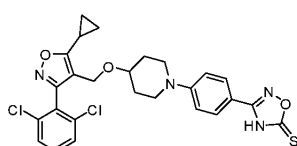
17



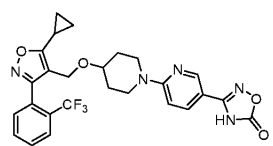
18



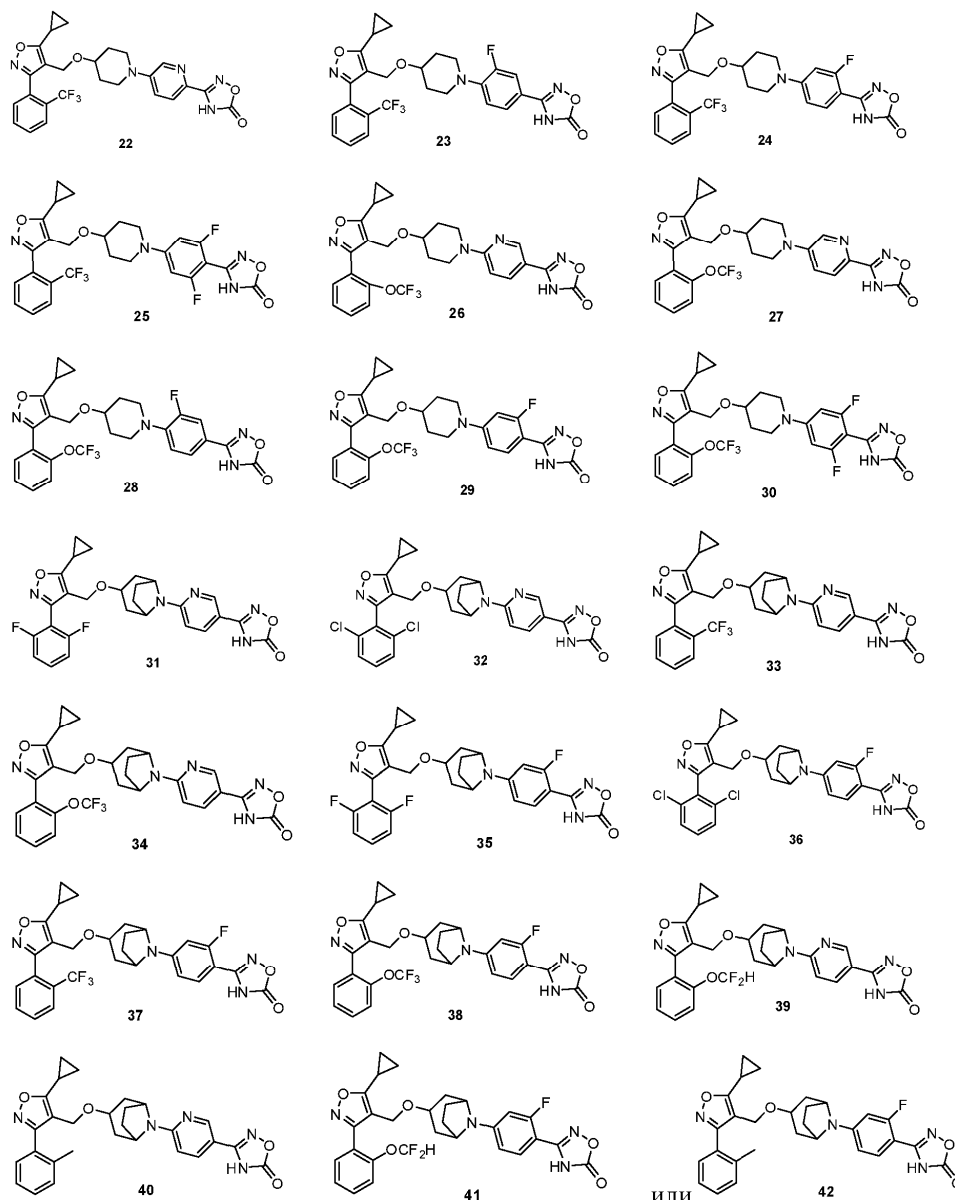
19



20

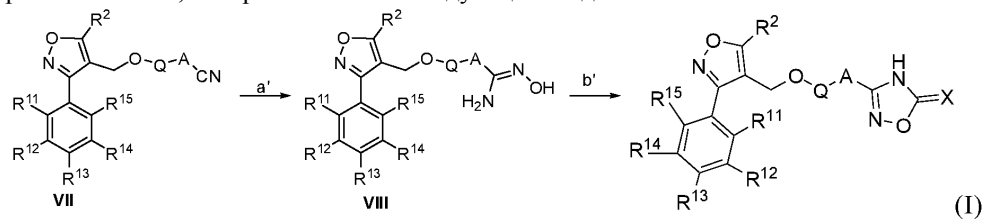


21



Соединение по настоящему изобретению имеет асимметричный центр, хиральную ось и хиральную плоскость и может существовать в форме рацемата, R-изомера или S-изомера. Специалисты в данной области могут использовать обычные технические средства для получения R-изомера и/или S-изомера путем разделения рацемата.

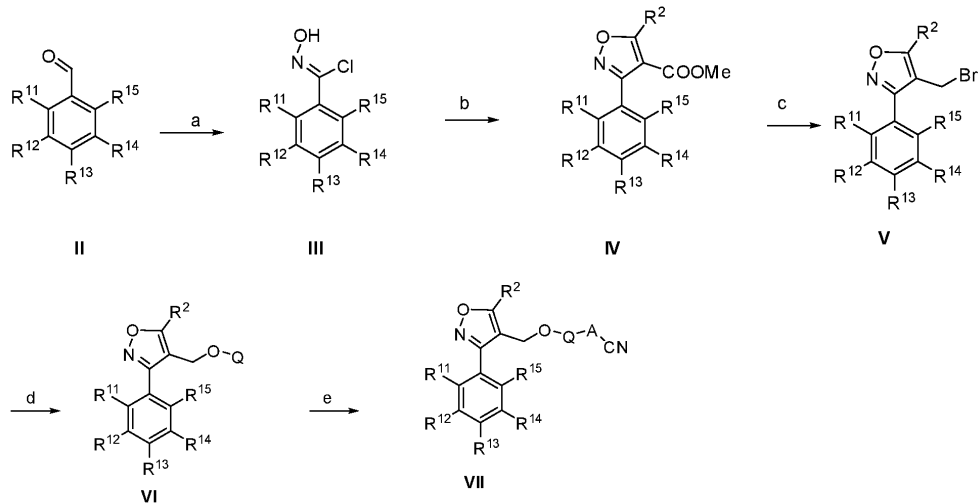
Во втором аспекте настоящего изобретения предлагается способ получения соединения в соответствии с первым аспектом, который включает следующие стадии



(a') реакция соединения, имеющего общую формулу VII, с гидрохлоридом гидросиламина с образованием соединения, имеющего общую формулу VIII;

(b') реакция соединения, имеющего общую формулу VIII, под действием фосгена, трифосгена, карбонилдиимдазола или тиокарбонилдиимдазола с получением соединения, имеющего общую формулу I, в которой значения X, R<sup>2</sup>, Q, A, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> и R<sup>15</sup> описаны выше.

В другом предпочтительном примере соединение, имеющее общую формулу VII, получают с помощью следующих стадий



а) взаимодействие замещенного бензальдегида, имеющего общую формулу II, в качестве исходного материала с гидроклоридом гидросиламина с получением промежуточного соединения, а затем хлорирование промежуточного соединения N-хлорсукцинимидом (NCS) с образованием соединения, имеющего общую формулу III;

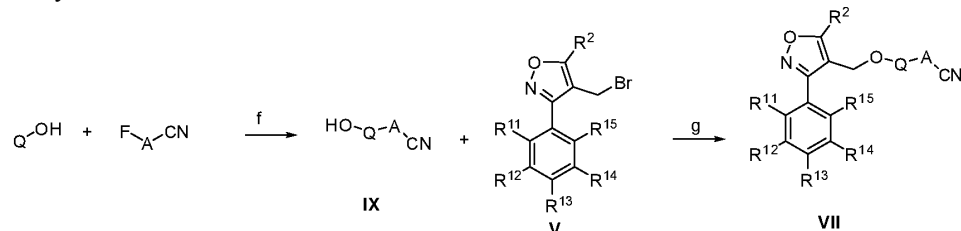
б) взаимодействие соединения, имеющего общую формулу III, с 3-оксипропионатом с получением соединения, имеющего общую формулу IV;

в) восстановление сложноэфирной группы в соединении, имеющем формулу IV, с образованием спирта, а затем бромирование с получением соединения, имеющего формулу V;

г) взаимодействие соединения, имеющего общую формулу V, с Q-OH с образованием соединения, имеющего общую формулу VI;

е) сочетание соединения, имеющего общую формулу VI, с Br-A-CN в условиях катализа меди или палладия с получением соединения, имеющего общую формулу VII, в каждой формуле значения  $R^2$ , Q, A,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  и  $R^{15}$  описаны выше.

В другом предпочтительном примере соединение, представленное общей формулой VII, получают с помощью следующих стадий



ф) взаимодействие Q-OH с F-A-CN с образованием соединения, имеющего общую формулу IX;

г) взаимодействие соединения, имеющего общую формулу V, с соединением, представленным общей формулой IX, с получением соединения, имеющего общую формулу VII, в каждой формуле  $R^2$ , Q, A,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  и  $R^{15}$  имеют указанные выше определения.

В третьем аспекте настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция, содержащая:

соединение, имеющее общую формулу I в соответствии с первым аспектом, или его энантиомер, диастереомер, таутомер, рацемат, сольват, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль; а также фармацевтически приемлемый носитель.

Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно использовать отдельно или в смеси с фармацевтически приемлемым вспомогательным материалом (таким как наполнитель, разбавитель и т.д.) для приготовления таблетки, капсулы, гранулы или сиропа для перорального введения. Фармацевтическая композиция может быть приготовлена в соответствии с обычными фармацевтическими способами.

В четвертом аспекте настоящего изобретения представлено применение соединения, имеющего общую формулу I в соответствии с первым аспектом, или его энантиомера, диастереомера, таутомера, рацемата, сольвата, пролекарства или его фармацевтически приемлемой соли:

а) в качестве агониста FXR;

б) для производства лекарственного средства для лечения заболеваний, связанных с FXR;

в) для снижения уровней ALP, ALT, AST и TBA в сыворотке крови;

г) для уменьшения количества гидроксипролина в ткани печени;

е) для подавления экспрессии  $\alpha$ -SMA и Coll $\alpha$ 1 мРНК в ткани печени; или

f) для снижения содержания коллагена в печени.

В другом предпочтительном примере заболевание, связанное с FXR, представляет собой заболевание, связанное с метаболизмом желчных кислот, метаболизмом углеводов, метаболизмом липидов, воспалением и/или фиброзом печени.

В другом предпочтительном примере заболевание, связанное с FXR, представляет собой неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), первичный билиарный цирроз (ПБЦ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ), желчекаменную болезнь, неалкогольный цирроз печени, фиброз печени, холестатическое заболевание печени, гиперлипидемию, гиперхолестеринемию или диабет.

Следует понимать, что в пределах объема настоящего изобретения каждая из вышеупомянутых технических характеристик настоящего изобретения и каждая из технических характеристик, подробно описанных ниже (например, примеры), могут быть объединены друг с другом, тем самым формируя новое или предпочтительное техническое решение. Каждая характеристика, раскрытая в спецификации, может быть заменена любой альтернативной характеристикой, которая обеспечивает ту же, равную или аналогичную цель. Из-за ограниченного объема они не будут здесь подробно описываться.

#### **Краткое описание чертежей**

На фиг. 1 показано влияние соединения 1, вводимого в течение 4 недель, на ALP в сыворотке крови, гидроксипролин в печени,  $\alpha$ -SMA и Coll $\alpha$ 1 мРНК в печени, \*P<0.05, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001 по сравнению с модельной контрольной группой (группа, получающая носитель).

На фиг. 2 показано влияние соединения 1, вводимого в течение 4 недель, на содержание коллагена в патологическом участке печени.

На фиг. 3 показано влияние соединения 8, вводимого в течение 3 и 6 недель, на уровни ALT, AST, TBA и LDH в сыворотке крови, \*P<0.05, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001, по сравнению с модельной контрольной группой (группа, получающая носитель).

На фиг. 4 показано влияние соединения 8, вводимого в течение 6 недель, на экспрессию  $\alpha$ -SMA и Coll $\alpha$ 1 мРНК в печени, \*P<0.05, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001, по сравнению с модельной контрольной группой (группа, получающая носитель).

На фиг. 5 показано влияние соединения 8, вводимого в течение 4 недель, на содержание коллагена в патологическом участке печени, \*P<0.05, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001, по сравнению с модельной контрольной группой (группа, получающая носитель).

#### **Подробное описание**

После обширных и интенсивных исследований авторы настоящей заявки разработали класс нестероидных соединений, которые можно использовать в качестве агонистов FXR, которые обладают способностью агонизировать FXR на молекулярном и клеточном уровнях. Исследования показали, что соединения по настоящей заявке могут снижать уровни ALP, ALT, AST и TBA в сыворотке крови, уменьшать количество гидроксипролина в ткани печени, подавлять экспрессию  $\alpha$ -SMA и Coll $\alpha$ 1 мРНК в ткани печени, и снижать содержание коллагена в печени. Соединение по настоящему изобретению обладает такими преимуществами, как высокая агонистическая активность FXR, простой синтез, легкая доступность исходных материалов и т.д., и может использоваться для производства лекарственного средства для лечения заболеваний, связанных с FXR. На этом основании настоящее изобретение было выполнено.

Определения.

В настоящем изобретении галоген представляет собой F, Cl, Br или I.

В настоящем изобретении, если не указано иное, используемые термины имеют общие значения, известные специалистам в данной области.

В настоящем изобретении термин "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" относится к 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомам углерода, а "C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>" относится к 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомам углерода и так далее. "3-10-членный" относится к 3-10 кольцевым атомам и так далее.

В настоящем изобретении термин "алкил" относится к насыщенному линейному или разветвленному углеводородному фрагменту. Например, термин "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил" относится к алкилу с прямой или разветвленной цепью, имеющему от 1 до 6 атомов углерода, включая, но не ограничиваясь ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и гексил и т.д.; предпочтительно этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил.

В настоящем изобретении термин "алкокси" означает группу -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил). Например, термин "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси" относится к алкокси-группе с прямой или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 6 атомов углерода, включая, но не ограничиваясь ими, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, бутокси и так далее.

В настоящем изобретении термин "циклоалкил" относится к насыщенному циклическому углеводородному фрагменту, например, термин "C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкил" относится к циклической алкильной группе, имеющей от 3 до 10 атомов углерода в кольце, включая, но не ограничиваясь ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклодецил и т.п. Термины "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил", "C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкил" и "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил" имеют аналогичные значения.

В настоящем изобретении термин "циклоалкокси" означает циклоалкил-O-, а циклоалкил описан

выше.

В настоящем изобретении термин "4-7-членный азотсодержащий гетероцикл" относится к цикло-алкильному кольцу, имеющему от 3 до 7 кольцевых атомов и содержащему 1, 2 или 3 атома N, и включает, но не ограничивается ими, азапентановое кольцо, азапентановое кольцо, азапентановое кольцо и т.п.

В настоящем изобретении термин "арил" означает углеводородную группу, содержащую одно или несколько ароматических колец. Например, термин "C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-арил" относится к ароматической кольцевой группе с 6-12 атомами углерода, которая не содержит гетероатомов в кольце, такой как фенил, нафтил и т.п. Термин "C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арил" имеет аналогичное значение. Примеры арила включают, но не ограничиваются ими, фенил (Ph), нафтил, пиренил, антраценил и фенантринил.

В настоящем изобретении термин "гетероарил" означает фрагмент, содержащий одно или несколько ароматических колец с, по меньшей мере, одним гетероатомом (таким как N, O или S), например, термин "3-12-членный гетероцикл" относится к насыщенному или ненасыщенному 3-12-членному кольцевому фрагменту, содержащему от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота в кольце, такой как диоксолил и т.п. Термин "3-7-членный гетероцикл" имеет аналогичное значение. Примеры гетероарильных групп включают фурил, флуоренил, пирролил, тиенил, оксазолил, имидазолил, пиридил, пиримидинил, хинолинил, хинолинил, изохинолинил и индолил.

В настоящем изобретении термин "гетероцикл" означает циклическую группу, содержащую, по меньшей мере, один кольцевой гетероатом (такой как N, O или S), такую как фурил, пирролил, тиенил, оксазолил, имидазолил, тиазолил, пиридил, хинолинил, изохинолинил, индолил, пиримидинил, тетрагидропиридил, пирролинил, дигидропиридил, дигидрофуранил, дигидротиенил, пиранил.

Если не указано иное, описанные здесь алкил, алкокси, циклоалкил, гетероцикл и арил являются замещенными и незамещенными группами. Возможные заместители в алкиле, алкокси, циклоалкиле, гетероцикле и ариле включают, но не ограничиваются ими: гидроксил, амино, нитро, циано, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкинил, C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>-циклоалкил, C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>-циклоалкенил, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-гетероциклоалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-гетероциклоалкенил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, арил, гетероарил, гетероарилокси, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкиламино, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-диалкиламино, ариламино, диариламино, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкилсульфамоил, арилсульфамоил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкилимино, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкилсульфоимино, арилсульфоимино, меркапто, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкилтио, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкилсульфонил, арилсульфонил, ациламино, аминоацил, аминотиоацил, гуанидинил, уреидо, циано, ацил, тиоацил, ацилокси, карбоксил и карбоксилатную группы. С другой стороны, циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, арил и гетероарил также могут быть конденсированы друг с другом.

В настоящем изобретении замещение представляет собой монозамещение или полизамещение, а полизамещение представляет собой ди-замещение, три-замещение, тетра-замещение или пента-замещение. Дизамещение означает наличие двух заместителей и так далее.

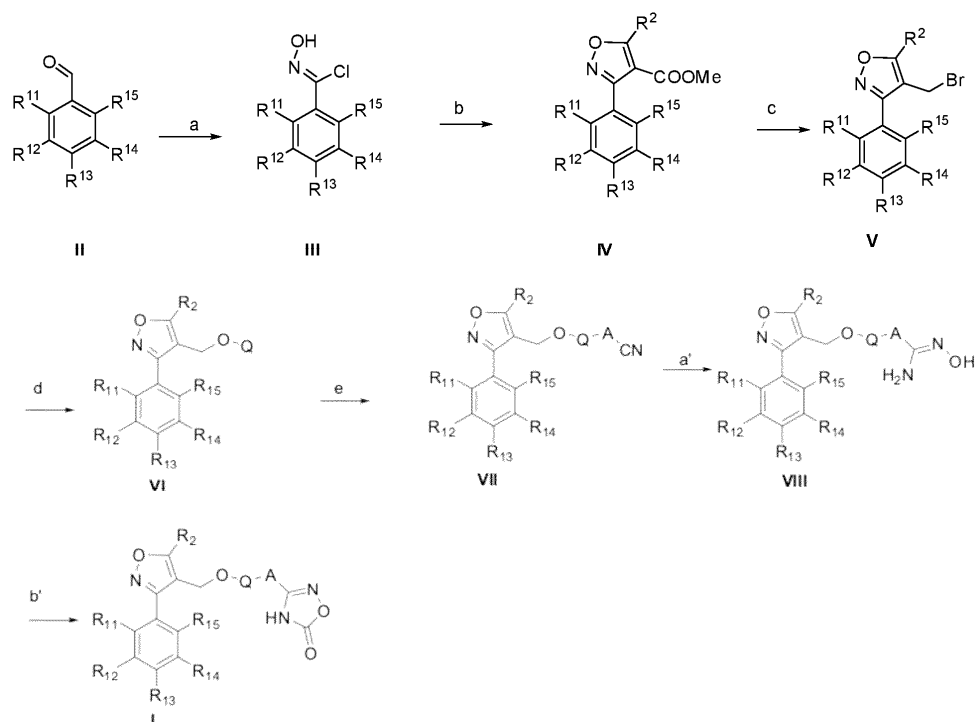
Фармацевтически приемлемая соль по настоящему изобретению может быть солью, образованной анионом и положительно заряженной группой соединения формулы I. Подходящим анионом является хлорид, бромид, йодид, сульфат, нитрат, фосфат, цитрат, метансульфонат, трифторацетат, ацетат, малат, тозилат, тартрат, фумарат, глютамат, глюкуронол, лактат, глутарат или малеат-ион. Аналогично соль может быть образована из катиона и отрицательно заряженной группы соединения формулы I. Подходящий катион включает ион натрия, ион калия, ион магния, ион кальция и ион аммония, такой как ион тетраметиламмония.

В другом предпочтительном примере "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли, образованной соединением формулы I и кислотой, выбранной из группы, состоящей из фтороводородной кислоты, соляной кислоты, бромоводородной кислоты, фосфорной кислоты, уксусной кислоты, щавелевой кислоты, серной кислоты, азотной кислоты, метансульфоновой кислоты, аминсульфоновой кислоты, салициловой кислоты, трифторметансульфоновой кислоты, нафталинсульфоновой кислоты, малеиновой кислоты, лимонной кислоты, уксусной кислоты, молочной кислоты, винной кислоты, янтарной кислоты, щавелевой кислоты, пировиноградной кислоты, яблочной кислоты, глутаминовой кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты, нафталинсульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, нафталинди-сульфоновой кислоты, малоновой кислоты, фумаровой кислоты, пропионовой кислоты, щавелевой кислоты, трифторуксусной кислоты, стеариновой кислоты, палмовой кислоты, гидроксималеиновой кислоты, фенилуксусной кислоты, бензойной кислоты, глутаминовой кислоты, аскорбиновой кислоты, п-аминобензолсульфоновой кислоты, 2-ацетоксибензойной кислоты и изетионовой кислоты и т.д.; или натриевой соли, калиевой соли, кальциевой соли, алюминиевой соли или аммониевой соли, образованной соединением формулы I и неорганическим основанием; или соли метиламина, соли этиламина или соли этаноламина, образованной соединением общей формулы I и органическим основанием.

Способ получения.

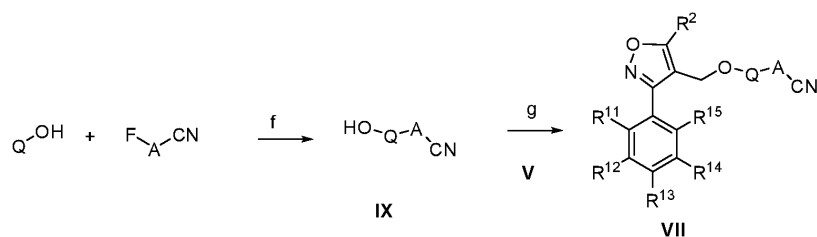
Способ получения соединения, представленного общей формулой I по настоящему изобретению, процесс синтеза заключается в следующем





Способ получения включает следующие этапы:

- взаимодействие замещенного бензальдегида в качестве исходного материала с гидроксидом гидросиламина под действием щелочи с получением промежуточного соединения, а затем хлорирование N-хлорсукцинимидом (NCS) с образованием соединения, имеющего общую формулу III;
- взаимодействие соединения, имеющего общую формулу III, с соответствующим 3-оксопропионатом в щелочных условиях с получением соединения, имеющего общую формулу IV;
- восстановление сложноэфирной группы в соединении, имеющем общую формулу IV, восстанавливающим агентом с образованием соответствующего спирта, а затем бромирование с получением соединения, имеющего формулу V;
- взаимодействие соединения, имеющего общую формулу V, с Q-OH под действием щелочи с образованием соединения, имеющего общую формулу VI;
- сочетание соединения, имеющего общую формулу VI, с Br-A-CN в условиях катализа меди или палладия с получением циано-соединения, имеющего общую формулу VII;
- реакция соединения, имеющего общую формулу VII, с гидроксидом гидросиламина под действием щелочи с образованием соединения, имеющего общую формулу VIII;
- реакция соединения, имеющего общую формулу VIII, под действием фосгена, трифосгена, карбонилдиимдазола или тиокарбонилдиимдазола с получением соединения, имеющего общую формулу I.



Циано-соединение, представленное общей формулой VII, также может быть получено указанным выше способом, включая следующие стадии:

- замещение фтора в F-A-CN и амина в Q-OH под действием щелочи с образованием соединения IX;
- прямое взаимодействие соединения, представленного общей формулой V, с полученным соединением IX под действием щелочи с образованием соединения, представленного общей формулой VI; где  $R^2$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ , Q, кольцо A и X имеют указанные выше значения.

Щелочь на стадиях a), b), d), a'), f) и g) выбирается из триэтиламина, диизопропилэтиламина, пиридина, 4-диметиламинопиридина, 1,8-дизабициклоундец-7-ена, карбоната натрия, карбоната калия, гидроксида лития, гидроксида натрия, гидроксида калия, метоксида натрия, этилата натрия, этилата калия, трет-бутоксид калия, трет-бутоксид натрия, бутиллития, диизопропиламида лития.

Щелочь на стадии b) выбирается из группы, состоящей из триэтиламина, диизопропилэтиламина,

пиридина, DBU, карбоната натрия, карбоната калия, гидроксида лития, гидроксида натрия, гидроксида калия, метоксида натрия, этилата натрия и этилата калия.

Восстановитель на стадии с) выбирают из группы, состоящей из боргидрида натрия, триацетоксиборгидрида натрия, цианоборгидрида натрия, алюмогидрида лития, диизопропилалюминийгидрида и борана.

Медный катализатор на стадии е) представляет собой йодид меди, оксид меди и сульфат меди; палладиевый катализатор представляет собой ацетат палладия, тетраакис(трифенилфосфин)палладий, хлорид бис(ацетонитрил)палладия (II), дихлорид палладия, трис(дибензилиденацетон)дипалладий, дихлорид бистрифенилфосфор-палладия, аддукт трис(дибензилиденацетон)дипалладий-хлороформ, дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроцен-палладия (II).

Фармацевтическая композиция.

Настоящее изобретение также предлагает фармацевтическую композицию, которая содержит активный ингредиент в безопасном и эффективном количестве и фармацевтически приемлемый носитель.

"Активный ингредиент" в настоящем изобретении относится к соединению формулы I по настоящему изобретению.

"Активный ингредиент" и фармацевтическая композиция по настоящему изобретению используются в производстве лекарственного средства для лечения заболеваний, связанных с FXR. "Активный ингредиент" и фармацевтическая композиция по настоящему изобретению могут использоваться в качестве агониста FXR. В другом предпочтительном примере его используют для производства лекарственного средства для профилактики и/или лечения заболевания, регулируемого агонистом FXR.

"Безопасное и эффективное количество" означает, что количество активного ингредиента достаточно для значительного улучшения состояния, не вызывая серьезных побочных эффектов. Обычно фармацевтическая композиция содержит от 1 до 2000 мг активного ингредиента/дозу, более предпочтительно от 10 до 200 мг активного ингредиента/дозу. Предпочтительно "одна доза" представляет собой таблетку.

"Фармацевтически приемлемый носитель" относится к одному или нескольким совместимым твердым или жидким наполнителям или гелевым веществам, которые подходят для использования человеком и должны иметь достаточную чистоту и достаточно низкую токсичность. "Совместимость" здесь означает, что каждый компонент в композиции может быть смешан друг с другом и может быть смешан с активным ингредиентом настоящего изобретения без значительного снижения эффективности активного ингредиента.

Примеры фармацевтически приемлемых носителей включают целлюлозу и ее производные (такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза натрия, ацетат целлюлозы и т.д.), желатин, тальк, твердое смазочное вещество (такое как стеариновая кислота, стеарат магния), сульфат кальция, растительное масло (такое как соевое масло, кунжутное масло, арахисовое масло, оливковое масло и т.д.), полиол (такой как пропиленгликоль, глицерин, маннит, сорбит и т.д.), эмульгатор (такой как Tween®), смачивающий агент (такой как лаурилсульфат натрия), краситель, ароматизатор, стабилизатор, антиоксидант, консервант, апирогенная вода и тому подобное.

Способ введения активного ингредиента или фармацевтической композиции по настоящему изобретению особо не ограничивается, и типичные способы введения включают (но не ограничиваются ими): пероральное введение, внутриопухольное введение, ректальное введение, парентеральное (внутривенное, внутримышечное или подкожное) введение и тому подобное.

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы или настойки. В дополнение к активному ингредиенту жидкая лекарственная форма может содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области, такие как вода или другие растворители, солюбилизаторы и эмульгаторы, например, этанол, изопропанол, этилкарбонат, этилацетат, пропиленгликоль, 1,3-бутандиол, диметилформамид и масла, в частности хлопковое масло, арахисовое масло, масло зародышей кукурузы, оливковое масло, касторовое масло и кунжутное масло или смеси этих веществ. В дополнение к этим инертным разбавителям композиция может также содержать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие агенты и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы и отдушки.

В дополнение к активному ингредиенту суспензия может содержать суспендирующий агент, например, этоксилированный изостеариловый спирт, полиоксиэтиленсорбит и дегидратированный сложный эфир сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метоксид алюминия и агар, или смеси этих веществ и т.п.

Композиция для парентеральной инъекции может содержать физиологически приемлемые стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии и стерильные порошки для растворения в стерильные растворы или дисперсии для инъекций. Подходящие водные и неводные носители, разбавители, растворители или наполнители включают воду, этанол, полиол и их подходящие смеси.

Соединение по настоящему изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с другими терапевтическими препаратами (такими как гипополипидемические препараты).

При использовании фармацевтической композиции безопасное и эффективное количество соединения по настоящему изобретению вводят млекопитающему (такому как человек), нуждающемуся в лечении, при этом доза, с которой вводят лекарство, представляет собой фармацевтически эффективную дозу введения. Для человека с массой тела 60 кг суточная доза обычно составляет от 1 до 2000 мг, предпочтительнее от 20 до 500 мг. Безусловно, конкретная дозировка должна определяться с учетом таких факторов, как способ введения, состояние здоровья пациента и т.д., которые находятся в пределах компетенции квалифицированного врача.

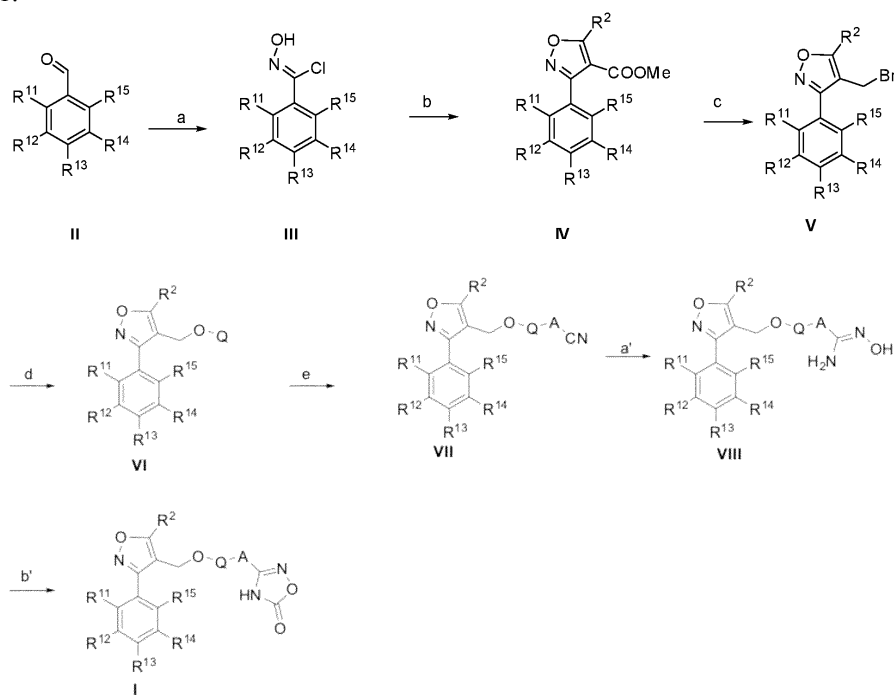
Настоящее изобретение будет дополнительно описано ниже в соответствии с конкретными примерами. Следует понимать, что эти примеры используются только для иллюстрации настоящего изобретения, а не для ограничения объема настоящего изобретения. Экспериментальные методы без специальных условий в следующих примерах обычно следуют общепринятым условиям (например, условиям, описанным в Sambrook et al., *Molecular Cloning: Laboratory Manual* (New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989)) или условиям, рекомендованным производителем. Если не указано иное, проценты и части являются массовыми процентами и массовыми частями.

Если не указано иное, все используемые здесь профессиональные и научные термины имеют то же значение, что и термины, знакомые специалистам в данной области. Кроме того, любые способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным, могут быть применены к способу настоящего изобретения. Описанные здесь предпочтительные способы реализации и материалы предназначены только для демонстрационных целей.

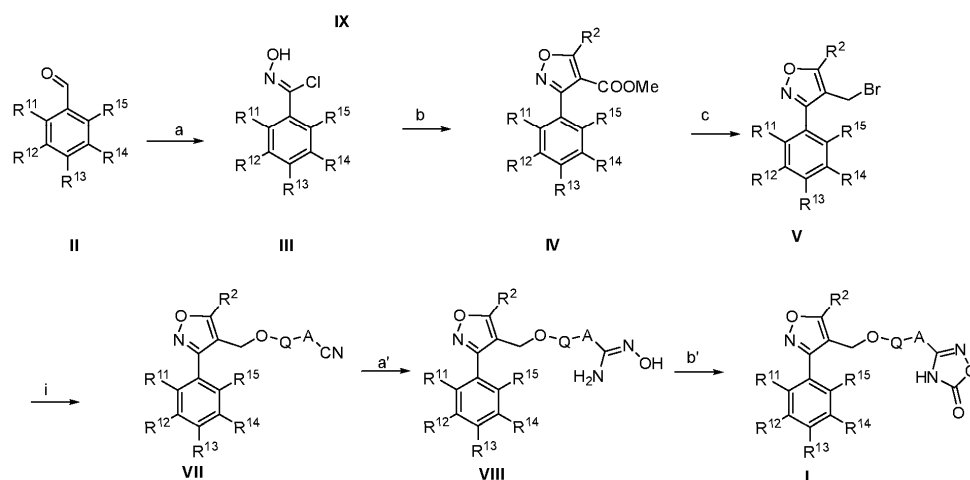
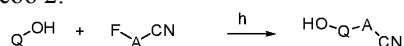
Используемые инструменты и основные экспериментальные материалы заключаются в следующем.

Используемые реагенты и безводные растворители были закуплены у Китайских коммерческих компаний. Если не указано иное, они использовались напрямую.  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР регистрировали с помощью приборов ядерного магнитного резонанса BrukerAM-400 и Varian Mercury plus-400, а масс-спектры измеряли с помощью масс-спектрометра Agilent 6230 и колоночной хроматографии с силикагелем 200-300 mesh (Qingdao Ocean Chemical Factory), ТСХ-пластинками HSGF254 (Yantai Chemical Industry Research Institute).

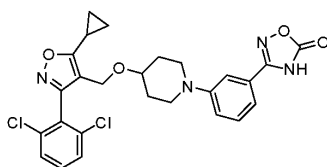
Способ 1.



## Способ 2.

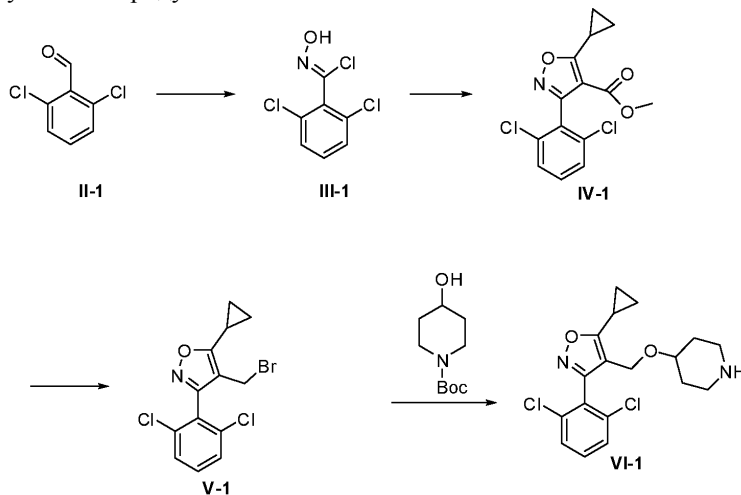


## Пример 1 LXF-32



1 (LXF-32)

## Синтез промежуточного продукта VI-1



При 0°C водный раствор карбоната калия (3N., 182 ммоль) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору гидрохлорида гидросиламина (182 ммоль) в этаноле (100 мл), 2,6-дихлорбензальдегид (20 г, 114 ммоль) растворяли в 100 мл этанола, а затем добавили к раствору гидросиламина. Температуру повышали до 90°C, и проводили реакцию в течение двух ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем упаривали до твердого вещества. Добавляли раствор вода/этанол (1000 мл/100 мл), и твердое вещество перемешивали с образованием дисперсии, фильтровали и сушили в вакууме при 50°C в течение ночи с получением промежуточного соединения (18,4 г). Это промежуточное соединение растворяли в N,N-диметилформамиде (50 мл) и по каплям добавляли к раствору N-хлорсукцинимиде (97 ммоль) в N,N-диметилформамиде (100 мл) при 0°C и перемешивали в течение ночи. Реакционный раствор выливали в ледяную воду при 0°C, а затем экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (каждый раз по 200 мл, всего 3 раза), органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором и упаривали с получением сырого продукта. Н-гексан (600 мл) добавляли в колбу, содержащую неочищенный продукт, перемешивали с помощью магнитной мешалки, фильтровали и твердое вещество сушили в вакууме (30°C) с получением промежуточного соединения III-1 (18,3 г, выход 73%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,43-7,39 (м, 2H), 7,39-7,33 (м, 1H).

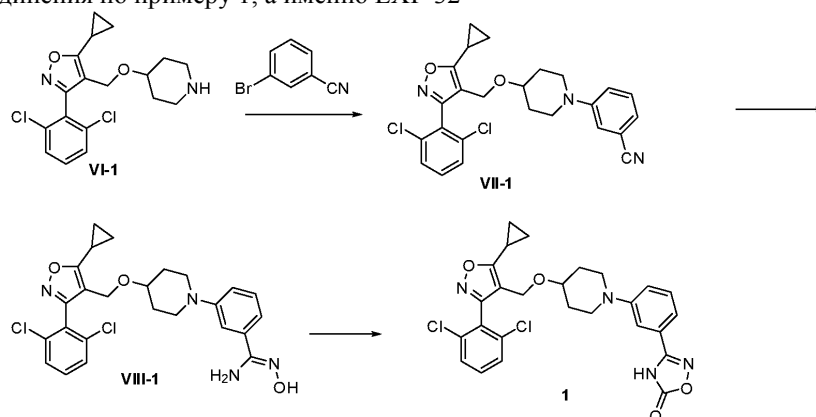
Триэтиламин (8,2 г) добавляли к метил-3-циклопропил-3-оксипропионату (82 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. Затем смесь охлаждали до 10°C и по каплям добавляли раствор III-1 (18,3 г, 82

ммоль) в абсолютном этаноле (80 мл) (температура в помещении не превышала 30°C), и реакцию выдерживали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор разбавляли добавлением этилацетата (100 мл), промывали водой, и водную фазу экстрагировали этилацетатом (по 100 мл каждый раз, всего 3 раза). Органические фазы смешивали, промывали насыщенным соевым раствором и выпаривали. К концентрату добавляли 100 мл эфира и перемешивали, и растворитель удаляли в вакууме с получением твердого продукта IV-1 (21,6 г, выход 84%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43-7,39 (м, 2H), 7,39-7,33 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 2,21-2,09 (м, 1H), 1,35-1,28 (м, 2H), 1,25-1,18 (м, 2H).

IV-1 (21,6 г, 69 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (140 мл) и охлаждали до 0°C. Медленно добавляли раствор диизобутилалюминийгидрида (1,5M, 102 мл) в толуоле и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную массу медленно выливали в ледяную воду и добавляли 1M водный раствор соляной кислоты, чтобы довести pH до примерно 2. Смесь экстрагировали этилацетатом (каждый раз по 100 мл, всего три раза), выпаривали и подвергали колоночной хроматографии для получения промежуточного спирта. Это промежуточное соединение и трифенилфосфин (59 ммоль) растворяли в дихлорметане (60 мл) и охлаждали до 0°C, и раствор тетрабромметана (62 ммоль) в дихлорметане (60 мл) добавляли по каплям в защитной атмосфере азота и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель удаляли из реакционного раствора с получением маслянистого вещества, которое подвергали колоночной хроматографии с получением промежуточного соединения V-1 (15,3 г, выход 96%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,49-7,44 (м, 2H), 7,43-7,37 (м, 1H), 4,25 (д,  $J=1,3$  Гц, 2H), 2,21-2,09 (м, 1H), 1,35-1,28 (м, 2H), 1,25-1,18 (м, 2H).

При 0°C трет-бутоксид калия (6,5 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (1,3 г, 6,5 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (20 мл) и перемешивали в течение 30 мин, и затем по каплям добавляли раствор V-1 (4,3 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (5 мл) и реакцию проводили в течение 8 ч. К реакционному раствору добавляли воду (20 мл), экстрагировали этилацетатом (каждый раз по 15 мл, всего 3 раза), органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, выпаривали и подвергали колоночной хроматографии с получением промежуточного трет-бутил 4-((5-циклопропил)-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-карбоксилата (1,55 г). Промежуточный трет-бутил-4-((5-циклопропил)-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-карбоксилат (1,55 г, 3,3 ммоль) растворяли в дихлорметане (8 мл) и охлаждали до 0°C, по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (8 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляли в вакууме, и остаток растворяли в этилацетате (20 мл), промывали 2N раствором гидроксида натрия, насыщенным соевым раствором и растворитель удаляли с получением промежуточного соединения VI-1 (1,0 г, выход 72%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,47-7,43 (м, 2H), 7,42-7,36 (м, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,55-3,49 (м, 1H), 3,02-2,91 (м, 4H), 2,10-2,02 (м, 1H), 1,93-1,76 (м, 2H), 1,75-1,62 (м, 2H), 1,26-1,06 (м, 4H).

Синтез соединения по примеру 1, а именно LXF-32



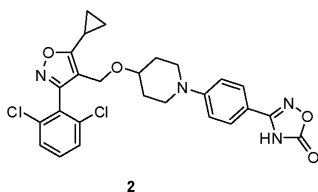
Промежуточное соединение VI-1 (1,0 г, 2,7 ммоль), 3-бромбензонитрил (4,1 ммоль), трет-бутоксид натрия (5,4 ммоль), ацетат палладия (0,14 ммоль) и 1,1'-бинафталин-2,2'-бисдифенилфосфин (0,27 ммоль) добавляли в круглодонную колбу, и толуол (80 мл) добавляли в защитной атмосфере азота, нагревали до кипения с обратным холодильником и проводили реакцию в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду, экстрагировали, упаривали и подвергали колоночной хроматографии с получением промежуточного соединения VII-1 (0,55 г, выход 43%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,40 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,32-7,28 (м, 2H), 7,09-7,02 (м, 3H), 4,34 (с, 2H), 3,47-3,41 (м, 1H), 3,31-3,20 (м, 2H), 2,97-2,87 (м, 2H), 2,18-2,11 (м, 1H), 1,83-1,72 (м, 2H), 1,26 (кв,  $J=10,1$ , 5,1 Гц, 4H), 1,13 (дд,  $J=11,4$ , 7,0, 4,4 Гц, 2H).

VII-1 (0,4 г, 0,9 ммоль), гидрохлорид гидроксилamina (2,3 ммоль) и абсолютный этанол (5 мл) добавляли в круглодонную колбу и перемешивали. Медленно по каплям добавляли триэтиламин (2,3 ммоль), нагревали до 80°C и проводили реакцию в течение 4 ч. После охлаждения смеси до комнатной температуры растворитель удаляли, а остаток растворяли в этилацетате (15 мл) и промывали водой и

насыщенным соевым раствором. Органическую фазу упаривали и подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с получением промежуточного соединения 3-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидроксибензамидина VIII-1 (0,41 г, выход 96%).

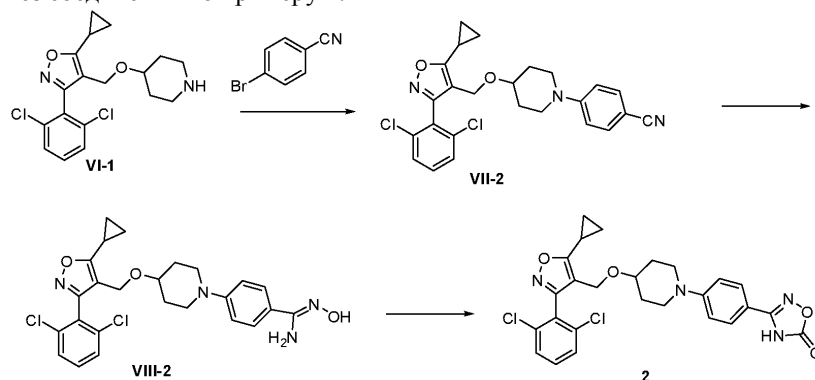
3-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-N'-гидроксибензамидин VIII-1 (0,41 г, 0,83 ммоль), N,N'-карбонилдиимидазол (1,0 ммоль) и 1,4-диоксан (4 мл) добавляли в круглодонную колбу, а затем добавляли 1,8-диазобидикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,91 ммоль), нагревали до 100°C и проводили реакцию в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (5 мл), доводили до pH, приблизительно равного 2, с помощью 1M водного раствора соляной кислоты, а затем экстрагировали этилацетатом (по 4 мл каждый раз, всего 3 раза). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором и выпаривали, а полученный сырой продукт подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с получением конечного продукта 1 (0,28 г, выход 64%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,31-7,26 (м, 2H), 7,17 (д, J=10,4 Гц, 2H), 7,07 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,91 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,33 (с, 2H), 3,38 (м, 1H), 3,21 (м, 2H), 2,83 (т, J=8,6 Гц, 2H), 2,15 (м, 1H), 1,73 (м, 2H), 1,51 (м, 2H), 1,26 (м, 4H), 1,13 (м, 2H). МС (ESI, m/z): 541[M+H]<sup>+</sup>.

Пример 2.



Пример 2 осуществляли, ссылаясь на процесс по примеру 1.

Соединение получали из промежуточного соединения VI-1 по способу 1. Синтетический путь был следующим. Синтез соединения по примеру 2.

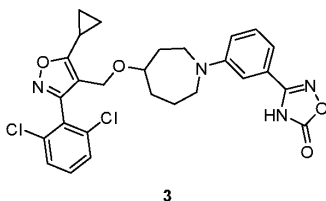


Соединение 2 синтезировали из исходного вещества VI-1 в соответствии с методом синтеза соединения 1; где

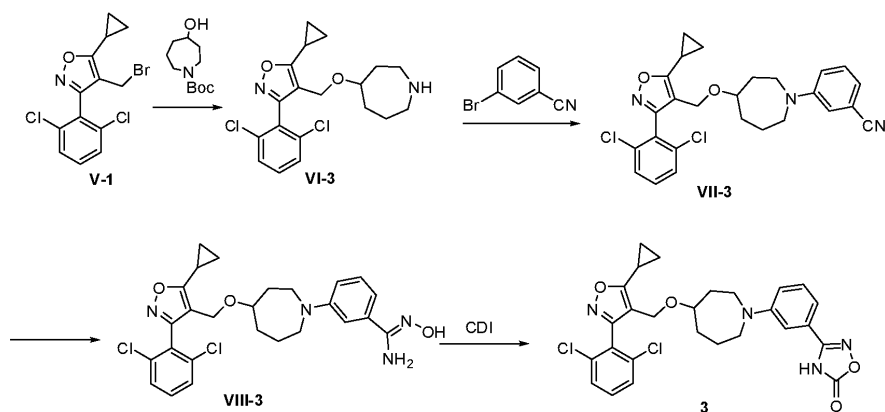
VIII-2, белое твердое вещество, выход 42%; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,49 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,36 (д, J=7,7 Гц, 2H), 7,30-7,25 (м, 1H), 6,81 (д, J=8,7 Гц, 2H), 5,01 (с, 2H), 4,34 (с, 2H), 3,46-3,36 (м, 1H), 3,33-3,22 (м, 2H), 2,98-2,84 (м, 2H), 2,20-2,12 (м, 1H), 1,81-1,73 (м, 2H), 1,59-1,48 (м, 2H), 1,28-1,23 (м, 2H), 1,15-1,08 (м, 2H). МС (EI, m/z): 501[M-H]<sup>+</sup>.

Соединение 2, белое твердое вещество, выход 71%, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,64 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,44-7,36 (м, 2H), 7,31 (дд, J=8,9, 7,1 Гц, 1H), 6,90 (д, J=9,1 Гц, 2H), 4,37 (с, 2H), 3,50 (тт, J=7,2, 3,5 Гц, 1H), 3,43-3,32 (м, 2H), 3,13-2,99 (м, 2H), 2,16 (д, J=30,8 Гц, 1H), 1,85-1,73 (м, 2H), 1,61-1,50 (м, 2H), 1,32-1,25 (м, 4H), 1,15 (м, 2H); МС (ESI, m/z): 527 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 3.



Пример 3 осуществляли, ссылаясь на процесс по примеру 1. Соединение получали из промежуточного соединения V-1 по способу 1. Синтетический путь был следующим.

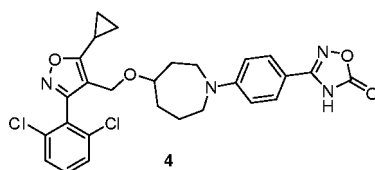


При 0°C трет-бутоксид калия (6,5 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-гидроксигексагидроазепин-1-карбоксилата (6,5 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (20 мл) и перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли по каплям раствор V-1 (4,3 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (5 мл), и реакцию проводили в течение 8 ч. К реакционному раствору добавляли воду (20 мл), затем раствор экстрагировали этилацетатом (по 15 мл каждый раз, всего 3 раза). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, упаривали и подвергали колоночной хроматографии с получением промежуточного соединения. Промежуточный продукт растворяли в дихлорметане (8 мл) и охлаждали до 0°C, по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (8 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляли в вакууме, добавляли для растворения этилацетат (20 мл), промывали 2Н раствором гидроксида натрия, насыщенным солевым раствором и растворитель удаляли с получением промежуточного соединения VI-3 (0,87 г, выход 53%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45-7,40 (м, 2H), 7,38-7,32 (м, 1H), 4,35-4,23 (м, 2H), 3,49-3,42 (м, 1H), 3,40-3,18 (м, 4H), 2,18-2,09 (м, 1H), 1,83-1,59 (м, 5H), 1,55-1,46 (м, 1H), 1,28-1,23 (м, 2H), 1,16-1,10 (м, 2H).

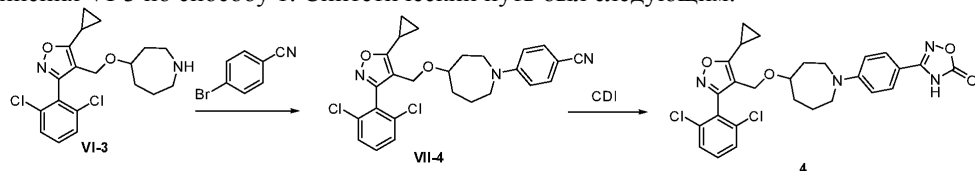
Промежуточное соединение VI-3 (0,8 г), 4-бромбензонитрил (4,1 ммоль), трет-бутоксид натрия (5,4 ммоль), ацетат палладия (0,14 ммоль) и 1,1'-бинафтил-2,2'-бисдифенилфосфин (0,27 ммоль) добавляли в круглодонную колбу и добавляли толуол (60 мл) в защитной атмосфере азота, нагревали до кипения и проводили реакцию в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду. Смесь экстрагировали, упаривали и подвергали колоночной хроматографии с получением промежуточного соединения VII-3 (0,49 г, выход 48%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,44-7,40 (м, 2H), 7,37-7,33 (м, 1H), 7,27-7,21 (м, 1H), 6,92-6,86 (м, 1H), 6,83-6,78 (м, 2H), 4,34-4,24 (м, 2H), 3,49-3,43 (м, 1H), 3,39-3,18 (м, 4H), 2,18-2,10 (м, 1H), 1,84-1,58 (м, 5H), 1,55-1,48 (м, 1H), 1,27-1,24 (м, 2H), 1,15-1,09 (м, 2H).

Соединение 3 синтезировано из VII-3 в качестве исходного вещества согласно методике синтеза соединения 1, выход 66%. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42-7,38 (м, 2H), 7,36-7,31 (м, 1H), 7,30-7,25 (м, 1H), 7,03-6,99 (м, 2H), 6,82-6,75 (м, 1H), 4,35-4,23 (м, 2H), 3,48-3,20 (м, 5H), 2,18-2,10 (м, 1H), 1,89-1,57 (м, 5H), 1,55-1,45 (м, 1H), 1,26-1,21 (м, 2H), 1,15-1,08 (м, 2H). МС (ESI, m/z): 541[M+H]<sup>+</sup>.

Пример 4.



Пример 4 осуществляли, ссылаясь на процесс по примеру 1. Соединение получали из промежуточного соединения VI-3 по способу 1. Синтетический путь был следующим.



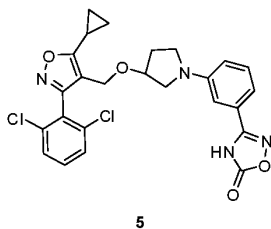
Соединение 4 синтезировали из VI-3 в качестве исходного вещества в соответствии со способом синтеза соединения 1; где

VII-4, белое твердое вещество, выход 59%, <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45-7,40 (м, 4H), 7,37-7,32 (м, 1H), 6,60 (д, J=9,1 Гц, 2H), 4,33-4,24 (м, 2H), 3,52-3,19 (м, 5H), 2,17-2,09 (м, 1H), 1,82-1,60 (м, 5H), 1,51-1,43 (м, 1H), 1,29-1,24 (м, 2H), 1,15-1,09 (м, 2H).

Соединение 4, белое твердое вещество, выход 69%, <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,44-7,39 (м, 2H), 7,38-7,33 (м, 1H), 6,66 (д, J=9,1 Гц, 2H), 4,35-4,23 (м, 2H), 3,51-3,19 (м, 5H), 2,18-

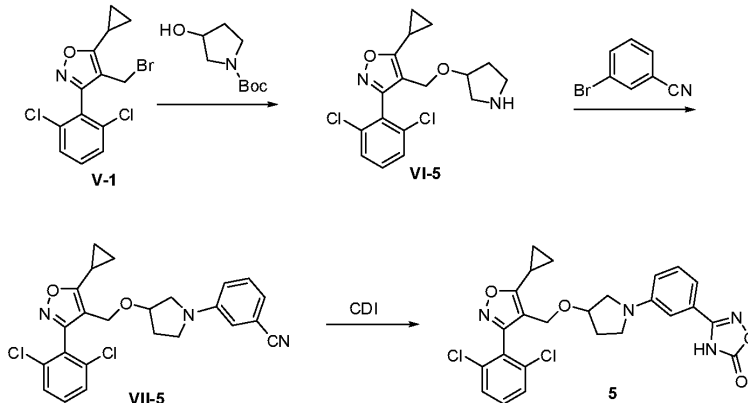
2,08 (м, 1H), 1,83-1,59 (м, 5H), 1,54-1,45 (м, 1H), 1,28-1,23 (м, 2H), 1,15-1,08 (м, 2H). MC (ESI,m/z): 541[M+H]<sup>+</sup>.

Пример 5.



5

Пример 5 осуществляли, ссылаясь на процесс по примеру 1. Соединение получали из промежуточного соединения V-1 по способу 1. Синтетический путь был следующим.



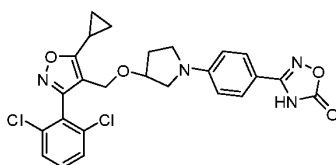
Соединение 5 было синтезировано из V-1 в качестве исходного вещества в соответствии со способом синтеза соединения 1; где

VI-5, коллоид, выход 61%, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45-7,40 (м, 2H), 7,39-7,32 (м, 1H), 4,36-4,22 (м, 2H), 3,98-3,92 (м, 1H), 3,40-3,13 (м, 4H), 2,17-2,08 (м, 1H), 1,83-1,73 (м, 2H), 1,31-1,24 (м, 2H), 1,17-1,11 (м, 2H).

VII-5, белое твердое вещество, выход 49%, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,33 (дд, J=7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,27-7,19 (м, 3H), 6,94 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,66-6,59 (м, 2H), 4,40-4,28 (м, 2H), 4,19-4,13 (м, 1H), 3,35-3,18 (м, 3H), 3,04 (д, J=10,5 Гц, 1H), 2,18-2,09 (м, 1H), 2,04-1,97 (м, 2H), 1,30-1,25 (м, 2H), 1,16-1,11 (м, 2H).

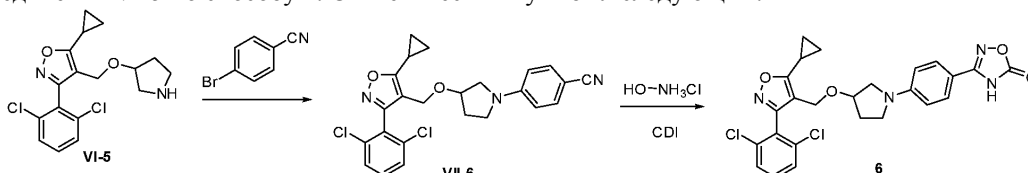
5, белое твердое вещество, выход 63%, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,33-7,13 (м, 4H), 7,06 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,62-6,57 (м, 1H), 4,39-4,29 (м, 2H), 3,38-3,32 (м, 1H), 3,31-3,19 (м, 2H), 3,11 (д, J=10,3 Гц, 1H), 2,18-2,10 (м, 1H), 2,01-1,94 (м, 2H), 1,26-1,22 (м, 2H), 1,16-1,09 (м, 2H). MC (ESI, m/z): 513[M+H]<sup>+</sup>.

Пример 6.



6

Пример 6 осуществляли, ссылаясь на процесс по примеру 1. Соединение получали из промежуточного соединения VI-5 по способу 1. Синтетический путь был следующим.



Соединение 6 было синтезировано из VI-5 в качестве исходного вещества в соответствии со способом синтеза соединения 1; где

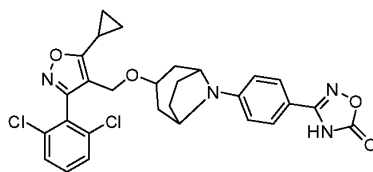
VII-6, белое твердое вещество, выход 38%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,31 (дд, J=7,9, 1,2 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,1, 1,2 Гц, 1H), 7,18 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,40 (д, J=8,9 Гц, 2H), 4,40-4,28 (м, 2H), 4,19-4,12 (м, 1H), 3,37-3,22 (м, 3H), 3,11 (д, J=11,0 Гц, 1H), 2,17-1,93 (м, 3H), 1,31-1,26 (м, 2H), 1,18-1,11 (м, 2H).

6, белое твердое вещество, выход 69%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,59 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,54-7,39 (м, 3H), 6,53 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,32 (к, J=12,1 Гц, 2H), 4,10 (с, 1H), 3,31-3,23 (м, 2H), 3,12-3,04 (м, 2H),



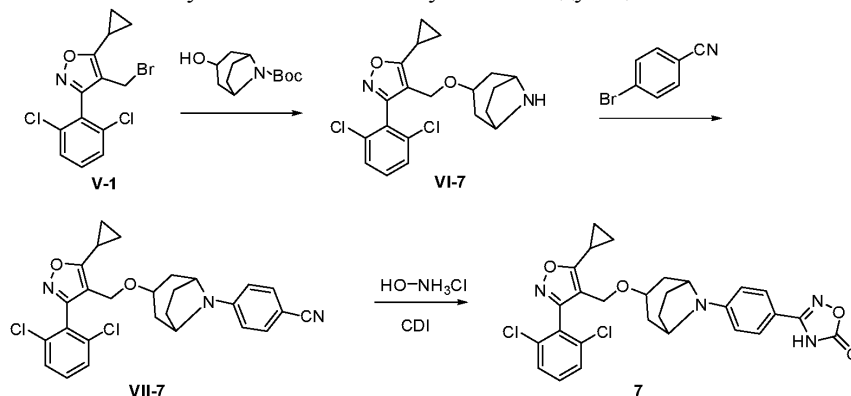
2,39-2,28 (м, 1H), 2,02-1,84 (м, 2H), 1,15-1,06 (м, 4H). МС (ESI, m/z): 513[M+H]<sup>+</sup>.

Пример 7.



7

Пример 7 осуществляли, ссылаясь на процесс по примеру 1. Соединение получали из промежуточного соединения V-1 по способу 1. Синтетический путь был следующим.



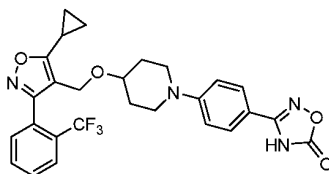
Соединение 7 было синтезировано из V-1 в качестве исходного вещества в соответствии со способом синтеза соединения 1; где

VI-7, коллоид, выход 67%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42-7,39 (м, 2H), 7,36-7,31 (м, 1H), 4,27-4,18 (м, 2H), 4,10-3,96 (м, 2H), 3,53 (т, J=4,7 Гц, 1H), 2,16-2,07 (м, 1H), 1,91-1,69 (м, 6H), 1,64 (д, J=14,4 Гц, 2H), 1,26-1,22 (м, 2H), 1,14-1,08 (м, 2H).

VII-7, белое твердое вещество, выход 54%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,47-7,42 (м, 4H), 7,38-7,34 (м, 1H), 6,65 (д, J=8,9 Гц, 2H), 4,26 (с, 2H), 4,13-4,10 (м, 2H), 3,46-3,41 (м, 1H), 2,17-2,09 (м, 1H), 1,97-1,81 (м, 6H), 1,66-1,61 (м, 2H), 1,28-1,25 (м, 2H), 1,17-1,11 (м, 2H).

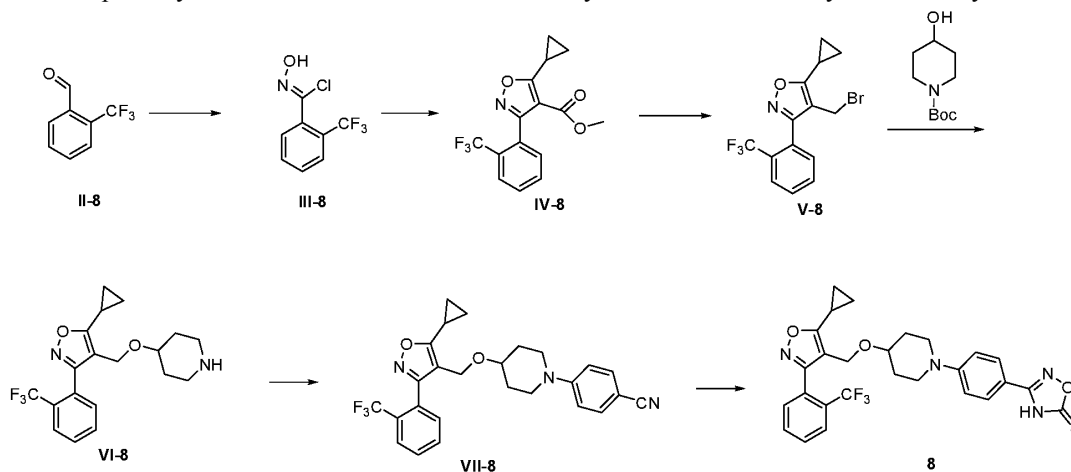
7, белое твердое вещество, выход 77%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,44-7,40 (м, 2H), 7,37-7,32 (м, 1H), 6,70 (д, J=9,0 Гц, 2H), 4,25 (с, 2H), 4,12-4,08 (м, 2H), 3,42 (с, 1H), 2,18-2,10 (м, 1H), 1,99-1,82 (м, 6H), 1,61 (д, J=14,4 Гц, 2H), 1,26-1,22 (м, 2H), 1,16-1,10 (м, 2H). МС (ESI, m/z): 553[M+H]<sup>+</sup>.

Пример 8.



8 (LXF-116)

Пример 8, т.е. получение LXF-116, осуществляли, ссылаясь на процесс по примеру 1. Соединение получали из промежуточного соединения II-8 по способу 1. Синтетический путь был следующим.



Соединение 8 было синтезировано из II-8 в качестве исходного вещества в соответствии со способом синтеза соединения 1; где

IV-8, белое твердое вещество, выход 58%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,82 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,74-7,59 (м, 2H), 7,56 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,19-2,09 (м, 1H), 1,33-1,27 (м, 2H), 1,24-1,15 (м, 2H).

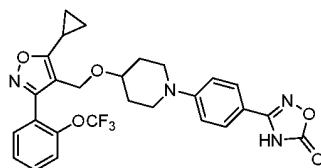
V-8, бесцветная жидкость, выход 88%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,84 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,73-7,61 (м, 2H), 7,57 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 2,17-2,09 (м, 1H), 1,32-1,27 (м, 2H), 1,23-1,17 (м, 2H).

VI-8, коллоид, выход 78%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,79 (д,  $J=7,0$  Гц, 1H), 7,66-7,56 (м, 2H), 7,41 (д,  $J=7,0$  Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,55-3,49 (м, 1H), 3,03-2,91 (м, 4H), 2,10-2,02 (м, 1H), 1,94-1,77 (м, 2H), 1,75-1,64 (м, 2H), 1,25-1,07 (м, 4H).

VII-8, белое твердое вещество, выход 48%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,77 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,62-7,51 (м, 2H), 7,48-7,40 (м, 3H), 6,79 (д,  $J=9,0$  Гц, 2H), 4,27 (с, 2H), 3,49-3,35 (м, 3H), 3,12-2,96 (м, 2H), 2,16-2,07 (м, 1H), 1,85-1,70 (м, 2H), 1,58-1,46 (м, 2H), 1,23-1,18 (м, 2H), 1,13-1,06 (м, 2H).

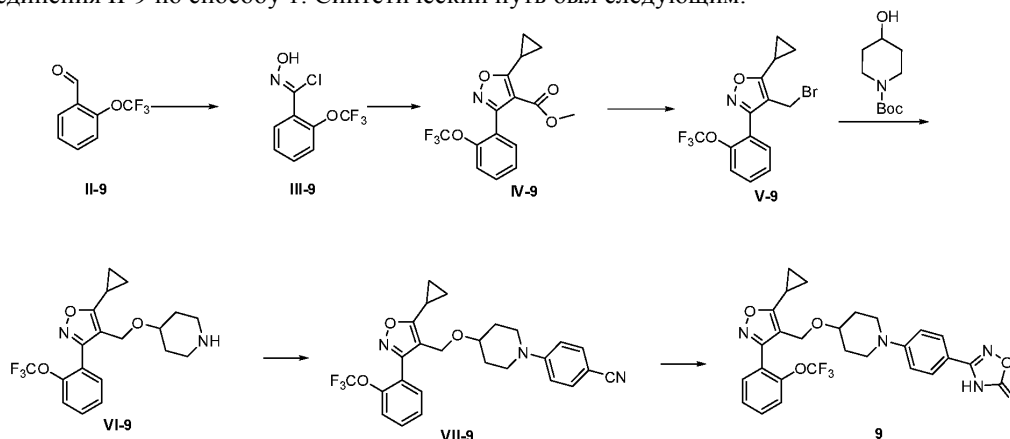
8, белое твердое вещество, выход 72%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,88 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,80-7,67 (м, 2H), 7,64-7,56 (м, 3H), 6,99 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,46-3,37 (м, 3H), 3,04-2,94 (м, 2H), 2,35-2,25 (м, 1H), 1,70 (с, 2H), 1,41-1,27 (м, 2H), 1,17-1,03 (м, 4H). МС (ESI,  $m/z$ ): 527[M+H] $^+$ .

Пример 9.



9

Пример 9 осуществляли, ссылаясь на процесс по примеру 1. Соединение получали из промежуточного соединения II-9 по способу 1. Синтетический путь был следующим.



Соединение 9 было синтезировано из II-9 в качестве исходного вещества в соответствии со способом синтеза соединения 1; в котором

IV-9, белое твердое вещество, выход 59%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,66-7,50 (м, 2H), 7,49-7,41 (м, 2H), 3,70 (с, 2H), 2,18-2,10 (м, 1H), 1,31-1,26 (м, 2H), 1,23-1,17 (м, 2H).

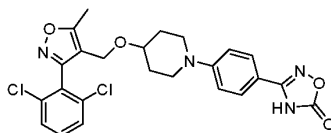
V-9, бесцветная жидкость, выход 82%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,65-7,52 (м, 2H), 7,49-7,40 (м, 2H), 4,36 (с, 2H), 2,18-2,10 (м, 1H), 1,31-1,26 (м, 2H), 1,23-1,17 (м, 2H).

VI-9, коллоид, выход 80%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45-7,30 (м, 4H), 4,29-4,18 (м, 2H), 2H), 3,50-3,36 (м, 3H), 3,12-3,00 (м, 2H), 2,18-2,10 (м, 1H), 1,86-1,76 (м, 2H), 1,61-1,50 (м, 2H), 1,28-1,22 (м, 2H), 1,13-1,07 (м, 2H).

VII-9, белое твердое вещество, выход 55%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,58-7,47 (м, 2H), 7,45-7,34 (м, 4H), 6,81 (д,  $J=9,0$  Гц, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,50-3,38 (м, 3H), 3,14-3,00 (м, 2H), 2,18-2,10 (м, 1H), 1,85-1,76 (м, 2H), 1,61-1,50 (м, 2H), 1,27-1,22 (м, 2H), 1,13-1,07 (м, 2H).

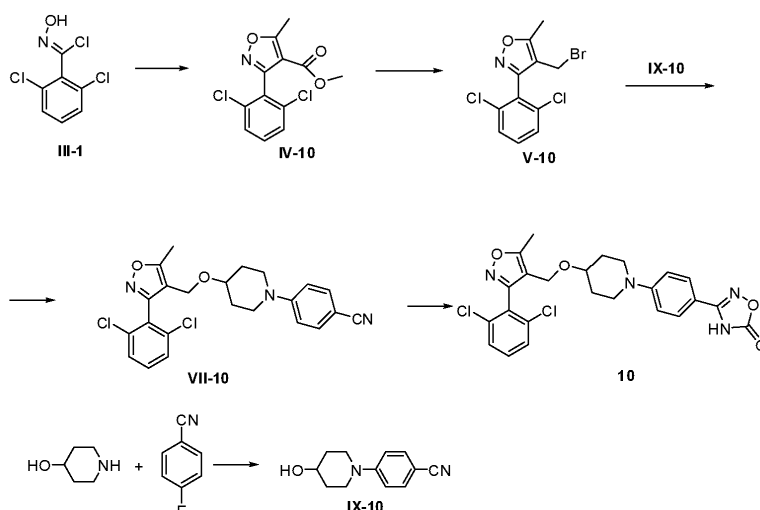
9, белое твердое вещество, выход 69%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  7,69-7,48 (м, 6H), 7,00 (д,  $J=8,9$  Гц, 2H), 4,37 (с, 2H), 3,55-3,40 (м, 3H), 3,06-2,96 (м, 2H), 2,37-2,28 (м, 1H), 1,80-1,69 (м, 2H), 1,44-1,31 (м, 2H), 1,16-1,03 (м, 4H). МС (ESI,  $m/z$ ): 543[M+H] $^+$ .

Пример 10.



10

Синтетический путь примера 10 был следующим.



При 0°C раствор метоксида натрия/метанола (5,4 М, 4,1 мл) медленно по каплям добавляли к раствору метилацетоацетата (22,2 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (10 мл), а затем добавляли раствор III-1 (5 г, 22,2 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. К реакционному раствору добавляли этилацетат (40 мл), органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором и растворитель удаляли с получением маслянистого вещества, которое затем подвергали колоночной хроматографии с получением промежуточного соединения IV-10 (3,4 г, выход 54%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45 - 7,41 (м, 2H), 7,39-7,34 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,82 (с, 3H).

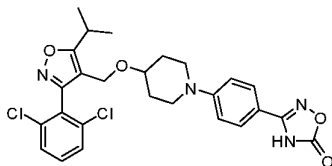
4-фторбензонитрил (2 г, 16,5 ммоль), 4-гидроксипиперидин (18,2 ммоль), безводный карбонат калия (41,3 ммоль) и ДМСО (16 мл) добавляли в круглодонную колбу, нагревали до 130°C и проводили реакцию в течение 12 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 30 мл воды и фильтровали. Твердое вещество промывали водой с получением промежуточного соединения IX-10 (3,1 г, выход 93%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52-7,43 (м, 2H), 6,91-6,80 (м, 2H), 4,00-3,91 (м, 1H), 3,77-3,63 (м, 2H), 3,13 (дд, J=13,0, 9,4, 3,3 Гц, 2H), 2,05-1,95 (м, 2H), 1,70-1,59 (м, 2H).

Промежуточное соединение V-10 было синтезировано с помощью IV-10 в качестве исходного вещества в соответствии со способом синтеза соединения V-1.

При 0°C трет-бутоксид калия (6,5 ммоль) добавляли к раствору IX-10 (1,3 г, 6,5 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (20 мл) и перемешивали в течение 30 мин, а затем добавляли по каплям раствор V-10 (4,3 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (5 мл) и проводили реакцию в течение 8 ч. К реакционному раствору добавляли воду (20 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (15 м×3). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии с получением промежуточного соединения VII-10 (1,21 г, выход 64%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,47 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,42-7,38 (м, 2H), 7,33-7,29 (м, 1H), 6,80 (д, J=9,0 Гц, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,51-3,43 (м, 1H), 3,37-3,29 (м, 2H), 3,12-2,97 (м, 2H), 2,55 (с, 3H), 1,78-1,72 (м, 2H), 1,59-1,49 (м, 2H).

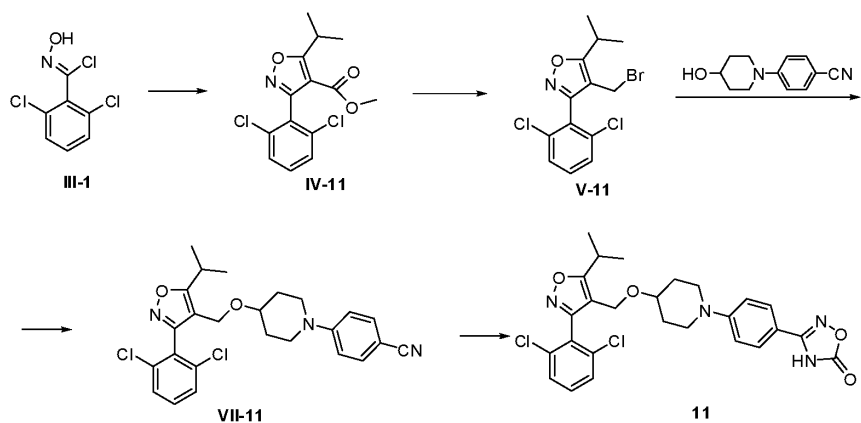
Соединение 10 синтезировали из VII-10 в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения 1, белое твердое вещество, выход 64%. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,64 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,45-7,36 (м, 2H), 7,34-7,28 (м, 1H), 6,88 (д, J=8,9 Гц, 2H), 4,29 (с, 2H), 3,51-3,27 (м, 3H), 3,14-2,99 (м, 2H), 2,55 (с, 3H), 1,85-1,70 (м, 2H), 1,62-1,47 (м, 2H). МС (ESI, m/z): 501[M+H]<sup>+</sup>.

Пример 11.



11

Синтетический путь примера 11 был следующим.

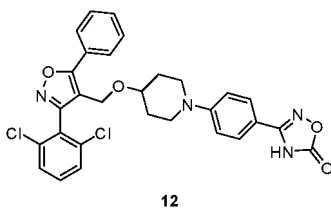


Промежуточное соединение IV-11 (выход 61%) было синтезировано из III-1 в качестве исходного вещества в соответствии со способом синтеза соединения IV-10, в котором метиловый эфир ацетоуксусной кислоты был заменен на метилизобутирилат.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,44-7,41 (м, 2H), 7,38-7,33 (м, 1H), 3,95-3,83 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 1,46 (д,  $J=7,0$  Гц, 6H).

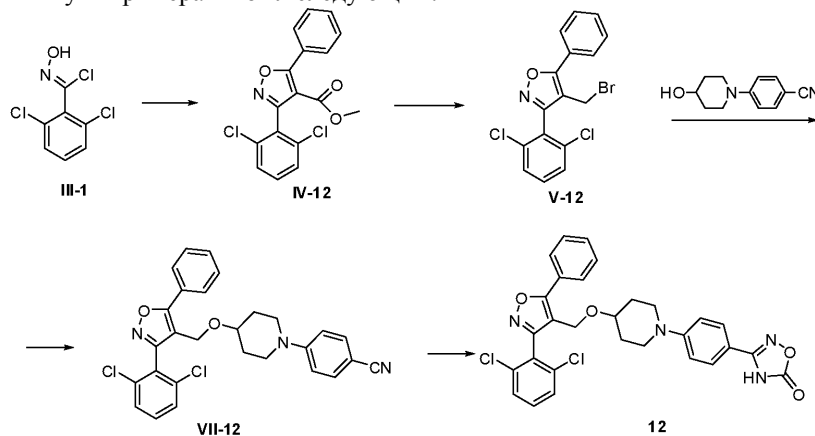
Промежуточное соединение VII-11 было синтезировано из IV-11 в качестве исходного вещества в соответствии со способом синтеза соединения VII-10, белое твердое вещество, выход 71%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43-7,38 (м, 2H), 7,37-7,32 (м, 2H), 7,28-7,23 (м, 1H), 6,79-6,71 (м, 2H), 4,23 (с, 2H), 3,46-3,36 (м, 1H), 3,34-3,23 (м, 2H), 3,07-2,98 (м, 2H), 1,73-1,63 (м, 2H), 1,50-1,45 (м, 2H), 1,38 (д,  $J=7,1$  Гц, 6H).

Соединение 11 было синтезировано из VII-11 в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения 1, белое твердое вещество, выход 66%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,63 (д,  $J=8,9$  Гц, 2H), 7,43-7,37 (м, 2H), 7,34-7,27 (м, 1H), 6,87 (д,  $J=9,0$  Гц, 2H), 4,29 (с, 2H), 3,50-3,29 (м, 4H), 3,12-2,98 (м, 2H), 1,80-1,69 (м, 2H), 1,59-1,47 (м, 2H), 1,43 (д,  $J=7,0$  Гц, 6H). МС (ESI,  $m/z$ ): 529 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 12.



Синтетический путь примера 12 был следующим.



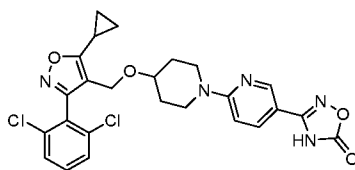
Промежуточное соединение IV-12 (выход 67%) было синтезировано из III-1 в качестве исходного вещества в соответствии со способом синтеза соединения IV-10, в котором метиловый эфир ацетоуксусной кислоты был заменен метилбензоилацетатом.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,10 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,97 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,58 - 7,44 (м, 5H), 7,41-7,36 (м, 1H), 3,65 (с, 3H).

Промежуточное соединение VII-12 было синтезировано из IV-12 в качестве исходного вещества в соответствии со способом синтеза соединения VII-10, белое твердое вещество, выход 74%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,95 (дд,  $J=7,8$ , 1,7 Гц, 2H), 7,64 (д,  $J=8,9$  Гц, 2H), 7,59-7,51 (м, 3H), 7,49-7,44 (м, 2H), 7,42-7,35 (м, 1H), 6,90 (д,  $J=8,9$  Гц, 2H), 4,46 (с, 2H), 3,57-3,50 (м, 1H), 3,46-3,37 (м, 2H), 3,12-2,99 (м, 2H), 1,81-1,70 (м, 2H), 1,62-1,49 (м, 2H).

Соединение 12 было синтезировано из VII-12 в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения 1, белое твердое вещество, выход 56%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,50 (с, 1H), 7,95 (дд,  $J=7,8$ , 1,7 Гц, 2H), 7,64 (д,  $J=8,9$  Гц, 2H), 7,59-7,51 (м, 3H), 7,49-7,44 (м, 2H), 7,42-7,35 (м, 1H), 6,90 (д,  $J=8,9$  Гц, 2H), 4,46 (с, 2H), 3,57-3,50 (м, 1H), 3,46-3,37 (м, 2H), 3,12-2,99 (м, 2H), 1,81-1,70 (м,

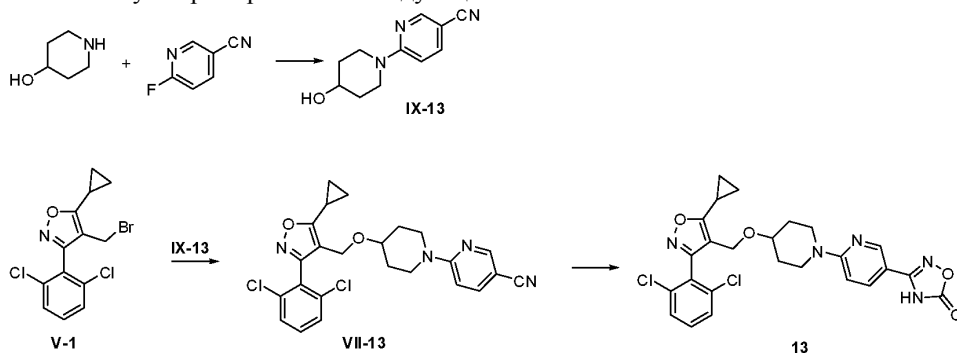
2H), 1,62-1,49 (м, 2H). МС (ESI, m/z): 562[M+H]<sup>+</sup>.

Пример 13.



13

Синтетический путь примера 13 был следующим.

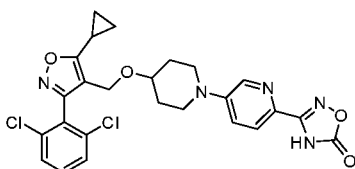


Промежуточное соединение IX-13 было синтезировано из 4-гидроксипиперидина в качестве исходного вещества в соответствии со способом синтеза соединения IX-10, белое твердое вещество, выход 94%; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,37 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=9,1, 2,0 Гц, 1H), 6,62 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,16-3,93 (м, 3H), 3,41-3,30 (м, 2H), 2,00-1,91 (м, 2H), 1,63-1,52 (м, 2H).

Промежуточное соединение VII-13 было синтезировано из V-1 в качестве исходного вещества в соответствии со способом синтеза соединения VII-1, белое твердое вещество, выход 74%; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,26 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=9,1, 2,1 Гц, 1H), 7,35-7,30 (м, 2H), 7,27-7,22 (м, 1H), 6,50 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,27 (с, 2H), 3,66-3,56 (м, 2H), 3,45-3,40 (м, 1H), 3,36-3,24 (м, 2H), 2,13-2,04 (м, 1H), 1,65-1,58 (м, 3H), 1,45-1,35 (м, 2H), 1,16-1,12 (м, 2H), 1,07-1,00 (м, 2H).

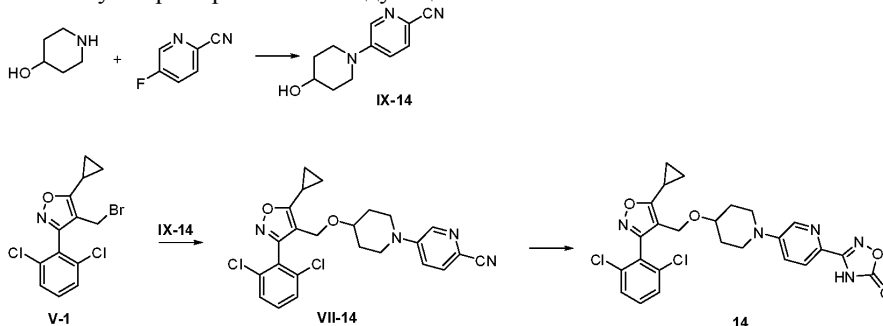
Соединение 13 было синтезировано из VII-13 в качестве сырья в соответствии с методом синтеза соединения 1, белое твердое вещество, выход 71%; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,52 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=9,1, 2,5 Гц, 1H), 7,45-7,31 (м, 3H), 6,67 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,38 (с, 2H), 3,81-3,67 (м, 2H), 3,61-3,50 (м, 1H), 3,46-3,33 (м, 2H), 2,17 (с, 1H), 1,82-1,68 (м, 2H), 1,59-1,45 (м, 2H), 1,31-1,27 (м, 2H), 1,19-1,12 (м, 2H). МС (ESI, m/z): 528[M+H]<sup>+</sup>.

Пример 14.



14

Синтетический путь примера 14 был следующим.



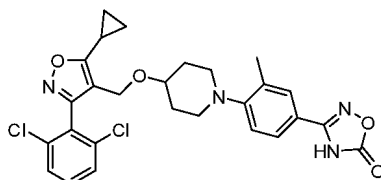
Промежуточное соединение IX-14 было синтезировано из 4-гидроксипиперидина в качестве исходного вещества в соответствии со способом синтеза соединения IX-10, белое твердое вещество, выход 91%; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,26 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=8,8, 3,0 Гц, 1H), 4,03-3,95 (м, 1H), 3,76-3,65 (м, 2H), 3,25-3,14 (м, 2H), 2,04-1,94 (м, 2H), 1,73-1,60 (м, 2H).

Промежуточное соединение VII-14 было синтезировано из V-1 в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения VII-1, белое твердое вещество, выход 71%; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,27 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,44-7,38 (м, 2H), 7,37-7,29 (м, 1H), 7,23-7,17 (м,

1H), 4,27 (с, 2H), 3,58-3,35 (м, 3H), 3,24-3,14 (м, 2H), 2,08-1,96 (м, 1H), 1,84-1,77 (м, 2H), 1,67-1,59 (м, 2H), 1,30-1,25 (м, 2H), 1,18-1,11 (м, 2H).

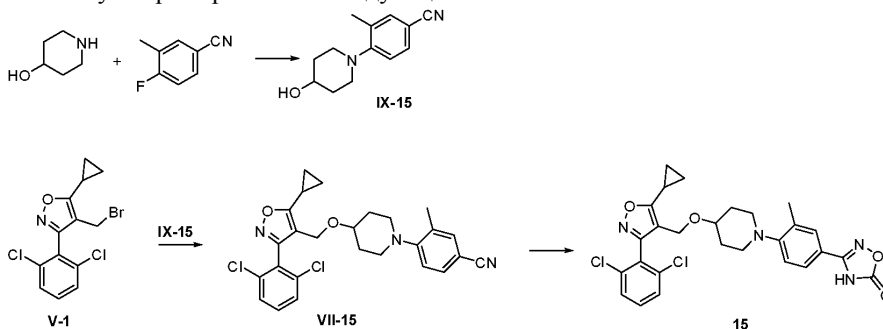
Соединение 14 синтезировали из VII-14 в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения 1, белое твердое вещество, выход 55%; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,29 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,89 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,44-7,39 (м, 2H), 7,33 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,23-7,17 (м, 1H), 4,37 (с, 2H), 3,58-3,48 (м, 1H), 3,42-3,35 (м, 2H), 3,20-3,13 (м, 2H), 2,20-2,12 (м, 1H), 1,84-1,77 (м, 2H), 1,64-1,57 (м, 2H), 1,30-1,27 (м, 2H), 1,18-1,12 (м, 2H). МС (ESI, m/z): 528[M+H]<sup>+</sup>.

Пример 15.



15

Синтетический путь примера 15 был следующим.

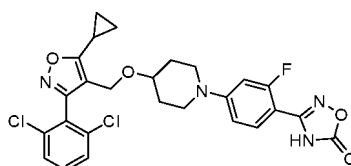


Промежуточное соединение IX-15 было синтезировано из 4-гидроксипиперидина в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения IX-10, белое твердое вещество, выход 78%; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41-7,34 (м, 2H), 6,96 (д, J=8,9 Гц, 1H), 3,90-3,80 (м, 1H), 3,18-3,10 (м, 2H), 2,78-2,70 (м, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,03-1,97 (м, 2H), 1,77-1,67 (м, 2H).

Промежуточное соединение VII-15 было синтезировано из V-1 в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения VII-1, белое твердое вещество, выход 62%; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38-7,33 (м, 4H), 7,30-7,25 (м, 1H), 6,87 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,32 (с, 2H), 3,43-3,34 (м, 1H), 2,94-2,85 (м, 2H), 2,65-2,56 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,16-2,09 (м, 1H), 1,82-1,74 (м, 2H), 1,61-1,52 (м, 2H), 1,22-1,18 (м, 2H), 1,11-1,05 (м, 2H).

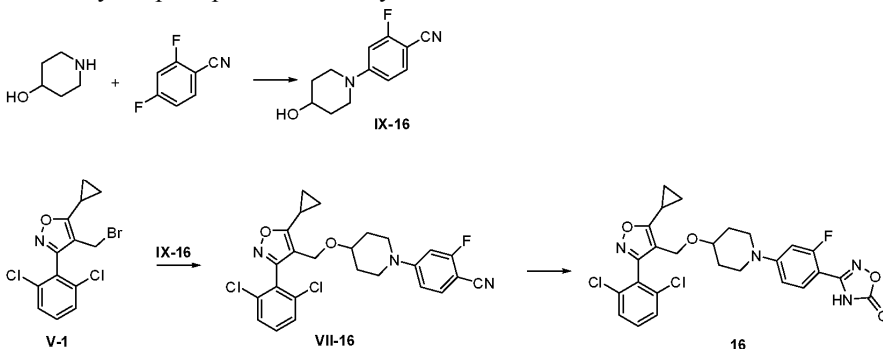
Соединение 15 было синтезировано из VII-15 в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения 1, белое твердое вещество, выход 65%; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,62 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,59-7,54 (м, 1H), 7,46-7,42 (м, 2H), 7,38-7,32 (м, 1H), 7,00 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,38 (с, 2H), 3,48-3,39 (м, 1H), 3,03-2,94 (м, 2H), 2,72-2,64 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,22-2,15 (м, 1H), 1,89-1,80 (м, 2H), 1,69-1,58 (м, 2H), 1,31-1,28 (м, 2H), 1,18-1,13 (м, 2H). МС (ESI, m/z): 541[M+H]<sup>+</sup>.

Пример 16.



16

Синтетический путь примера 16 был следующим.

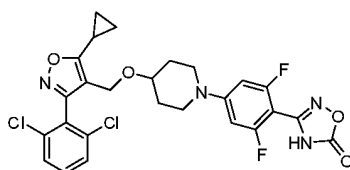


Промежуточное соединение IX-16 было синтезировано из 4-гидроксипиперидина в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения IX-10, белое твердое вещество, выход 78%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38-7,30 (м, 1H), 6,67-6,49 (м, 2H), 4,02-3,91 (м, 1H), 3,78-3,57 (м, 2H), 3,26-3,04 (м, 2H), 2,01-1,88 (м, 2H), 1,68-1,55 (м, 2H).

Промежуточное соединение VII-16 было синтезировано из V-1 в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения VII-1, белое твердое вещество, выход 67%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,41-7,37 (м, 2H), 7,37-7,28 (м, 2H), 6,59-6,45 (м, 2H), 4,34 (с, 2H), 3,55-3,47 (м, 1H), 3,37-3,28 (м, 2H), 3,16-3,05 (м, 2H), 2,19-2,10 (м, 1H), 1,78-1,70 (м, 2H), 1,59-1,48 (м, 2H), 1,28-1,22 (м, 2H), 1,16-1,10 (м, 2H).

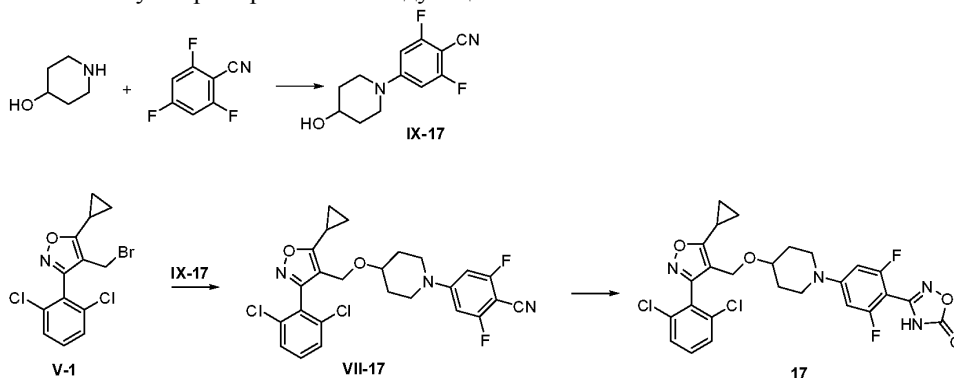
Соединение 16 было синтезировано из VII-16 в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения 1, белое твердое вещество, выход 61%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,12 (с, 1H), 7,71 (т,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,44-7,38 (м, 2H), 7,35-7,30 (м, 1H), 6,68 (дд,  $J=9,1, 2,2$  Гц, 1H), 6,53 (дд,  $J=15,5, 2,2$  Гц, 1H), 4,36 (с, 2H), 3,56-3,47 (м, 1H), 3,39-3,31 (м, 2H), 3,16-3,07 (м, 2H), 2,21-2,11 (м, 1H), 1,81-1,74 (м, 2H), 1,62-1,51 (м, 2H), 1,32-1,27 (м, 2H), 1,18-1,11 (м, 2H). МС (ESI,  $m/z$ ): 545 $[M+H]^+$ .

Пример 17.



17

Синтетический путь примера 17 был следующим.

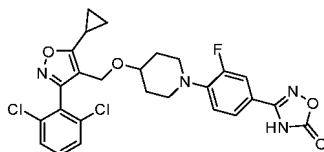


Промежуточное соединение IX-17 было синтезировано из 4-гидроксипиперидина в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения IX-10, белое твердое вещество, выход 55%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,43-6,32 (м, 2H), 4,08-3,98 (м, 1H), 3,71-3,62 (м, 2H), 3,27-3,17 (м, 2H), 2,02-1,94 (м, 2H), 1,70-1,61 (м, 2H).

Промежуточное соединение VII-17 было синтезировано из V-1 в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения VII-1, белое твердое вещество, выход 67%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43-7,39 (м, 2H), 7,36-7,30 (м, 1H), 6,34-6,27 (м, 2H), 4,35 (с, 2H), 3,60-3,50 (м, 1H), 3,35-3,26 (м, 2H), 3,19-3,08 (м, 2H), 2,18-2,10 (м, 1H), 1,74-1,68 (м, 2H), 1,59-1,50 (м, 2H), 1,28-1,25 (м, 2H), 1,17-1,11 (м, 2H).

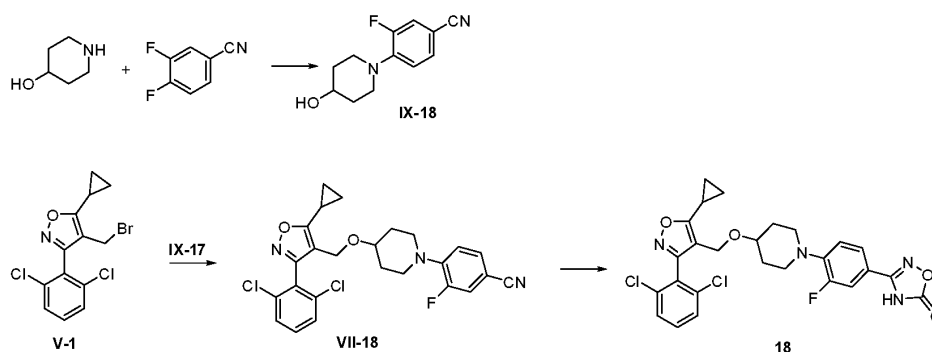
Соединение 17 было синтезировано из VII-16 в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения 1, белое твердое вещество, выход 73%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45-7,39 (м, 2H), 7,37-7,31 (м, 1H), 6,40 (д,  $J=13,5$  Гц, 2H), 4,36 (с, 2H), 3,58-3,48 (м, 1H), 3,36-3,27 (м, 2H), 3,18-3,07 (м, 2H), 2,22-2,10 (м, 1H), 1,79-1,70 (м, 2H), 1,61-1,52 (м, 2H), 1,30-1,26 (м, 2H), 1,18-1,12 (м, 2H). МС (ESI,  $m/z$ ): 563 $[M+H]^+$ .

Пример 18.



18

Синтетический путь примера 18 был следующим.

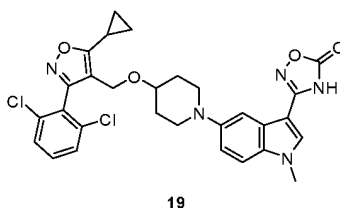


Промежуточное соединение IX-18 было синтезировано из 4-гидроксипиперидина в качестве исходного вещества в соответствии со способом синтеза соединения IX-10, белое твердое вещество, выход 61%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,62-7,47 (м, 2H), 7,08 (т,  $J=8,8$  Гц, 1H), 3,71-3,62 (м, 1H), 3,43-3,37 (м, 2H), 3,01-2,79 (м, 2H), 1,92-1,74 (м, 2H), 1,57-1,42 (м, 2H).

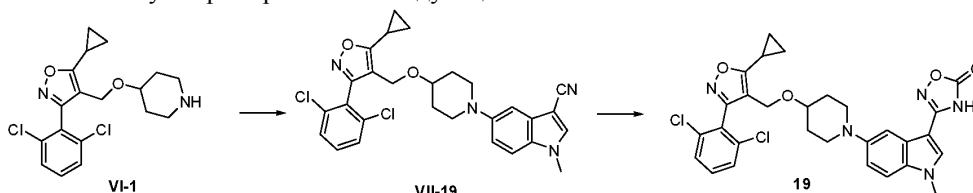
Промежуточное соединение VII-18 было синтезировано из V-1 в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения VII-1, белое твердое вещество, выход 63%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43-7,38 (м, 2H), 7,35-7,28 (м, 2H), 7,26-7,21 (м, 1H), 6,86 (т,  $J=8,6$  Гц, 1H), 4,35 (с, 2H), 3,49-3,41 (м, 1H), 3,26-3,15 (м, 2H), 2,96-2,86 (м, 2H), 2,20-2,12 (м, 1H), 1,86-1,77 (м, 2H), 1,65-1,55 (м, 2H), 1,30-1,26 (м, 2H), 1,16-1,09 (м, 2H).

Соединение 18 было синтезировано из VII-16 в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения 1, белое твердое вещество, выход 65%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,50-7,39 (м, 4H), 7,36-7,30 (м, 1H), 6,94 (т,  $J=8,5$  Гц, 1H), 4,37 (с, 2H), 3,55-3,42 (м, 1H), 3,33-3,17 (м, 2H), 3,00-2,84 (м, 2H), 2,22-2,13 (м, 1H), 1,89-1,80 (м, 2H), 1,69-1,58 (м, 2H), 1,32-1,26 (м, 2H), 1,19-1,12 (м, 2H). МС (ESI,  $m/z$ ): 545  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 19.



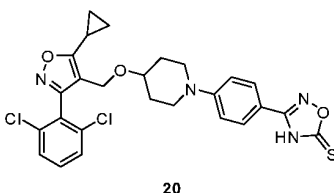
Синтетический путь примера 19 был следующим.



Промежуточное соединение VII-19 было синтезировано из VI-1 в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения VII-1, белое твердое вещество, выход 37%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,67 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,37 (д,  $J=7,9$  Гц, 2H), 7,29-7,23 (м, 1H), 7,09 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 6,93 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 4,31 (с, 2H), 3,52 (с, 3H), 3,37-3,27 (м, 1H), 3,24-3,14 (м, 2H), 2,83-2,71 (м, 2H), 2,20-2,09 (м, 1H), 1,86-1,75 (м, 2H), 1,63-1,52 (м, 2H), 1,26-1,18 (м, 2H), 1,12-1,07 (м, 2H).

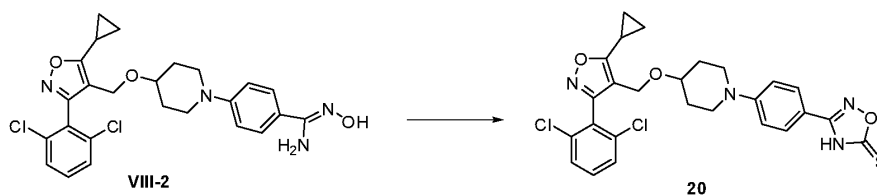
Соединение 19 было синтезировано из VII-19 в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения 1, белое твердое вещество, выход 29%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,81 (с, 1H), 7,63 (д,  $J=7,7$  Гц, 2H), 7,55-7,50 (м, 1H), 7,43 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,04 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 4,33 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,35 (с, 1H), 3,09 (с, 2H), 2,80-2,72 (м, 2H), 2,04-1,95 (м, 1H), 1,75 (с, 2H), 1,50-1,41 (м, 2H), 1,20-1,07 (м, 4H). МС (ESI,  $m/z$ ): 580  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 20.



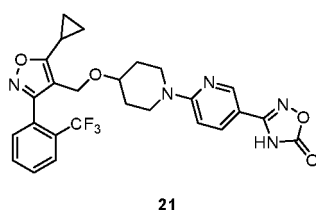
Синтетический путь примера 20 был следующим.



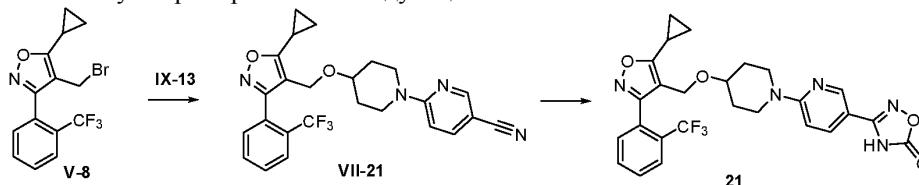


VIII-2 (0,41 г, 0,83 ммоль), N,N'-тиокарбонилдиимидазол (1,0 ммоль) и 1,4-диоксан (4 мл) добавляли в круглодонную колбу, затем добавляли 1,8-дизабициклический [5.4.0] ундекарбон-7-ен (0,91 ммоль), нагревали до 100°C и проводили реакцию в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (5 мл), доводили до pH, приблизительно равного 2, с помощью 1M водного раствора соляной кислоты, а затем экстрагировали этилацетатом (по 4 мл каждый раз, всего 3 раза). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, упаривали и полученный сырой продукт подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с получением конечного продукта 20 (0,22 г, выход 49%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,44-7,37 (м, 3H), 7,34-7,30 (м, 1H), 6,89 (д, J=8,9 Гц, 2H), 4,36 (с, 2H), 3,44-3,37 (м, 1H), 3,24-3,14 (м, 2H), 2,83-2,73 (м, 2H), 2,21-2,14 (м, 1H), 1,81-1,76 (м, 2H), 1,61-1,54 (м, 2H), 1,32-1,26 (м, 2H), 1,17-1,09 (м, 2H). МС (ESI, m/z): 543 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 21.



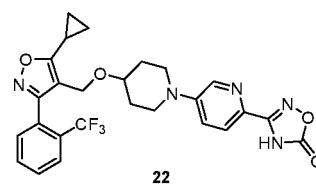
Синтетический путь примера 21 был следующим.



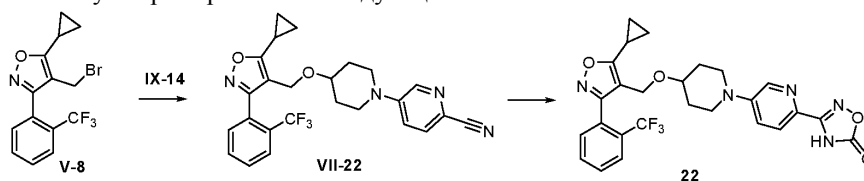
Промежуточное соединение VII-21 было синтезировано из V-8 и IX-13 в качестве исходных веществ в соответствии со способом синтеза соединения VII-10, белое твердое вещество, выход 62%; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,37 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,79 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,66-7,53 (м, 3H), 7,46 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,57 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,28 (с, 2H), 3,80-3,71 (м, 2H), 3,54-3,46 (м, 1H), 3,41-3,33 (м, 2H), 2,16-2,08 (м, 1H), 1,79-1,70 (м, 2H), 1,55-1,45 (м, 2H), 1,26-1,21 (м, 2H), 1,14-1,08 (м, 2H).

Соединение 21 было синтезировано из VII-21 в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения 1, белое твердое вещество, выход 69%; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,46 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,86 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,81-7,72 (м, 2H), 7,68 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,58 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,85 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,28 (с, 2H), 3,81-3,70 (м, 2H), 3,45 (с, 1H), 3,25 (т, J=9,4 Гц, 2H), 2,33-2,23 (м, 1H), 1,75-1,61 (м, 2H), 1,38-1,25 (м, 2H), 1,17-1,04 (м, 4H). МС (ESI, m/z): 528 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 22.



Синтетический путь примера 22 был следующим.

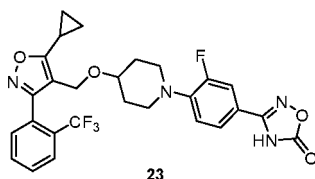


Промежуточное соединение VII-22 было синтезировано из V-8 и IX-14 в качестве исходных веществ в соответствии со способом синтеза соединения VII-10, белое твердое вещество, выход 71%; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,23 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,78 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,62-7,53 (м, 2H), 7,49-7,43 (м, 2H), 7,03 (д, J=8,8, 2,7 Гц, 1H), 4,28 (с, 2H), 3,53-3,46 (м, 1H), 3,43-3,36 (м, 2H), 3,18-3,10 (м, 2H), 2,15-2,07 (м, 1H), 1,83-1,75 (м, 2H), 1,62-1,52 (м, 2H), 1,24-1,20 (м, 2H), 1,15-1,09 (м, 2H).

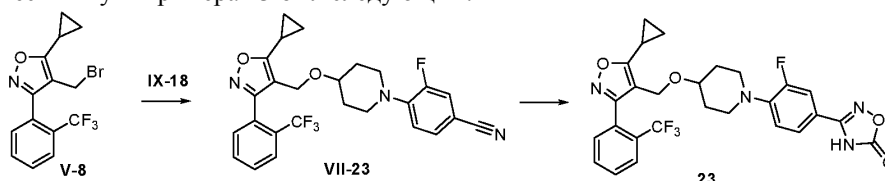
Соединение 22 было синтезировано из VII-22 в качестве исходного вещества в соответствии с ме-

тодом синтеза соединения 1, белое твердое вещество, выход 66%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,33 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 7,85 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,78-7,64 (м, 3H), 7,59 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,32 (дд,  $J=9,0, 2,3$  Гц, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,50-3,36 (м, 3H), 3,06 (т,  $J=9,1$  Гц, 2H), 2,34-2,23 (м, 1H), 1,79-1,68 (м, 2H), 1,46-1,33 (м, 2H), 1,14-1,04 (м, 4H). МС (ESI,  $m/z$ ): 528  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 23.



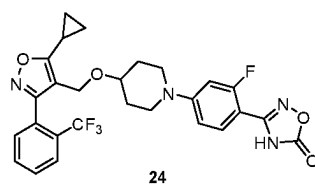
Синтетический путь примера 23 был следующим.



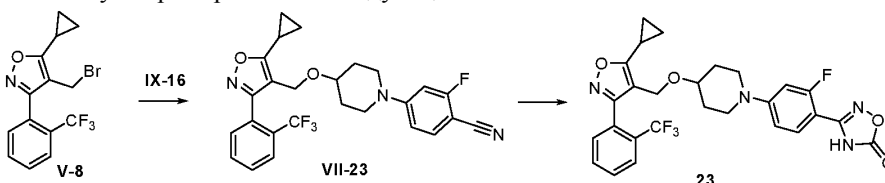
Промежуточное соединение VII-23 было синтезировано из V-8 и IX-18 в качестве исходных веществ в соответствии со способом синтеза соединения VII-10, белое твердое вещество, выход 70%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,84-7,79 (м, 1H), 7,66-7,56 (м, 2H), 7,49 (д,  $J=6,8$  Гц, 1H), 7,35 (дд,  $J=8,4, 1,3$  Гц, 1H), 7,28-7,24 (м, 1H), 6,87 (т,  $J=8,4$  Гц, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,49-3,38 (м, 1H), 3,32-3,23 (м, 2H), 2,97-2,88 (м, 2H), 2,18-2,09 (м, 1H), 1,90-1,82 (м, 2H), 1,68-1,59 (м, 2H), 1,29-1,25 (м, 2H), 1,17-1,10 (м, 2H).

Соединение 23 было синтезировано из VII-23 в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения 1, белое твердое вещество, выход 61%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  7,91 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,83-7,70 (м, 2H), 7,60 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,56-7,47 (м, 2H), 7,14-7,07 (м, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,44-3,33 (м, 1H), 3,18-3,09 (м, 2H), 2,88-2,79 (м, 2H), 2,37-2,29 (м, 1H), 1,82-1,73 (м, 2H), 1,50-1,39 (м, 2H), 1,18-1,06 (м, 4H). МС (ESI,  $m/z$ ): 545  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 24.



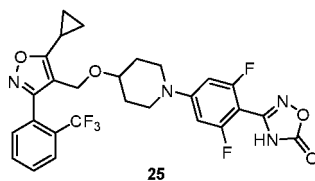
Синтетический путь примера 24 был следующим.



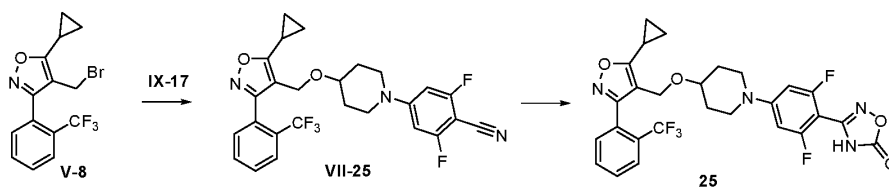
Промежуточное соединение VII-24 было синтезировано из V-8 и IX-16 в качестве исходных веществ в соответствии со способом синтеза соединения VII-10, белое твердое вещество, выход 70%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,82-7,75 (м, 1H), 7,64-7,54 (м, 2H), 7,47-7,43 (м, 1H), 7,38-7,31 (м, 1H), 6,57 (дд,  $J=8,9, 2,4$  Гц, 1H), 6,48 (дд,  $J=13,3, 2,4$  Гц, 1H), 4,28 (с, 2H), 3,52 - 3,45 (м, 1H), 3,43-3,34 (м, 2H), 3,15-3,04 (м, 2H), 2,16-2,07 (м, 1H), 1,83-1,72 (м, 2H), 1,59-1,49 (м, 2H), 1,25-1,20 (м, 2H), 1,15-1,09 (м, 2H).

Соединение 24 было синтезировано из VII-24 в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения 1, белое твердое вещество, выход 61%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО  $d_6$ )  $\delta$  7,89 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,81-7,68 (м, 2H), 7,59 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,52 (т,  $J=8,9$  Гц, 1H), 6,85 (дд,  $J=10,2, 7,5$  Гц, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,48-3,39 (м, 3H), 3,11-3,00 (м, 2H), 2,38-2,27 (м, 1H), 1,75-1,65 (м, 2H), 1,39-1,27 (м, 2H), 1,17-1,05 (м, 4H). МС (ESI,  $m/z$ ): 545  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 25.



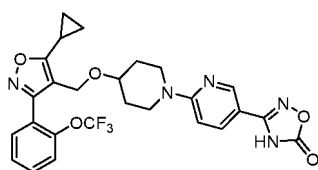
Синтетический путь примера 25 был следующим.



Промежуточное соединение VII-25 было синтезировано из V-8 и IX-17 в качестве исходных веществ в соответствии с методом синтеза соединения VII-10, белое твердое вещество, выход 59%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,79-7,76 (м, 1H), 7,64-7,54 (м, 2H), 7,47-7,43 (м, 1H), 6,30 (д,  $J=11,7$  Гц, 2H), 4,27 (с, 2H), 3,54-3,46 (м, 1H), 3,40-3,30 (м, 2H), 3,18-3,06 (м, 2H), 2,16-2,05 (м, 1H), 1,82-1,70 (м, 2H), 1,57-1,49 (м, 2H), 1,23-1,18 (м, 2H), 1,14-1,07 (м, 2H).

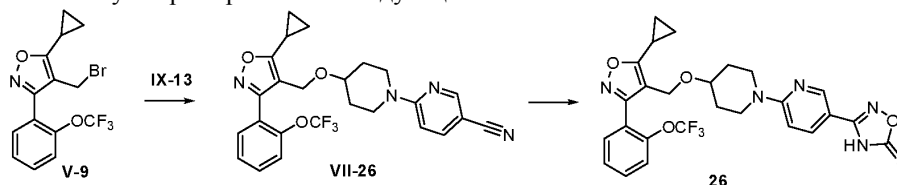
Соединение 25 было синтезировано из VII-25 в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения 1, белое твердое вещество, выход 64%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO } d_6$ )  $\delta$  7,89 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,80-7,68 (м, 2H), 7,60 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 6,77 (д,  $J=13,3$  Гц, 2H), 4,29 (с, 2H), 3,50-3,38 (м, 3H), 3,18-3,03 (м, 2H), 2,37-2,25 (м, 1H), 1,78-1,64 (м, 2H), 1,43-1,27 (м, 2H), 1,20-1,03 (м, 4H). МС (ESI,  $m/z$ ): 563  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 26.



21

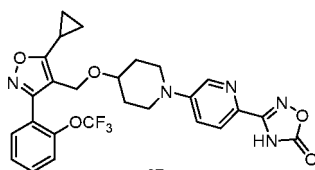
Синтетический путь примера 26 был следующим.



Промежуточное соединение VII-26 было синтезировано из V-9 и IX-13 в качестве исходных веществ в соответствии со способом синтеза соединения VII-10, белое твердое вещество, выход 67%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,37 (с, 1H), 7,60-7,47 (м, 3H), 7,41-7,34 (м, 2H), 6,57 (д,  $J=9,1$  Гц, 1H), 4,41 (с, 2H), 3,85-3,73 (м, 2H), 3,60-3,50 (м, 1H), 3,43-3,32 (м, 2H), 2,19-2,09 (м, 1H), 1,81-1,73 (м, 2H), 1,57-1,47 (м, 2H), 1,25-1,20 (м, 2H), 1,14-1,07 (м, 2H).

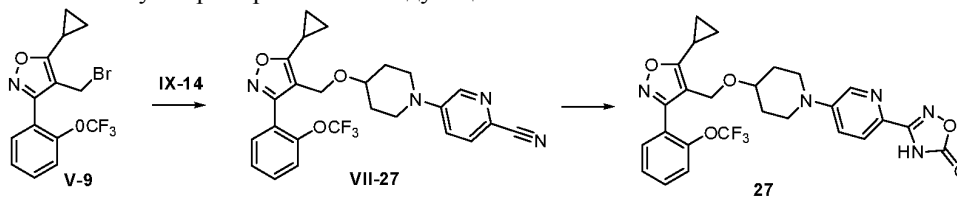
Соединение 26 было синтезировано из VII-26 в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения 1, белое твердое вещество, выход 68%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO } d_6$ )  $\delta$  8,46 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 7,80 (дд,  $J=9,1, 2,3$  Гц, 1H), 7,69-7,61 (м, 2H), 7,57-7,49 (м, 2H), 6,92 (д,  $J=9,2$  Гц, 1H), 4,38 (с, 2H), 3,88-3,75 (м, 2H), 3,57-3,47 (м, 1H), 3,32-3,21 (м, 2H), 2,37-2,27 (м, 1H), 1,77-1,67 (м, 2H), 1,38-1,27 (м, 2H), 1,16-1,05 (м, 4H). МС (ESI,  $m/z$ ): 544  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 27.



27

Синтетический путь примера 27 был следующим.

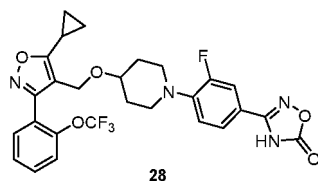


Промежуточное соединение VII-27 было синтезировано из V-9 и IX-14 в качестве исходных веществ в соответствии со способом синтеза соединения VII-10, белое твердое вещество, выход 74%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,23 (с, 1H), 7,58-7,43 (м, 3H), 7,37 (д,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,03 (дд,  $J=8,8, 2,7$  Гц, 1H), 4,40 (с, 2H), 3,57-3,50 (м, 1H), 3,48-3,38 (м, 2H), 3,19-3,09 (м, 2H), 2,17-2,08 (м, 1H), 1,87-1,75 (м, 2H), 1,65-1,54 (м, 2H), 1,24-1,18 (м, 2H), 1,13-1,07 (м, 2H).

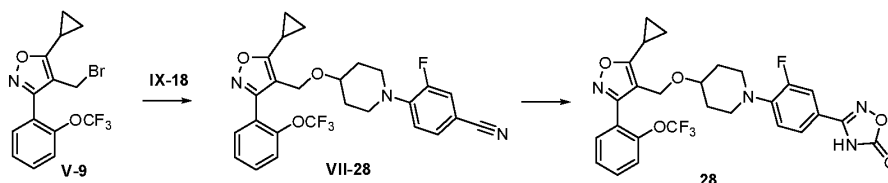
Соединение 27 было синтезировано из VII-27 в качестве исходного вещества в соответствии с ме-

тодом синтеза соединения 1, белое твердое вещество, выход 61%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO d}_6$ )  $\delta$  8,34 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,71 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 7,67-7,58 (м, 2H), 7,52-7,46 (м, 2H), 7,33 (дд,  $J=8,9, 2,1$  Гц, 1H), 4,38 (с, 2H), 3,56-3,42 (м, 3H), 3,07 (т,  $J=9,3$  Гц, 2H), 2,34-2,23 (м, 1H), 1,83-1,72 (м, 2H), 1,49-1,37 (м, 2H), 1,14-1,03 (м, 4H). МС (ESI,  $m/z$ ): 544  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 28.



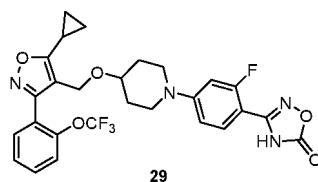
Синтетический путь примера 28 был следующим.



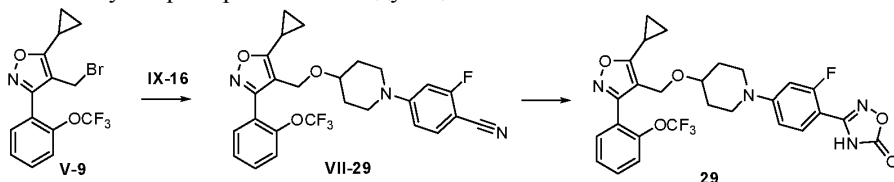
Промежуточное соединение VII-28 было синтезировано из V-9 и IX-18 в качестве исходных веществ в соответствии со способом синтеза соединения VII-10, белое твердое вещество, выход 67%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,60-7,56 (м, 1H), 7,55-7,49 (м, 1H), 7,41-7,37 (м, 2H), 7,33 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,25 (д,  $J=12,7$  Гц, 1H), 6,87 (т,  $J=8,6$  Гц, 1H), 4,41 (с, 2H), 3,51-3,42 (м, 1H), 3,34-3,23 (м, 2H), 2,97-2,88 (м, 2H), 2,20-2,11 (м, 1H), 1,91-1,82 (м, 2H), 1,70-1,59 (м, 2H), 1,25-1,22 (м, 2H), 1,15-1,08 (м, 2H).

Соединение 28 было синтезировано из VII-28 в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения 1, белое твердое вещество, выход 72%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO d}_6$ )  $\delta$  7,69-7,62 (м, 2H), 7,57-7,46 (м, 4H), 7,10 (т,  $J=8,7$  Гц, 1H), 4,37 (с, 2H), 3,48-3,40 (м, 1H), 3,24-3,11 (м, 2H), 2,85 (т,  $J=9,2$  Гц, 2H), 2,40-2,25 (м, 1H), 1,87-1,75 (м, 2H), 1,56-1,40 (м, 2H), 1,16-1,04 (м, 4H). МС (ESI,  $m/z$ ): 561  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 29.



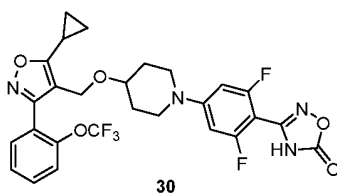
Синтетический путь примера 29 был следующим.



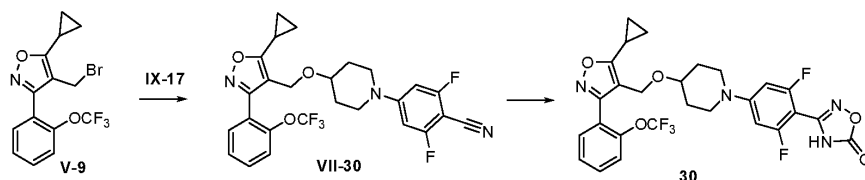
Промежуточное соединение VII-29 было синтезировано из V-9 и IX-16 в качестве исходных веществ в соответствии со способом синтеза соединения VII-10, белое твердое вещество, выход 72%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,57-7,47 (м, 2H), 7,41-7,30 (м, 3H), 6,57 (дд,  $J=8,9, 2,4$  Гц, 1H), 6,48 (дд,  $J=13,3, 2,4$  Гц, 1H), 4,40 (с, 2H), 3,57-3,49 (м, 1H), 3,46-3,37 (м, 2H), 3,15-3,05 (м, 2H), 2,17-2,09 (м, 1H), 1,84-1,74 (м, 2H), 1,60-1,50 (м, 2H), 1,23-1,18 (м, 2H), 1,13-1,06 (м, 2H).

Соединение 29 было синтезировано из VII-29 в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения 1, белое твердое вещество, выход 60%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO d}_6$ )  $\delta$  7,69-7,61 (м, 2H), 7,58-7,48 (м, 3H), 6,91-6,80 (м, 2H), 4,38 (с, 2H), 3,55-3,43 (м, 3H), 3,14-2,99 (м, 2H), 2,37-2,27 (м, 1H), 1,79-1,66 (м, 2H), 1,43-1,30 (м, 2H), 1,18-1,03 (м, 4H). МС (ESI,  $m/z$ ): 561  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 30.



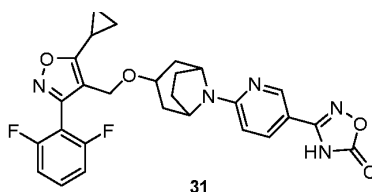
Синтетический путь примера 30 был следующим.



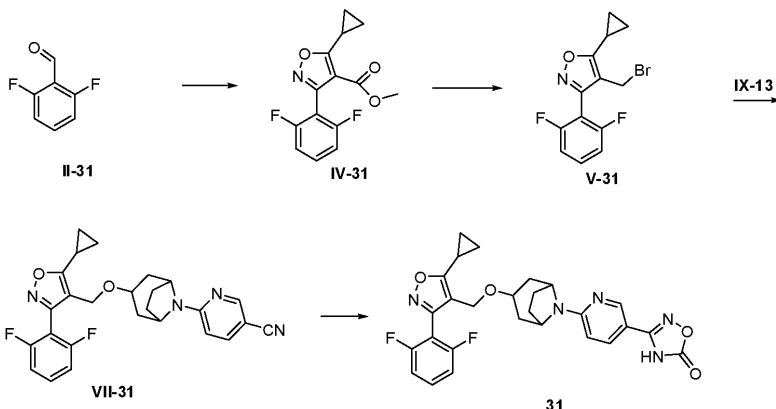
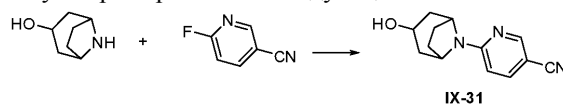
Промежуточное соединение VII-30 было синтезировано из V-9 и IX-17 в качестве исходных веществ в соответствии со способом синтеза соединения VII-10, белое твердое вещество, выход 62%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,57-7,49 (м, 2H), 7,42-7,35 (м, 2H), 6,31 (д,  $J=11,6$  Гц, 2H), 4,41 (с, 2H), 3,59-3,51 (м, 1H), 3,42-3,34 (м, 2H), 3,19-3,08 (м, 2H), 2,17-2,09 (м, 1H), 1,82-1,73 (м, 2H), 1,61-1,51 (м, 2H), 1,24-1,20 (м, 2H), 1,14-1,08 (м, 2H).

Соединение 30 было синтезировано из VII-30 в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения 1, белое твердое вещество, выход 64%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO d}_6$ )  $\delta$  7,69-7,62 (м, 2H), 7,57-7,49 (м, 2H), 6,79 (д,  $J=13,3$  Гц, 2H), 4,38 (с, 2H), 3,57-3,45 (м, 3H), 3,17-3,06 (м, 2H), 2,40-2,25 (м, 1H), 1,82-1,66 (м, 2H), 1,44-1,28 (м, 2H), 1,19-1,02 (м, 4H). МС (ESI,  $m/z$ ): 579  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 31.



Синтетический путь примера 31 был следующим.



Промежуточное соединение IX-31 было синтезировано из нортропина в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения IX-10, белое твердое вещество, выход 94%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,41 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 7,58 (дд,  $J=9,0, 2,3$  Гц, 1H), 6,49 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 4,91-4,26 (м, 2H), 4,12 (т,  $J=4,7$  Гц, 1H), 2,39 (д,  $J=7,3$  Гц, 2H), 2,18-2,04 (м, 4H), 1,81 (д,  $J=14,3$  Гц, 2H).

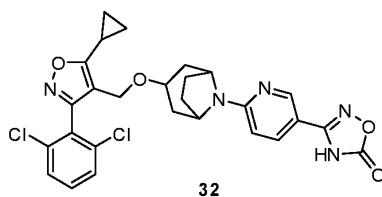
Соединение V-31 было синтезировано из соединения II-31 в качестве исходного вещества в соответствии со способом синтеза соединения 10; где

IV-31, белое твердое вещество, выход 64%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43-7,34 (м, 1H), 7,00-6,91 (м, 2H), 3,69 (с, 3H), 2,92-2,83 (м, 1H), 1,36-1,31 (м, 2H), 1,25-1,20 (м, 2H);

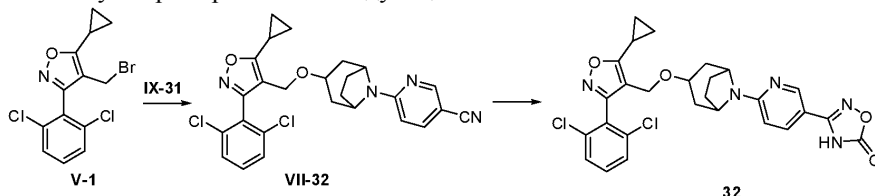
V-31, бесцветная жидкость, выход 82%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,54-7,44 (м, 1H), 7,11-7,04 (м, 2H), 4,33 (с, 2H), 2,20-2,08 (м, 1H), 1,34-1,17 (м, 4H).

Промежуточное соединение VII-31 было синтезировано из V-31 и IX-13 в качестве исходных веществ в соответствии с методом синтеза соединения VII-10, белое твердое вещество, выход 55%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,36 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,53 (дд,  $J=9,0, 2,1$  Гц, 1H), 7,49-6,39 (м, 1H), 7,07-6,96 (м, 2H), 6,42 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 4,75-4,18 (м, 4H), 3,48 (т,  $J=4,5$  Гц, 1H), 2,16-2,08 (м, 1H), 1,99-1,92 (м, 2H), 1,90-1,81 (м, 4H), 1,69 (д,  $J=14,5$  Гц, 2H), 1,25-1,20 (м, 2H), 1,14-1,08 (м, 2H). Соединение 31 синтезировали из VII-31 в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения 1, белое твердое вещество, выход 76%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO d}_6$ )  $\delta$  8,46 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 7,78 (дд,  $J=9,0, 2,3$  Гц, 1H), 7,70-7,59 (м, 1H), 7,29 (т,  $J=8,0$  Гц, 2H), 6,76 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 4,41 (с, 2H), 4,31 (с, 2H), 3,45 (с, 1H), 2,39-2,26 (м, 1H), 1,86-1,68 (м, 6H), 1,59 (д,  $J=14,4$  Гц, 2H), 1,19-1,03 (м, 4H). МС (ESI,  $m/z$ ): 522  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 32.



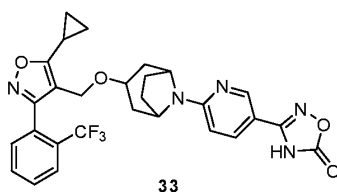
Синтетический путь примера 32 был следующим.



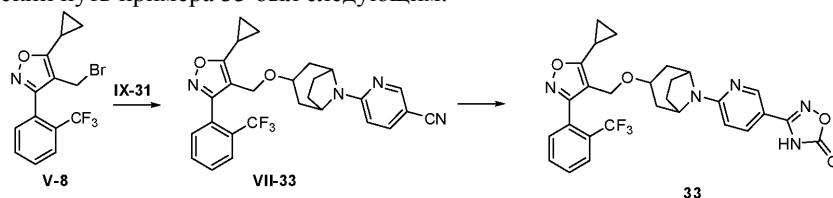
Промежуточное соединение VII-32 было синтезировано из V-1 и IX-31 в качестве исходных веществ в соответствии со способом синтеза соединения VII-10, белое твердое вещество, выход 69%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,34 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,51 (дд,  $J=9,0, 2,1$  Гц, 1H), 7,42-7,38 (м, 2H), 7,36-7,30 (м, 1H), 6,41 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 4,63-4,16 (м, 4H), 3,46 (т,  $J=4,3$  Гц, 1H), 2,15-2,07 (м, 1H), 1,97-1,91 (м, 2H), 1,88-1,78 (м, 4H), 1,70 (д,  $J=14,5$  Гц, 2H), 1,25-1,21 (м, 2H), 1,14-1,07 (м, 2H).

Соединение 32 было синтезировано из VII-32 в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения 1, белое твердое вещество, выход 68%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,45 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 7,78 (дд,  $J=9,0, 2,3$  Гц, 1H), 7,68-7,60 (м, 2H), 7,59-7,53 (м, 1H), 6,77 (д,  $J=9,1$  Гц, 1H), 4,41 (с, 2H), 4,26 (с, 2H), 3,43 (с, 1H), 2,38-2,28 (м, 1H), 1,86-1,54 (м, 8H), 1,18-1,05 (м, 4H). МС (ESI,  $m/z$ ): 554  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 33.



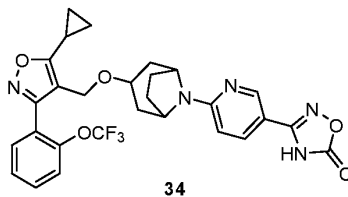
Синтетический путь примера 33 был следующим.



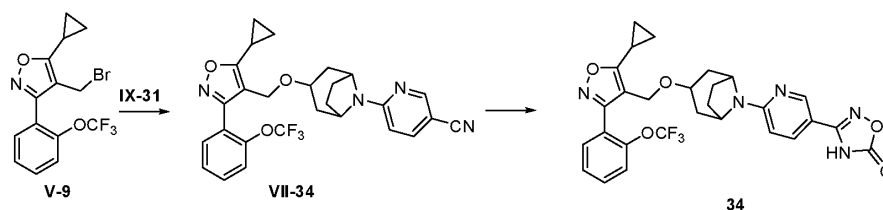
Промежуточное соединение VII-33 было синтезировано из V-8 и IX-31 в качестве исходных веществ в соответствии со способом синтеза соединения VII-10, белое твердое вещество, выход 73%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,32 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,76 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 7,63-7,53 (м, 2H), 7,49 (дд,  $J=9,0, 2,1$  Гц, 1H), 7,44-7,40 (м, 1H), 6,39 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 4,57-4,12 (м, 4H), 3,42 (т,  $J=4,3$  Гц, 1H), 2,13-2,04 (м, 1H), 1,98-1,91 (м, 2H), 1,88-1,78 (м, 4H), 1,69 (д,  $J=14,6$  Гц, 2H), 1,20-1,15 (м, 2H), 1,11-1,05 (м, 2H).

Соединение 33 было синтезировано из VII-33 в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения 1, белое твердое вещество, выход 51%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,45 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 7,92 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,84-7,72 (м, 3H), 7,60 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 6,79 (д,  $J=9,1$  Гц, 1H), 4,19 (с, 2H), 4,23 (с, 2H), 3,43 (с, 1H), 2,37-2,28 (м, 1H), 1,82-1,69 (м, 6H), 1,62 (д,  $J=14,4$  Гц, 2H), 1,17-1,05 (м, 4H). МС (ESI,  $m/z$ ): 554  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 34.



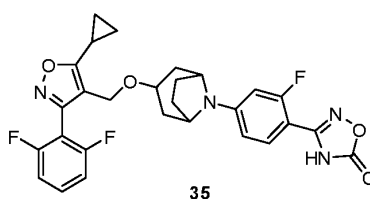
Синтетический путь примера 34 был следующим.



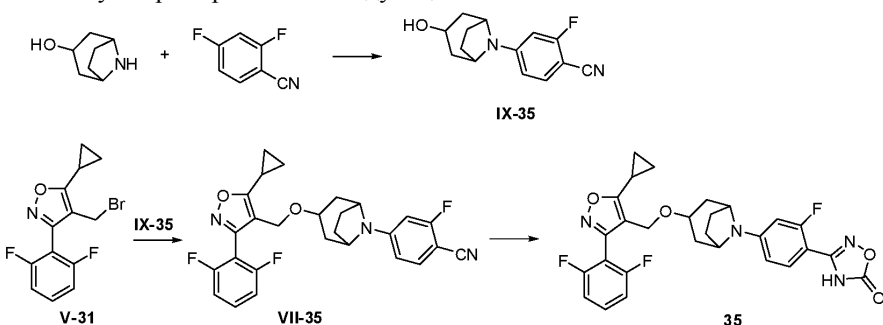
Промежуточное соединение VII-34 было синтезировано из V-9 и IX-31 в качестве исходных веществ в соответствии с методом синтеза соединения VII-10, белое твердое вещество, выход 76%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,35 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,58-7,47 (м, 3H), 7,40-7,35 (м, 2H), 6,44-6,38 (м, 1H), 4,57-4,23 (м, 4H), 3,48 (т,  $J=4,5$  Гц, 1H), 7,16-2,06 (м, 1H), 1,98-1,92 (м, 2H), 1,90-1,82 (м, 4H), 1,70 (д,  $J=14,5$  Гц, 2H), 1,22-1,18 (м, 2H), 1,13-1,07 (м, 2H).

Соединение 34 было синтезировано из VII-34 в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения 1, белое твердое вещество, выход 66%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,47 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 7,79 (дд,  $J=9,0, 2,3$  Гц, 1H), 7,69-7,59 (м, 2H), 7,56-7,49 (м, 2H), 6,75 (д,  $J=9,1$  Гц, 1H), 4,41 (с, 2H), 4,32 (с, 2H), 3,47 (с, 1H), 2,35-2,26 (м, 1H), 1,86-1,68 (м, 6H), 1,63 (д,  $J=14,4$  Гц, 2H), 1,15-1,02 (м, 4H). МС (ESI,  $m/z$ ): 570  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 35.



Синтетический путь примера 35 был следующим.

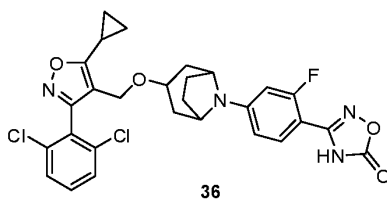


Промежуточное соединение IX-35 было синтезировано из нортропина в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения IX-10, белое твердое вещество, выход 64%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42-7,34 (м, 1H), 6,48 (дд,  $J=8,8, 2,3$  Гц, 1H), 6,41 (дд,  $J=12,8, 2,3$  Гц, 1H), 4,21 (с, 2H), 4,09 (т,  $J=4,4$  Гц, 1H), 2,44-2,36 (м, 2H), 2,18-2,05 (м, 4H), 1,74 (д,  $J=13,9$  Гц, 2H), 1,66-1,59 (м, 1H).

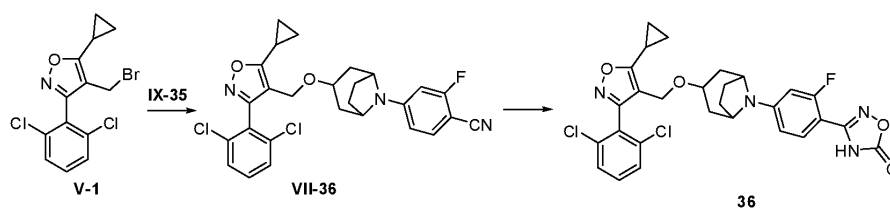
Промежуточное соединение VII-35 было синтезировано из V-31 и IX-35 в качестве исходных веществ в соответствии со способом синтеза соединения VII-10, белое твердое вещество, выход 79%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,49-7,41 (м, 1H), 7,37-7,30 (м, 1H), 7,07-7,00 (м, 2H), 6,44-7,31 (м, 2H), 4,31 (с, 2H), 4,06 (с, 2H), 3,46 (т,  $J=4,5$  Гц, 1H), 2,16-2,08 (м, 1H), 1,99-1,92 (м, 2H), 1,91-1,82 (м, 4H), 1,63 (д,  $J=14,5$  Гц, 2H), 1,25-1,20 (м, 2H), 1,15-1,09 (м, 2H).

Соединение 35 было синтезировано из VII-35 в качестве исходного вещества в соответствии со способом синтеза соединения 1. Белое твердое вещество, выход 66%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,70-7,59 (м, 1H), 7,50 (т,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,29 (т,  $J=8,0$  Гц, 2H), 6,76-6,64 (м, 2H), 4,31 (с, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,43 (с, 1H), 2,37-2,26 (м, 1H), 1,83-1,67 (м, 6H), 1,52 (д,  $J=14,5$  Гц, 2H), 1,16-1,04 (м, 4H). МС (ESI,  $m/z$ ): 539  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 36.



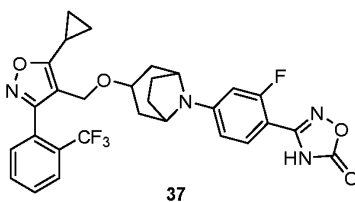
Синтетический путь примера 36 был следующим.



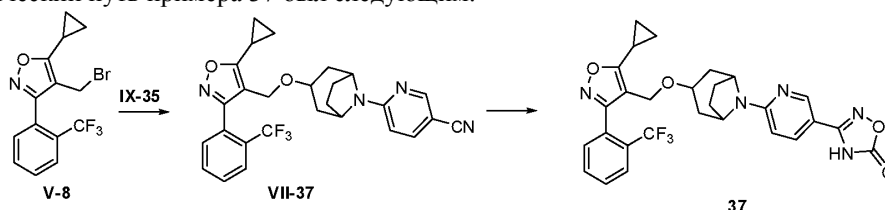
Промежуточное соединение VII-36 было синтезировано из V-1 и IX-35 в качестве исходных веществ в соответствии со способом синтеза соединения VII-10, белое твердое вещество, выход 73%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46-7,41 (м, 2H), 7,39-7,31 (м, 2H), 6,42 (дд,  $J=8,8, 2,1$  Гц, 1H), 6,35 (д,  $J=12,8$  Гц, 1H), 4,26 (с, 2H), 4,07 (с, 2H), 3,46 (т,  $J=4,4$  Гц, 1H), 2,17-2,08 (м, 1H), 2,01-1,95 (м, 2H), 1,91-1,82 (м, 4H), 1,66 (д,  $J=14,7$  Гц, 2H), 1,29-1,24 (м, 2H), 1,17-1,10 (м, 2H).

Соединение 36 было синтезировано из VII-36 в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения 1, белое твердое вещество, выход 65%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,65-7,59 (м, 2H), 7,58-7,47 (м, 2H), 6,69 (т,  $J=12,8$  Гц, 2H), 4,25 (с, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,41 (с, 1H), 2,38-2,27 (м, 1H), 1,8-1,68 (м, 6H), 1,54 (д,  $J=14,5$  Гц, 2H), 1,17-1,05 (м, 4H). МС (ESI,  $m/z$ ): 571  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 37.



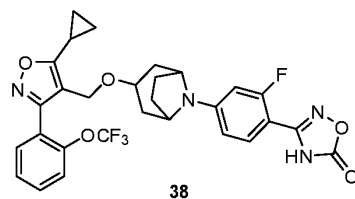
Синтетический путь примера 37 был следующим.



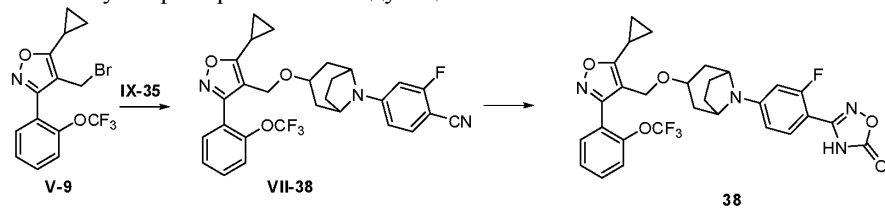
Промежуточное соединение VII-37 было синтезировано из V-8 и IX-35 в качестве исходных веществ в соответствии со способом синтеза соединения VII-10, белое твердое вещество, выход 74%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,84-7,79 (м, 1H), 7,67-7,58 (м, 2H), 7,48-7,42 (м, 1H), 7,39-7,32 (м, 1H), 6,45-6,31 (м, 2H), 4,20 (с, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,43 (с, 1H), 2,14-2,07 (м, 1H), 2,02-1,95 (м, 2H), 1,94-1,83 (м, 4H), 1,66 (д,  $J=14,7$  Гц, 2H), 1,29-1,23 (м, 2H), 1,16-1,09 (м, 2H).

Соединение 37 было синтезировано из VII-37 в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения 1, белое твердое вещество, выход 61%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,91 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,83-7,70 (м, 2H), 7,60 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,50 (т,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,75-6,64 (м, 2H), 4,26-4,13 (м, 4H), 3,40 (с, 1H), 2,38-2,24 (м, 1H), 1,83-1,69 (м, 6H), 1,55 (д,  $J=14,5$  Гц, 2H), 1,18-1,03 (м, 4H). МС (ESI,  $m/z$ ): 571  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 38.



Синтетический путь примера 38 был следующим.

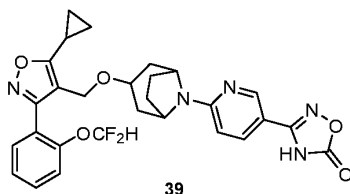


Промежуточное соединение VII-38 было синтезировано из V-9 и IX-35 в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения VII-10, белое твердое вещество, выход 74%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,58-7,50 (м, 2H), 7,43-7,37 (м, 2H), 7,34 (т,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6,42 (дд,  $J=8,8, 2,2$  Гц, 1H), 6,35 (дд,  $J=12,8, 2,2$  Гц, 1H), 4,34 (с, 2H), 4,06 (с, 2H), 3,47 (т,  $J=4,5$  Гц, 1H), 2,16-2,07 (м, 1H), 2,00-1,94 (м, 2H), 1,92-1,84 (м, 4H), 1,64 (д,  $J=14,5$  Гц, 2H), 1,26-1,20 (м, 2H), 1,15-1,09 (м, 2H).

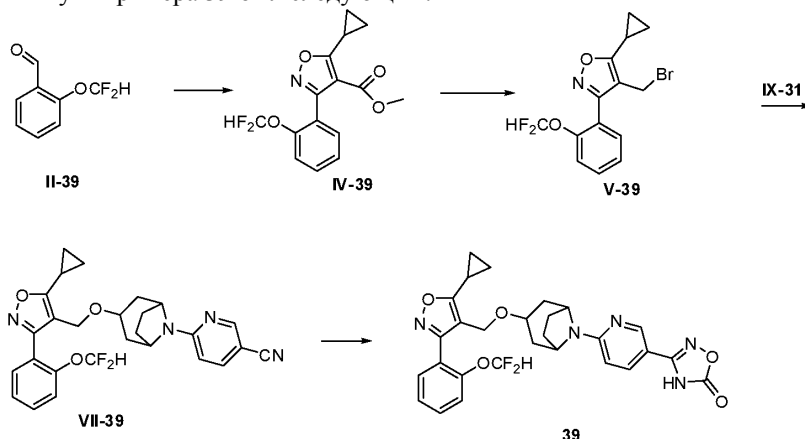


Соединение 38 было синтезировано из VII-38 в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения 1, белое твердое вещество, выход 67%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО  $d_6$ )  $\delta$  7,71-7,60 (м, 2H), 7,58-7,46 (м, 3H), 6,77-6,64 (м, 2H), 4,32 (с, 2H), 4,19 (с, 2H), 3,45 (с, 1H), 2,37-2,27 (м, 1H), 1,86-1,69 (м, 6H), 1,56 (д,  $J=14,5$  Гц, 2H), 1,17-1,04 (м, 4H). МС (ESI,  $m/z$ ): 587  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 39.



Синтетический путь примера 39 был следующим.



Соединение V-39 было синтезировано из соединения II-39 в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения 10; в котором

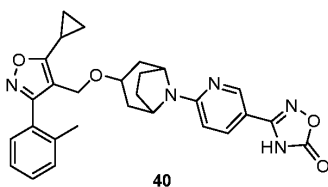
IV-39, белое твердое вещество, выход 54%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,52-7,44 (м, 2H), 7,32-7,26 (м, 1H), 7,21 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 6,46 (т,  $J=73,7$  Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 2,88-2,80 (м, 1H), 1,37-1,32 (м, 2H), 1,26-1,22 (м, 2H).

V-39, бесцветная жидкость, выход 72%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,60-7,51 (м, 2H), 7,41-7,32 (м, 2H), 6,51 (т,  $J=73,7$  Гц, 1H), 4,38 (с, 2H), 2,18-2,10 (м, 1H), 1,32-1,17 (м, 4H).

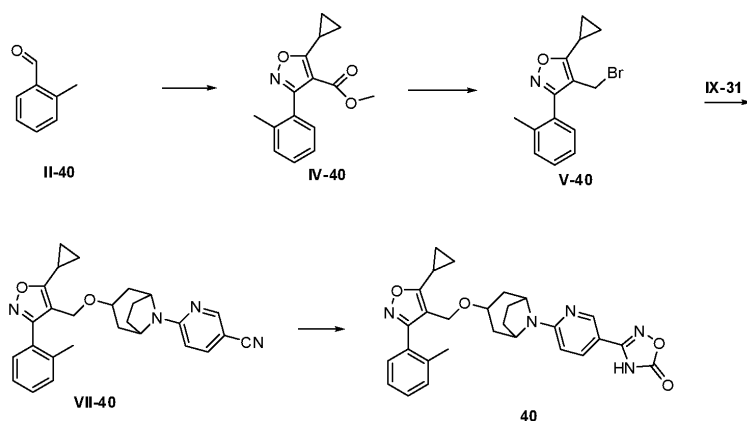
Промежуточное соединение VII-39 было синтезировано из V-39 и IX-31 в качестве исходных веществ в соответствии с методом синтеза соединения VII-10, белое твердое вещество, выход 61%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,37 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 7,57-7,45 (м, 3H), 7,35-7,24 (м, 2H), 6,47 (т,  $J=74,1$  Гц, 1H), 6,42 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 4,34 (с, 4H), 3,49 (т,  $J=4,5$  Гц, 1H), 2,16-2,08 (м, 1H), 2,00-1,94 (м, 2H), 1,90-1,82 (м, 4H), 1,72 (д,  $J=14,4$  Гц, 2H), 1,23-1,20 (м, 2H), 1,14-1,07 (м, 2H).

Соединение 39 было синтезировано из VII-39 в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения 1, белое твердое вещество, выход 78%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО  $d_6$ )  $\delta$  8,46 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 7,79 (дд,  $J=9,0$ , 2,3 Гц, 1H), 7,64-7,55 (м, 1H), 7,54-7,49 (м, 1H), 7,40-7,33 (м, 2H), 7,23 (д,  $J=73,6$  Гц, 1H), 6,77 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 4,55-4,23 (м, 4H), 3,46 (с, 1H), 2,36-2,27 (м, 1H), 1,86-1,69 (м, 6H), 1,62 (д,  $J=14,4$  Гц, 2H), 1,15-1,05 (м, 4H). МС (ESI,  $m/z$ ): 552  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 40.



Синтетический путь примера 40 был следующим.



Соединение V-40 было синтезировано из соединения II-40 в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения 10; в котором

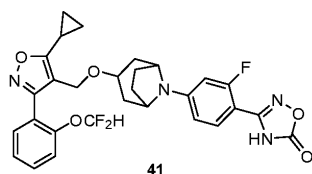
IV-40, белое твердое вещество, выход 54%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42-7,31 (м, 2H), 7,30-7,24 (м, 2H), 3,69 (с, 3H), 2,95-2,87 (м, 1H), 2,23 (с, 3H), 1,42-1,36 (м, 2H), 1,30-1,23 (м, 2H).

V-40, бесцветная жидкость, выход 72%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42-7,29 (м, 4H), 4,27 (с, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,19-2,10 (м, 1H), 1,32-1,27 (м, 2H), 1,23-1,16 (м, 2H).

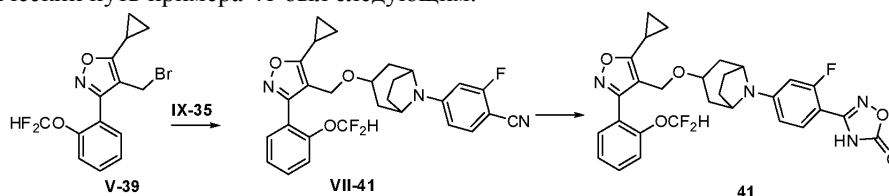
Промежуточное соединение VII-40 было синтезировано из V-40 и IX-31 в качестве исходных веществ в соответствии с методом синтеза соединения VII-10, белое твердое вещество, выход 61%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,37 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 7,54 (дд,  $J=8,8, 2,3$  Гц, 1H), 7,37-7,22 (м, 4H), 6,43 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 4,76-4,30 (м, 2H), 4,20 (с, 2H), 3,49 (т,  $J=4,4$  Гц, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,16-2,10 (м, 1H), 2,07-2,02 (м, 2H), 1,93-1,83 (м, 4H), 1,77 (д,  $J=14,3$  Гц, 2H), 1,26-1,21 (м, 2H), 1,15-1,08 (м, 2H).

Соединение 40 было синтезировано из VII-40 в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения 1, белое твердое вещество, выход 78%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO } d_6$ )  $\delta$  8,47 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 7,79 (дд,  $J=9,0, 2,3$  Гц, 1H), 7,39-7,24 (м, 4H), 6,75 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,19 (с, 2H), 3,45 (с, 1H), 2,33-2,24 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,92-1,64 (м, 8H), 1,13-1,04 (м, 4H). МС (ESI,  $m/z$ ): 500 $[M+H]^+$ .

Пример 41.



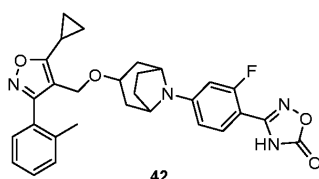
Синтетический путь примера 41 был следующим.



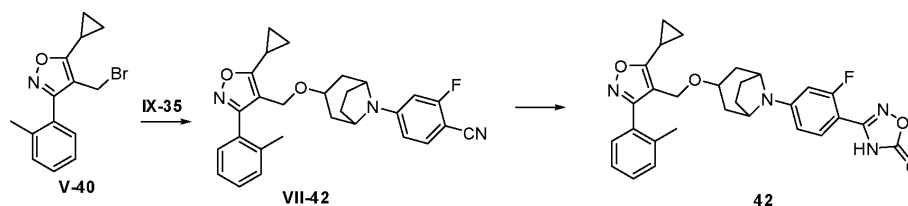
Промежуточное соединение VII-41 было синтезировано из V-41 и IX-35 в качестве исходных веществ в соответствии с методом синтеза соединения VII-10, белое твердое вещество, выход 64%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,55-7,48 (м, 2H), 7,38-7,29 (м, 3H), 6,47 (т,  $J=74,1$  Гц, 1H), 6,45-6,40 (м, 1H), 6,38-6,32 (м, 1H), 4,34 (с, 2H), 4,10-4,03 (м, 2H), 3,52-3,44 (м, 1H), 2,16-2,09 (м, 1H), 2,00-1,95 (м, 2H), 1,92-1,85 (м, 4H), 1,65 (д,  $J=15,2$  Гц, 2H), 1,25-1,22 (м, 2H), 1,15-1,09 (м, 2H).

Соединение 39 было синтезировано из VII-39 в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения 1, белое твердое вещество, выход 71%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO } d_6$ )  $\delta$  7,60 (тд,  $J=8,3, 1,7$  Гц, 1H), 7,54-7,46 (м, 2H), 7,40-7,34 (м, 2H), 7,23 (т,  $J=73,6$  Гц, 1H), 6,78-6,62 (м, 2H), 4,32 (с, 2H), 4,18 (с, 2H), 3,43 (с, 1H), 2,37-2,27 (м, 1H), 1,86-1,69 (м, 6H), 1,55 (д,  $J=14,5$  Гц, 2H), 1,17-1,02 (м, 4H). МС (ESI,  $m/z$ ): 569 $[M+H]^+$ .

Пример 42.



Синтетический путь примера 42 был следующим.



Промежуточное соединение VII-42 было синтезировано из V-40 и IX-35 в качестве исходных веществ в соответствии с методом синтеза соединения VII-10, белое твердое вещество, выход 49%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,28-7,23 (м, 2H), 7,33-7,29 (м, 2H), 7,28-7,23 (м, 1H), 6,46-6,41 (м, 1H), 6,39-6,34 (м, 1H), 4,21 (с, 2H), 4,13-4,06 (м, 2H), 3,50-3,43 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,97-1,86 (м, 4H), 1,75-1,67 (м, 2H), 1,29-1,23 (м, 2H), 1,16-1,09 (м, 2H).

Соединение 40 было синтезировано из VII-40 в качестве исходного вещества в соответствии с методом синтеза соединения 1, белое твердое вещество, выход 61%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,66 (т,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,37-7,22 (м, 4H), 6,52 (дд,  $J=9,0, 1,9$  Гц, 1H), 6,39 (дд,  $J=14,9, 1,9$  Гц, 1H), 4,20 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,49-3,43 (м, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,17-2,01 (м, 3H), 1,92 (дд,  $J=9,6, 3,4$  Гц, 4H), 1,69 (д,  $J=14,5$  Гц, 2H), 1,28-1,20 (м, 2H), 1,17-1,08 (м, 2H). МС (ESI, m/z): 517[M+H]<sup>+</sup>.

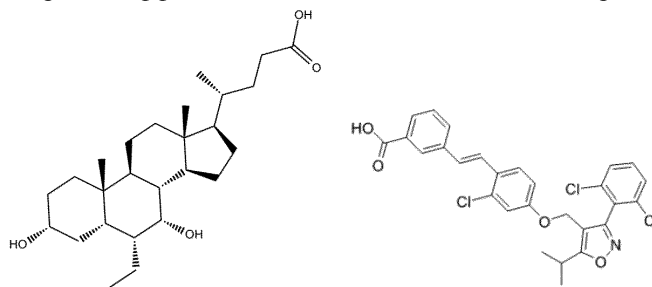
Примеры фармакологических исследований.

Способ определения активности FXR на молекулярном уровне.

Активность FXR определяли с использованием рекомбинантного слитого белка GST-FXR с помощью детектирующего реагента Perkin Elmer's AlphaScreen. Реакцию в этом способе проводили в 384-луночной планшете, а общий реакционный объем составлял 15 мкл. Смесь белка, агониста, корегулирующего фактора, акцепторных гранул AlphaScreen® и донорных гранул AlphaScreen® реагировала в буфере, содержащем 50 мМ трис-НСl (рН 7,4), 50 мМ NaCl, 0,1% БСА и 1 мМ ДТТ. Активность FXR отражалась интенсивностью сигнала флуоресценции на длине волны 570 нм, обнаруживаемой детектором флуоресценции Envision. Значение EC50 рассчитывали с помощью программного обеспечения Graphpad Prism 5.

Способ определения активности FXR на клеточном уровне.

Плазмиду для экспрессии FXR и репортерную плазмиду люциферазы FXRE в соотношении 1:9 ко-трансфицировали в клетки 293Т, а затем трансфицированные клетки высевали на 96-луночный плоскодонный планшет (ViewPlate-96, белый 96-луночный микропланшет с прозрачным дном, PerkinElmer) при  $5 \times 10^5$ /лунку. Клетки культивировали в течение 24 ч для обеспечения экспрессии плазмиды. Затем добавляли исследуемый агонист рецептора FXR и оставляли для взаимодействия в течение 18 ч. Интенсивность флуоресценции определяли с использованием набора люциферазы (система анализа устойчивой люциферазы Glo), чтобы отразить эффективность активации соединения на рецепторе FXR.



OCA

GW4064

В предварительном скрининге исследуемое соединение и два положительных соединения OCA, GW4064 воздействовали на клетки в концентрации 10 мкМ, и были определены относительные активности исследуемого соединения по отношению к двум положительным соединениям соответственно (относительная активность = (интенсивность сигнала тестируемого соединения - контрольная проба)/(интенсивность сигнала положительного соединения - контрольная проба)  $\times 100\%$ ). Соединение, относительная активность которого на 50% больше чем у положительного соединения, проходит повторный скрининг. Был выбран соответствующий интервал концентраций и рассчитан дозозависимый эффект, то есть значение EC50.

Таблица 1  
Результаты теста активности

Исследуемый образец	Активность FXR на молекулярном уровне	Активность FXR на клеточном уровне	
	EC <sub>50</sub> (мкМ)	Активность по отношению к ОСА (%) 10 мкМ	EC <sub>50</sub> (мкМ)
ОСА	0,374	100	1,16
GW4064	0,98	106	0,024
Пример 1 (LXF-32)	0,446	109	0,11
Пример 2 (LXF-73)	0,072	174	0,001
Пример 3 (LXF-114)	1,81	82	0,014
Пример 4 (LXF-111)	0,015	97	0,0006
Пример 5 (LXF-115)	4,70	83	0,844
Пример 6 (LXF-112)	3,92	99	0,032
Пример 7 (LXF-113)	0,0067	88	0,006
Пример 8 (Соединение 8)	0,104	88	0,005
Пример 9 (LXF-117)	0,055	90	0,004
Пример 10 (LXF-128)	1,04	202	0,0002
Пример 11 (LXF-129)	0,439	164	0,0007
Пример 12 (LXF-130)	2,882	63	0,035
Пример 13 (LXF-131)	0,178	111	0,0007
Пример 14 (LXF-132)	0,598	74	0,005
Пример 15 (LXF-133)	2,653	159	0,003
Пример 16 (LXF-134)	0,195	168	0,0002
Пример 17 (LXF-135)	0,257	161	0,0003
Пример 18 (LXF-143)	0,614	150	0,002
Пример 19 (LXF-136)	3,138	132	0,285

Пример 20 (LXF-138)	5,471	146	0,005
Пример 21	0,0967	117	0,00132
Пример 22	0,386	108	0,00199
Пример 23	0,392	109	0,00222
Пример 24	0,0590	105	0,000196
Пример 25	0,0847	103	0,00012
Пример 26	0,0700	103	0,000254
Пример 27	0,0209	106	0,000357
Пример 28	0,380	107	0,000617
Пример 29	0,108	120	0,000938
Пример 30	0,0890	120	0,000255
Пример 31	0,0113	116	0,000608
Пример 32	0,00433	103	0,0000783
Пример 33	0,0188	141	0,000387
Пример 34	0,0197	122	0,000388
Пример 35	0,0185	117	0,000318
Пример 36	0,00422	102	0,0000317
Пример 37	0,0506	102	0,000284
Пример 38	0,0513	102	0,000304
Пример 39	0,0250	108	0,00149
Пример 40	0,0944	105	0,00211
Пример 41	0,0285	108	0,000718
Пример 42	0,0804	106	0,000960

**Заключение.** Результаты исследований показывают, что соединения по настоящему изобретению обладают хорошей агонистической способностью к FXR на молекулярном и клеточном уровнях, а активность некоторых соединений значительно выше, чем активности двух положительных контролей.

Тест фармакологической активности фиброза печени *in vivo*.

1). Фармакодинамическая оценка соединения 1 (LXF-32) на модельных крысах с ТАА-индуцированным фиброзом печени.

В этом эксперименте использовали модельных крыс с ТАА-индуцированным фиброзом печени для исследования влияния длительного перорального введения соединения 1 на фиброз печени у модельных крыс.

**Экспериментальный метод.** Самцам крыс SD внутрибрюшинно вводили тиоацетамид (ТАА, растворенный в физиологическом растворе) с дозой 150 мг/кг три раза в неделю для индукции модели фиброза печени. Через четыре недели после создания модели брали кровь из ретрокулярного венозного сплетения крыс для определения показателей сывороточной ЩФ. В соответствии с такими показателями, как ЩФ и масса тела, крысы были случайным образом разделены на 3 группы по 8 крыс в каждой, которые составляли соответственно модельную контрольную группу (носитель), группу соединения 1 (20 мг/кг), группу положительного соединения ОСА (20 мг/кг) и др., вводимые перорально через желудочный зонд один раз в день. В течение периода введения контролировали потребление пищи и массу тела животного. Через 2 недели введения у крыс брали кровь из ретрокулярного венозного сплетения для определения показателей сывороточной ЩФ. После 4 недель введения кровь брали из ретрокулярного венозного сплетения, крыс дислоцировали и умерщвляли. Печень извлекали и взвешивали. Часть печени фиксировали 4% параформальдегидом, а часть печени замораживали при -80°C. В течение всего эксперимента еще 8 крысам в той же клетке внутрибрюшинно вводили тот же объем физиологического раствора, что и системной нормальной контрольной группе (WT). В этом эксперименте были обнаружены такие показатели, как уровень показателя функции печени ЩФ в сыворотке крови, уровень экспрессии генов  $\alpha$ -SMA и Coll $\alpha$ 1 (гены, связанные с фиброзом) в печени, содержание гидроксипролина (характерная аминокислота коллагена) в печени и патологические изменения печени (краситель Sirius Scarlet) и т.д., тем самым от-

ражая, оказывает ли соединение эффект ослабления фиброза печени.

Результаты исследования показали, что соединение 1 по настоящему изобретению значительно снижает уровень ЩФ в сыворотке крови, снижает содержание гидроксипролина в ткани печени и значительно снижает экспрессию  $\alpha$ -SMA и Coll $\alpha$ 1 мРНК в ткани печени через 4 недели введения (фиг. 1). При количественном анализе патологических срезов печени, окрашенных Sirius Scarlet, соединение 1 снижало содержание коллагена в печени, так как наблюдались большие различия внутри модельной группы и не было статистической разницы (фиг. 2).

Таким образом, длительное введение соединения 1 (LXF-32) по настоящему изобретению может значительно улучшить функцию печени крыс с ТАА-индуцированным фиброзом печени, подавить экспрессию  $\alpha$ -SMA и Coll $\alpha$ 1 мРНК, уменьшить отложение коллагена в печени и оказывает определенное смягчающее действие на фиброз печени.

2). Фармакодинамическая оценка соединения 8 (LXF-116) на модельных мышях с CCL4-индуцированным фиброзом печени.

В этом эксперименте мышей с CCL4-индуцированным фиброзом печени использовали для исследования влияния длительного перорального введения соединения 8 на фиброз печени у модельных мышей.

Экспериментальный метод. Самцам мышей C57BL/6j внутрибрюшинно вводили 2 мл/кг 10% CC14 (растворенного в оливковом масле) три раза в неделю для индукции модели фиброза печени. Через две недели после создания модели брали кровь из ретрокулярного венозного сплетения мышей для определения показателей ALT, AST, TBA и LDH в сыворотке. По показателям ALT, AST, TBA, LDH, массе тела и другим показателям мышей случайным образом разделили на 5 групп. В каждой группе по 10 животных, а именно: модельная контрольная группа (носитель), группа с низкой дозой соединения 8 (6 мг/кг), группа с высокой дозой соединения 8 (20 мг/кг), группа с низкой дозой положительного соединения OCA (6 мг/кг), группа с высокой дозой OCA (20 мг/кг) и т.д., вводимая перорально через желудочный зонд, один раз в день. В течение периода введения контролировали потребление корма и массу тела животных. После 3 недель введения у мышей брали кровь из ретрокулярного венозного сплетения для определения показателей ALT, AST, TBA и LDH в сыворотке. После 6 недель введения брали кровь из ретрокулярного венозного сплетения, мышей дислоцировали и умерщвляли. Печень извлекали и взвешивали. Часть печени фиксировали 4% параформальдегидом, а часть печени замораживали при -80°C. В течение всего эксперимента еще 10 мышам в той же клетке внутрибрюшинно вводили тот же объем оливкового масла, что и системной нормальной контрольной группе (WT).

В этом эксперименте были обнаружены такие показатели, как уровни показателей функции печени ALT, AST, TBA, LDH в сыворотке крови, уровни экспрессии генов  $\alpha$ -SMA и Coll $\alpha$ 1 в печени, а также патологические изменения печени (краситель Sirius Scarlet) и т.д., тем самым отражая, оказывает ли соединение эффект ослабления фиброза печени.

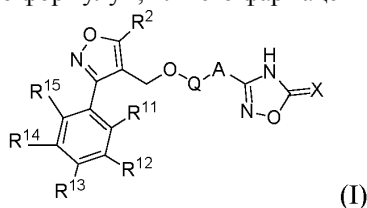
Результаты исследования показали, что группа с высокими дозами соединения 8 и группа с низкими дозами соединения 8 по настоящему изобретению значительно снижала уровни ALT, AST и TBA в сыворотке после 6 недель введения и оказывала незначительное влияние на LDH; группа с высокой дозой положительного соединения OCA значительно снижала уровни ALT, AST и TBA в сыворотке, а группа с низкой дозой оказывала только понижающий эффект на TBA; группа с низкой дозой соединения 8 имела немного лучший эффект, чем группа с низкой дозой OCA (фиг. 3). Группа, получавшая высокие дозы соединения 8, значительно подавляла экспрессию  $\alpha$ -SMA в печени и подавляла экспрессию Coll $\alpha$ 1 в печени (фиг. 4); при количественном анализе патологических срезов печени, окрашенных Sirius scarlet, как группа с высокой дозой соединения 8, так и группа с низкой дозой соединения 8 значительно снижали содержание коллагена в печени, а влияние в группе с низкой дозой соединения 8 было немного лучше, чем у группы, получавшей низкие дозы OCA (фиг. 5).

Таким образом, длительное введение соединения 8 (LXF-116) по настоящему изобретению может значительно улучшить функцию печени мышей с CC14-индуцированным фиброзом печени, подавить экспрессию  $\alpha$ -SMA и Coll $\alpha$ 1 мРНК, уменьшить отложение коллагена в печени и оказывать определенное смягчающее действие на фиброз печени.

Все документы, упомянутые в настоящем изобретении, цитируются как ссылки в этой заявке, так же как каждый документ отдельно цитируется как ссылка. Кроме того, следует понимать, что после прочтения вышеизложенного содержания настоящего изобретения специалисты в данной области могут внести различные изменения или модификации в настоящее изобретение, и эти эквивалентные формы также попадают в объем, определенный прилагаемой формулой изобретения по настоящей заявке.

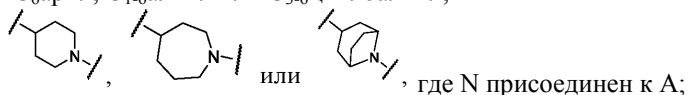
## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее общую формулу I, или его фармацевтически приемлемая соль

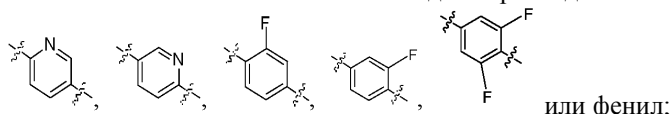


где каждый из  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  и  $R^{15}$  независимо представляет собой водород, галоген, галогенированный  $C_{1-6}$ алкил, галогенированный  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ алкокси;  
 $R^2$  представляет собой  $C_6$ арил,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{3-6}$ циклоалкил;

Q представляет собой



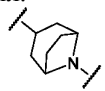
A представляет собой



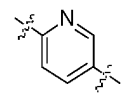
X представляет собой O.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что каждый из  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  и  $R^{15}$  независимо представляет собой водород, фтор, хлор, бром, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трифторметил или трифторметокси.

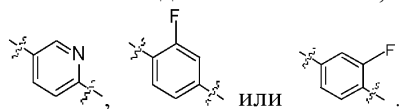
3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что  $R^2$  представляет собой фенил, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, циклопропил, циклобутил или циклопентил.



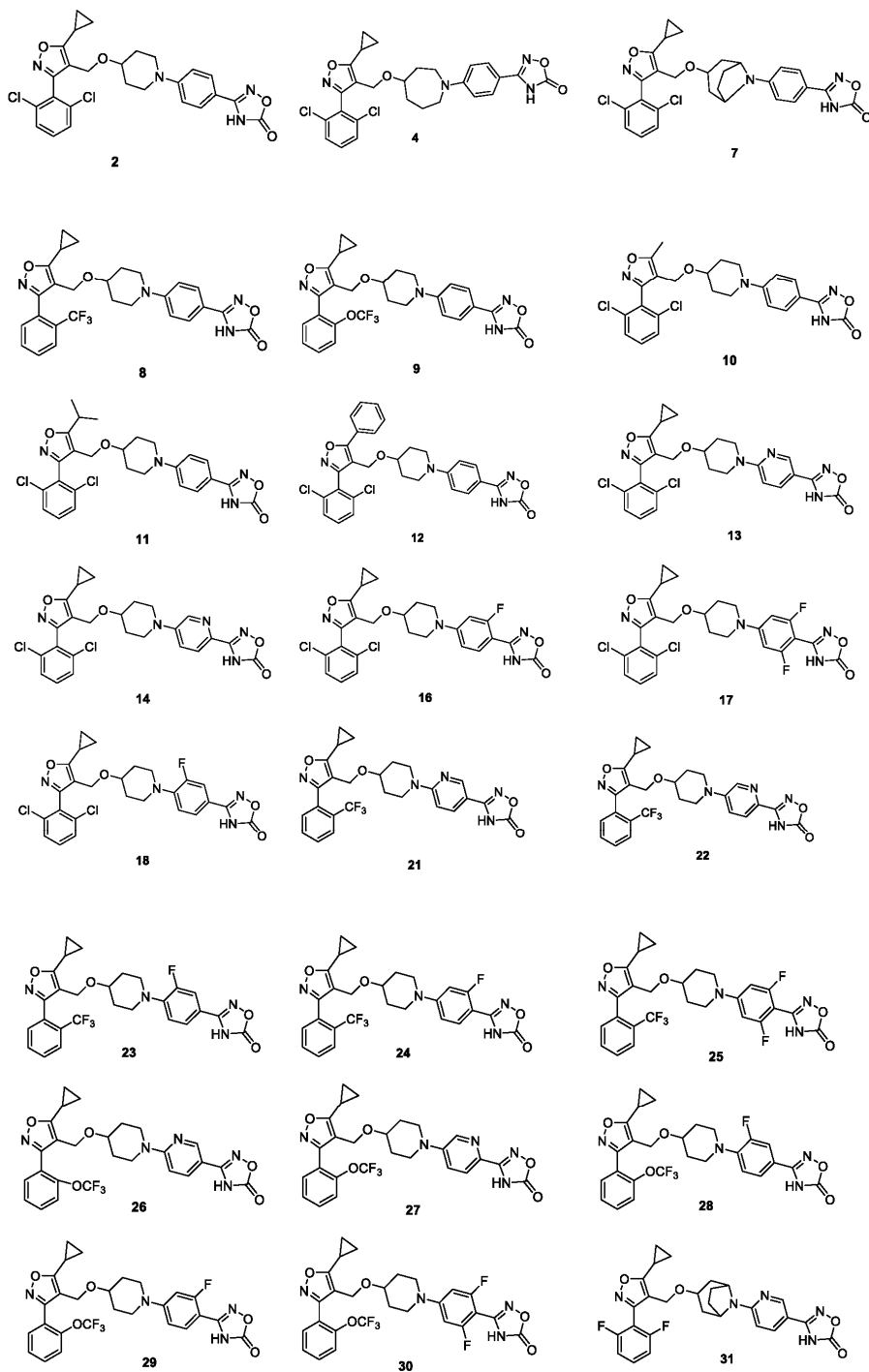
4. Соединение по п.1, отличающееся тем, что Q представляет собой



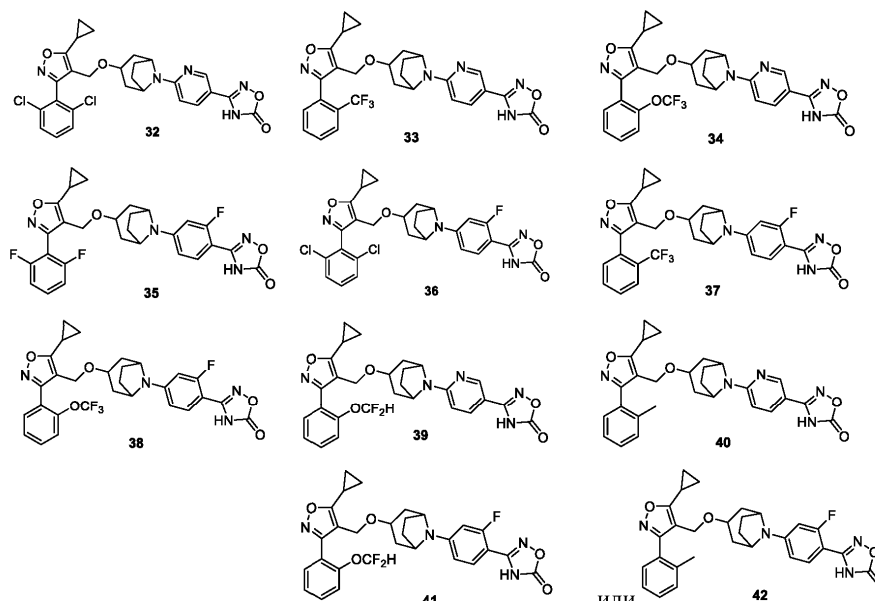
5. Соединение по п.1, отличающееся тем, что A представляет собой



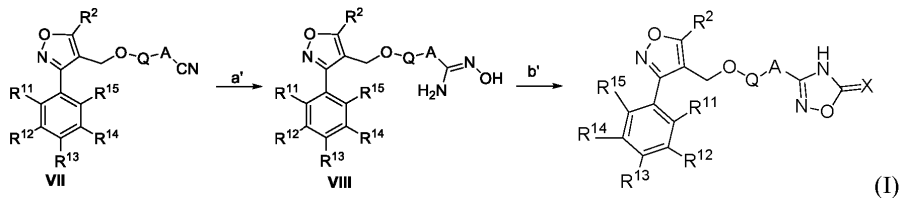
6. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение представляет собой







7. Способ получения соединения по п.1, отличающийся тем, что способ включает следующие стадии

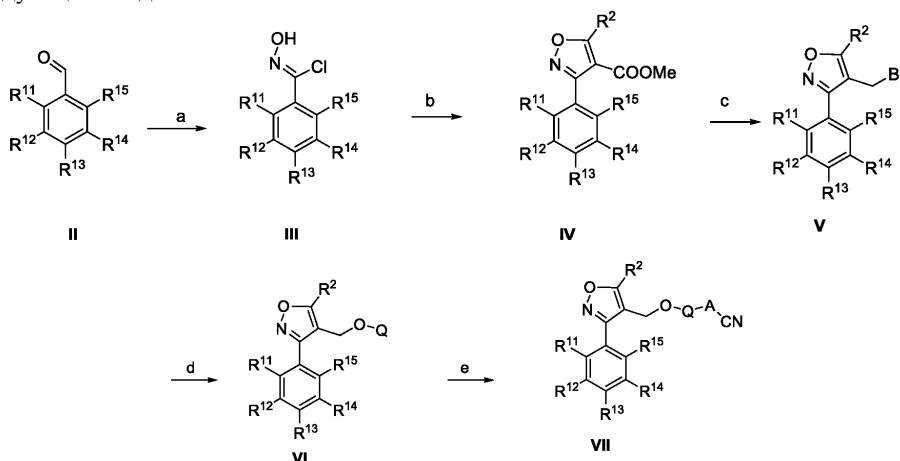


(a') реакция соединения, имеющего общую формулу VII, с гидроклоридом гидросиламина с образованием соединения, представленного общей формулой VIII;

(b') реакция соединения, имеющего общую формулу VIII, под действием фосгена, трифосгена, карбонилдиимдазола или тиокарбонилдиимдазола с образованием соединения, имеющего общую формулу I;

где X, R<sup>2</sup>, Q, A, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> и R<sup>15</sup> определены по п.1.

8. Способ по п.7, отличающийся тем, что соединение, имеющее общую формулу VII, получают с помощью следующих стадий



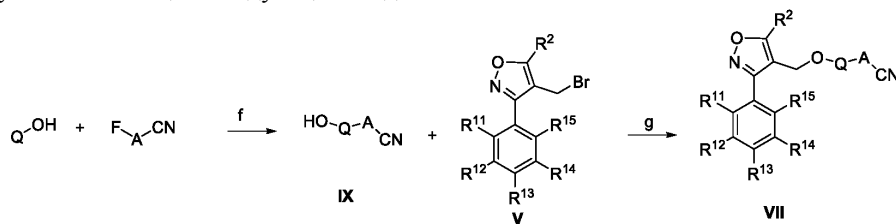
a) взаимодействие замещенного бензальдегида, имеющего общую формулу II, в качестве исходного вещества с гидроклоридом гидросиламина с получением промежуточного соединения, а затем хлорирование промежуточного продукта N-хлорсукцинимидом (NCS) с образованием соединения, имеющего общую формулу III;

b) взаимодействие соединения, имеющего общую формулу III, с 3-оксoproпионатом с получением соединения, имеющего общую формулу IV;

c) восстановление сложноэфирной группы в соединении, имеющем общую формулу IV, с образованием спирта, а затем бромирование с получением соединения, имеющего формулу V;

d) взаимодействие соединения, имеющего общую формулу V, с Q-OH с образованием соединения, имеющего общую формулу VI;

е) сочетание соединения, имеющего общую формулу VI, с Br-A-CN в условиях катализа меди или палладия с получением соединения, имеющего общую формулу VII;  
или получают с помощью следующих стадий



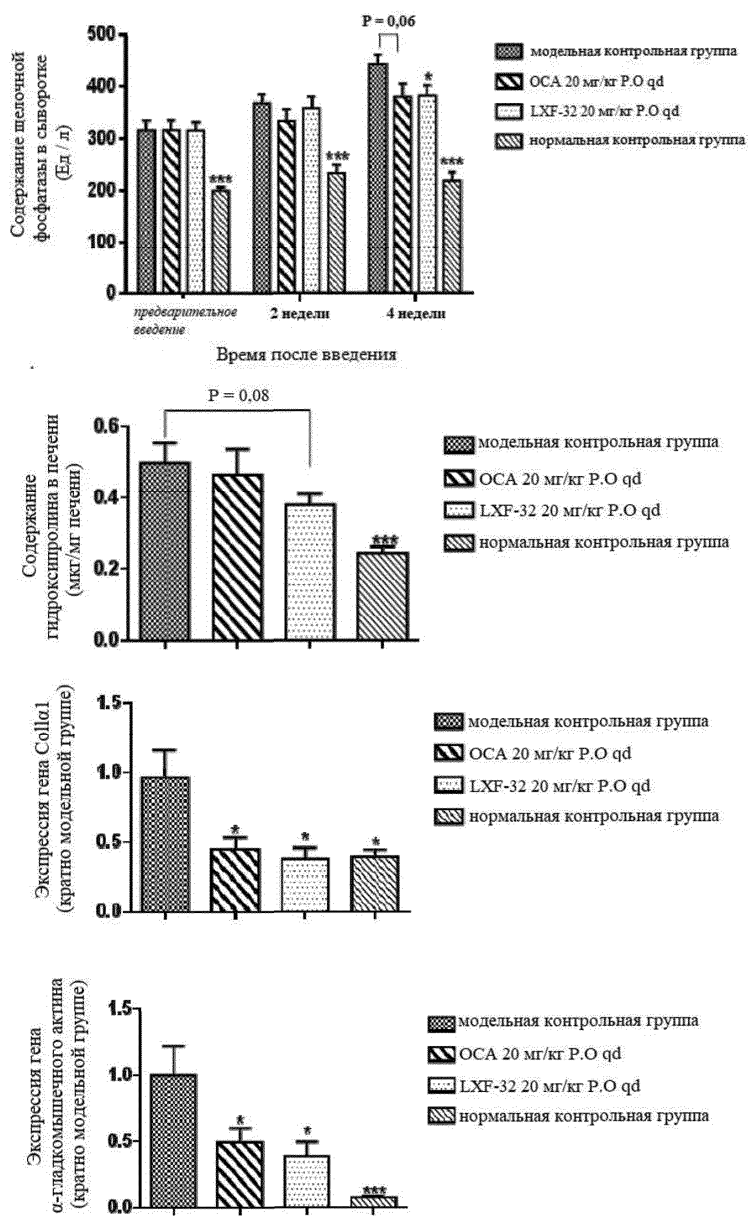
f) взаимодействие Q-OH с F-A-CN с образованием соединения, имеющего общую формулу IX;

g) взаимодействие соединения, имеющего общей формулой V, с соединением, имеющим общую формулу IX, с образованием соединения, представленного общей формулой VII;

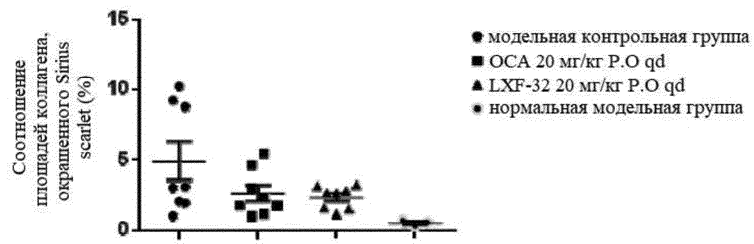
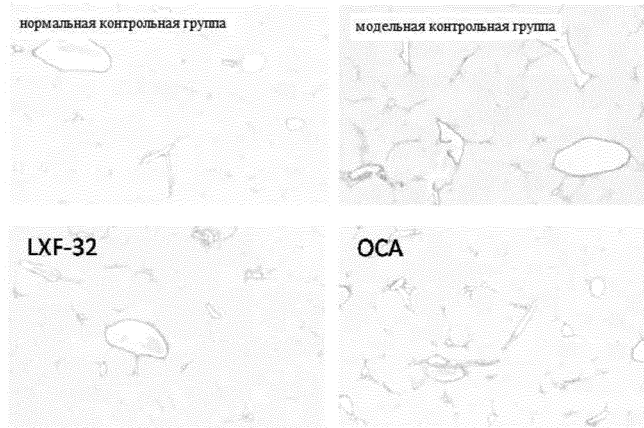
в каждой формуле R<sup>2</sup>, Q, A, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> и R<sup>15</sup> определены по п.1.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, имеющее общую формулу I по п.1, или его фармацевтически приемлемую соль; а также фармацевтически приемлемый носитель.

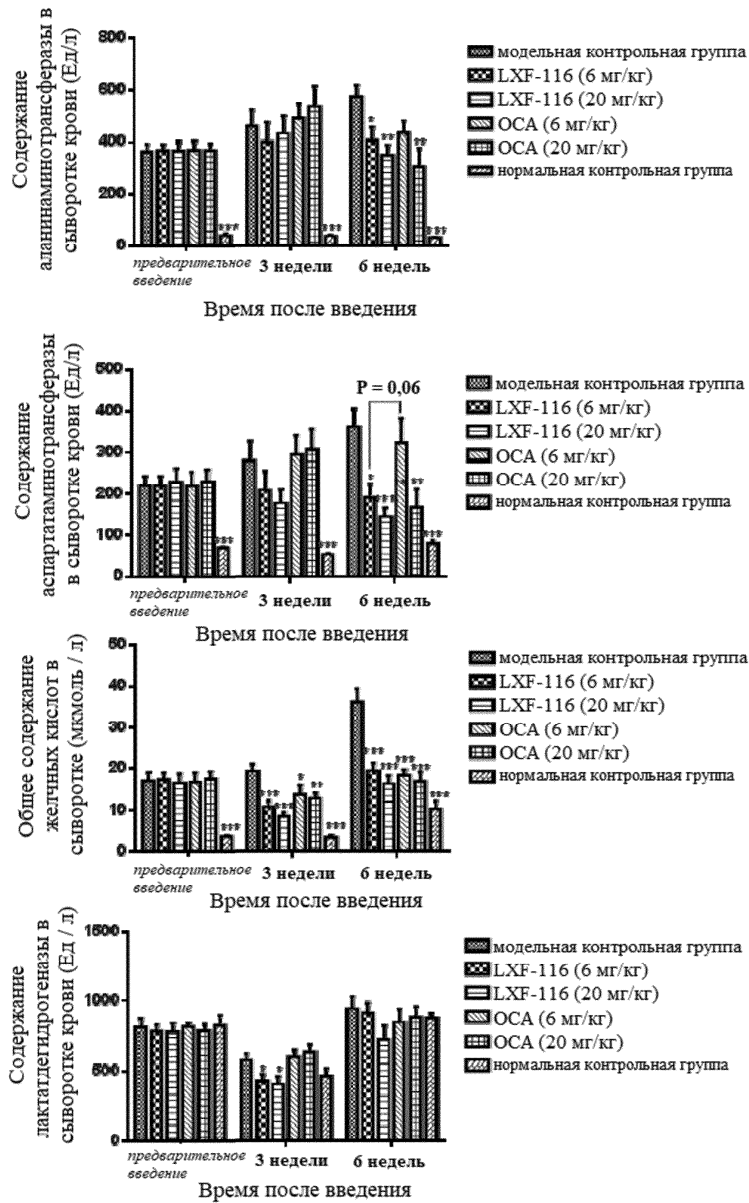
10. Применение соединения, имеющего общую формулу I по п.1, или его фармацевтически приемлемой соли в качестве агониста FXR для производства лекарственного средства для лечения заболеваний, связанных с FXR, где заболевания, связанные с FXR представляют собой неалкогольную жировую болезнь печени, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, желчекаменную болезнь, неалкогольный цирроз печени, фиброз печени, холестатическое заболевание печени, гиперлипидемию, гиперхолестеринемию или диабет.



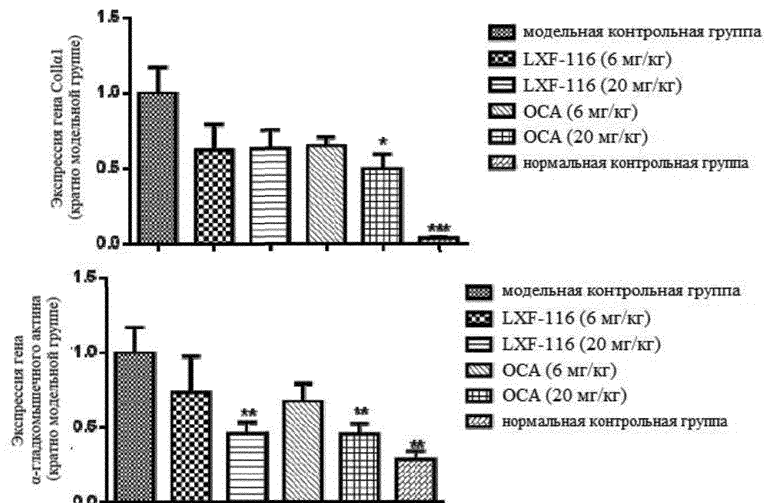
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

