

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046637**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

2024.04.02

(21) Номер заявки

202291753

(22) Дата подачи заявки

2020.10.12(51) Int. Cl. **C07D 417/12** (2006.01)**A61K 31/42** (2006.01)**A61P 3/10** (2006.01)**A61P 3/04** (2006.01)**A61P 3/00** (2006.01)**A61P 1/16** (2006.01)(54) **СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ МОДУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ FXR И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**(31) **PCT/CN2019/122595**(32) **2019.12.03**(33) **CN**(43) **2022.08.11**(86) **PCT/CN2020/120369**(87) **WO 2021/109712 2021.06.10**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ГАННЕКС ФАРМА КО., ЛТД. (CN)

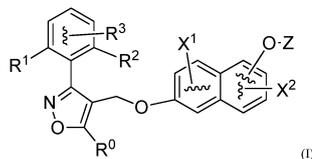
(72) Изобретатель:

**Ян Байлин, Кристиан Гудмундссон,
Дун Лююй, Чэнь Джеймс (CN)**

(74) Представитель:

**Ловцов С.В., Вилесов А.С., Гавриков
К.В., Коптева Т.В., Левчук Д.В.,
Стукалова В.В., Ясинский С.Я. (RU)**(56) **WO-A1-2009005998****US-A1-2017304270****ANEYAW, A. A. et al. "FXR agonist activity of
conformationally constrained analogs of GW 4064".
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters., Vol. 19,
No. 16, 21 June 2009 (2009-06-21), pages 4733-4739****WO-A1-2017189652****WO-A1-2017189663****WO-A1-2018190643**

(57) В настоящем изобретении представлено соединение для модуляции активности FXR, имеющее структуру формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или стереоизомер:

**B1****046637****046637****B1**

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтической области, связанной с опосредованными FXR заболеваниями. Конкретно, настоящее изобретение относится к соединениям для модуляции активности FXR, способу получения и их фармацевтическому применению.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Фарнезоеидный X-рецептор (FXR) является членом суперсемейства ядерных гормональных рецепторов, который в основном экспрессируется в печени, почках и кишечнике. Он функционирует как гетеродимер с рецептором ретиноида X (RXR), связываясь с элементами ответа в промоторах генов-мишеней, чтобы регулировать транскрипцию генов. Гетеродимер FXR-RXR с наивысшей аффинностью связывается с элементом ответа инвертированного повтора-1 (IR-1), в котором гексамеры, связывающиеся с консенсусным рецептором, разделены одним нуклеотидом. FXR является частью взаимосвязанного процесса, в котором FXR активируется желчной кислотой (конечным продуктом метаболизма холестерина), которая служит для ингибирования катаболизма холестерина.

FXR является ключевым регулятором гомеостаза холестерина, синтеза триглицеридов и липогенеза (Crawley, Expert Opinion Ther. Patents (2010), 20(8): 1047-1057). В дополнение к дислипидемии, ожирению, заболеваниям, связанным с витамином D, кишечным заболеваниям, побочным эффектам, вызванным приемом лекарственных средств, и гепатиту, показаниями, связанными с FXR, являются заболевания гепатобилиарной системы, хронический гепатит, неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), холестаза, фиброз печени, цирроз, гепатит В, болезни обмена веществ, болезни липидного обмена, болезни углеводного обмена, сердечно-сосудистые болезни обмена, атеросклероз, диабет II типа и осложнения диабета.

Разработано множество соединений, способных действовать как модуляторы FXR (или агонисты FXR), например низкомолекулярные модуляторы FXR, раскрытые в WO 200037077, WO 2003/015771, WO 2004/048349, WO 2007/076260, WO 2007/092751, WO 2007/140174, WO 2007/140183, а также раскрытые в WO 2008/051942, WO 2008/157270, WO 2009/005998, WO 2009/012125, WO 2009/149795, WO 2008/025539, WO 2008/025540, WO 2012/087520, WO 2012/087521, WO 2012/087519 и WO 2015/036442.

Несмотря на то, что в разработке новых агонистов FXR были достигнуты некоторые успехи, остается значительное пространство для усовершенствования агонистов FXR.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Целью настоящего изобретения является создание новых соединений для применения в качестве агонистов FXR с превосходными физико-химическими свойствами ADME in vitro и/или in vivo (адсорбция, распределение, метаболизм и выведение) и превосходной фармакокинетикой, и уменьшенными побочными эффектами, их способа получения и фармацевтического применения.

Определения.

Для целей интерпретации этого описания будут применены следующие определения, и, когда это уместно, термины, использованные в единственном числе, также будут включать множественное число, и наоборот.

Согласно настоящему изобретению термин " C_{1-6} алкил" обозначает алкильный радикал, имеющий от 1 до 6, в частности, до 4 атомов углерода, причем радикалы являются либо линейными, либо разветвленными с одним или несколькими разветвлениями, например, бутил, такой как н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил; пропил, такой как н-пропил или изопропил; этил или метил; более определенно, метил, изопропил или трет-бутил.

Согласно настоящему изобретению " C_{1-6} алкокси" относится к " C_{1-6} алкил-О-" и, в частности, представляет собой метокси, этокси, изопропилокси или трет-бутокси.

Согласно настоящему изобретению термин " C_{3-6} циклоалкил" относится к циклическому алкильному радикалу, имеющему 3-6 атомов углерода, например циклопропилу, циклобутилу, циклопентилу или циклогексилу. C_{3-6} циклоалкил можно необязательно заместить C_{1-6} алкилом и/или галогеном.

Согласно настоящему изобретению термин " C_{4-7} алкилциклоалкил" относится к комбинации алкильной и циклоалкильной группы, так что общее число атомов углерода составляет от 4 до 7. Например, C_4 алкилциклоалкил содержит метиленициклопропил.

Согласно настоящему изобретению термин "5-10-членный арил" относится к 5-10-членной моноциклической или бициклической, или трициклической ароматической кольцевой системе. Обычно арил представляет собой 5- или 6-членную кольцевую систему.

Согласно настоящему изобретению термин "5-10-членный гетероарил" относится к 5-10-членной моноциклической или бициклической или трициклической ароматической кольцевой системе, имеющей 1-4 гетероатома. Обычно гетероарил представляет собой 5- или 6-членную кольцевую систему. Кроме того, термин "гетероарил" согласно настоящему изобретению может включать в себя моновалентные или двухвалентные гетероарилы.

Согласно настоящему изобретению термин "галоген" или "гало" относится к одному или нескольким из фтора, хлора, брома и йода, а более определенно, к фтору или хлору.

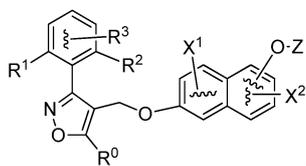
Согласно настоящему изобретению термин " C_{1-6} галоалкил" относится к алкильному радикалу, который замещен одним или несколькими галорадикалами, и, в частности, представляет собой C_{1-6} фтор

алкил или C₁₋₆ хлор алкил, например, трифторметил и 2,2,2-трифторэтил.

Согласно настоящему изобретению термин "фармацевтически приемлемые вспомогательные материалы" может включать в себя любой или все растворители, дисперсионные среды, покрытия, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты (например, антибактериальные средства и противогрибковые средства), изотонические средства, замедляющие абсорбцию средства, соли, стабилизаторы лекарственных средств, связующие вещества, вспомогательные средства, разрыхлители, смазывающие вещества, подсластители, ароматизаторы, красители и тому подобное и их комбинации, как должно быть известно специалистам в данной области. За исключением случаев, когда любой обычный носитель несовместим с активным ингредиентом, предполагается его применение в терапевтических или фармацевтических композициях.

Согласно настоящему изобретению термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения формулы (I), достаточному для достижения заявленных терапевтических эффектов. Соответственно, терапевтически эффективным количеством соединения формулы (I), использованным для лечения состояния, опосредованного FXR, будет количество, достаточное для лечения состояния, опосредованного FXR.

В одном аспекте в настоящем изобретении представлено соединение для модуляции активности FXR, имеющее структуру формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или стереоизомер



где R¹, R² и R³ независимо выбирают из H, галогена и незамещенного или галогензамещенного C₁₋₆ алкила и незамещенного или галогензамещенного C₁₋₆ алкокси при условии, что по меньшей мере один из R¹, R² и R³ не является водородом, R⁰ выбирают из незамещенного или галогензамещенного C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₄₋₇ алкилциклоалкила;

X¹ и X² независимо выбирают из H и галогена;

фрагмент -O-Z (остаток Z связан с нафталиновым кольцом через атом кислорода) соединен с нафталиновым кольцом, где Z представляет остаток, выбранный из 5-10-членного арила или 5-10-членного гетероарила, необязательно имеющего один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O и S, где 5-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил замещен R⁴ и необязательно дополнительно замещен R⁵;

где R⁴ выбирают из -COOH, -CH₂COOH, -NHSO₂CF₃, -SO₂NH-C₁₋₆ алкила, -SO₃H, -CONHSO₂-C₁₋₆ алкила, -CONHSO₂-C₃₋₆ циклоалкила, -CONHSO₂-5-10-членного арила и -CONHSO₂-5-10-членного арила, замещенного C₁₋₆ алкилом в ариле, а R⁵ выбирают из H, C₁₋₆ алкила, галогена, C₁₋₆ галоалкила, -O-(C₁₋₆ алкила) и -NH-(C₁₋₆ алкила).

В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения R¹, R² и R³ независимо выбирают из H, галогена и C₁₋₃ перфторалкокси, такого как H, Cl, F и -O-CF₃. В одном варианте осуществления изобретения R¹ и R² представляют Cl, а R³ представляет H. В другом варианте осуществления изобретения R¹ и R² представляют Cl, а R³ представляет F. В еще одном варианте осуществления изобретения R¹ и R² представляют Cl, а R³ представляет -O-CH₃. В еще одном варианте осуществления изобретения R¹ представляет -O-CF₃, при этом R² и R³ представляют H. В еще одном варианте осуществления изобретения R⁰ представляет изопропил или циклопропил.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения Z представляет фенил, который необязательно замещен 1-5 атомами галогена. В другом варианте осуществления настоящего изобретения Z представляет 5-10-членный гетероарил, имеющий один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O и S. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения Z представляет 5-6-членный гетероарил, имеющий один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O и S. В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения Z представляет R⁴ и необязательно R⁵-замещенный пиридил.

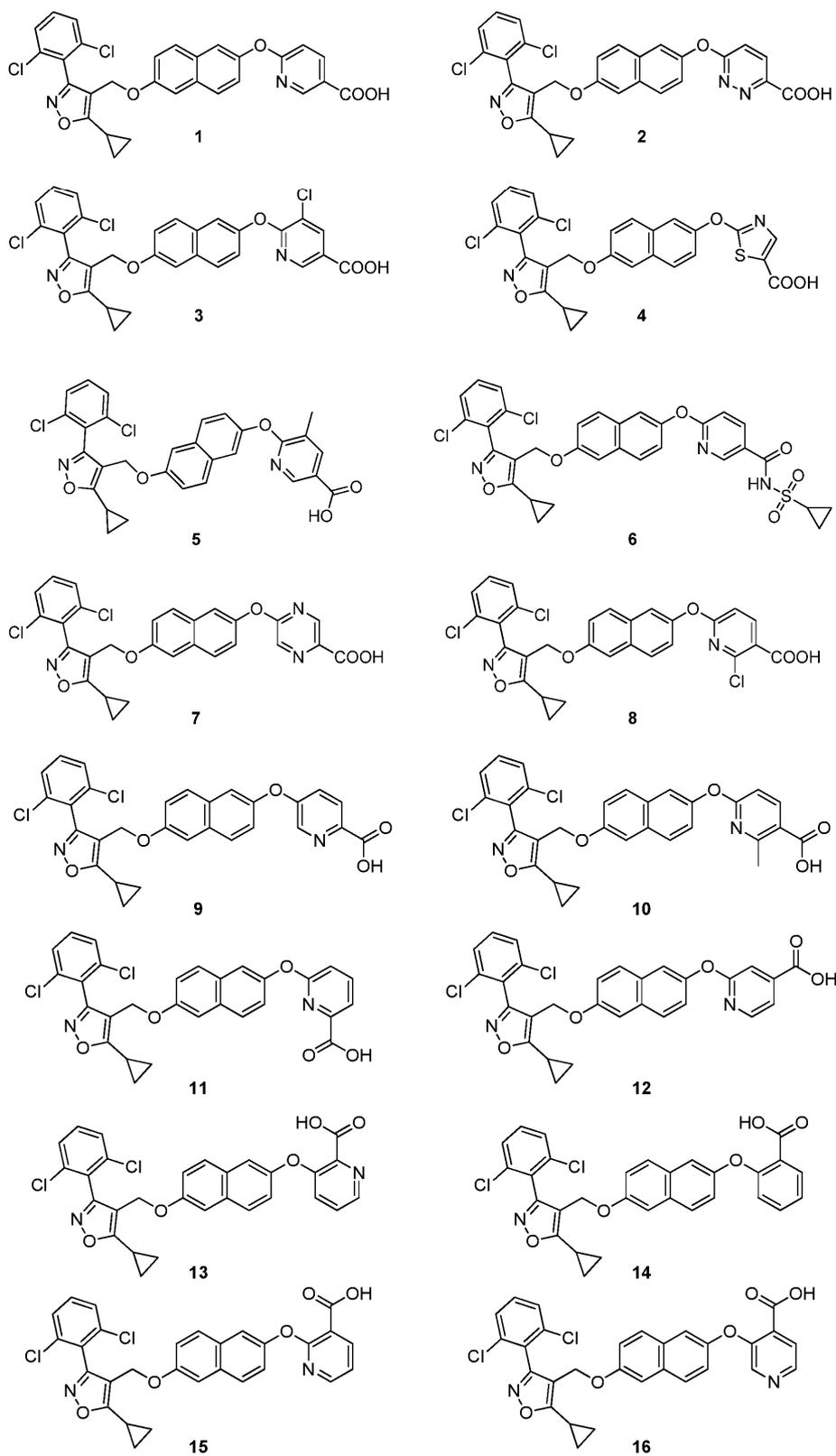
В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения R⁴ выбирают из -COOH, -CH₂COOH, -CONHSO₂-C₁₋₆ алкила и -CONHSO₂-C₃₋₆ циклоалкила. В более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения R⁴ представляет -COOH или -CH₂COOH. В наиболее предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения R⁴ представляет -COOH.

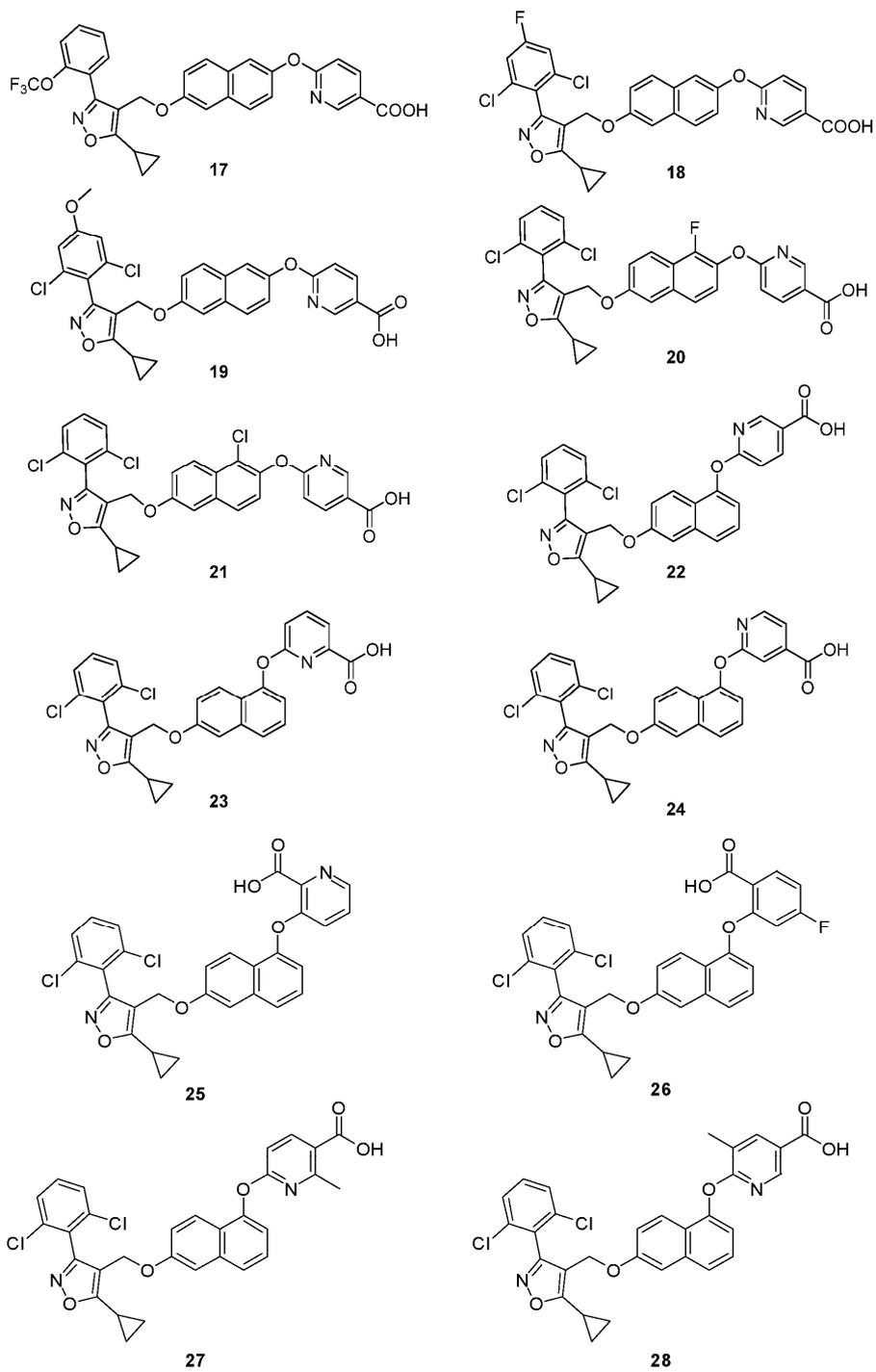
Предпочтительно, R⁵ выбирают из H, C₁₋₃ алкила и галогена.

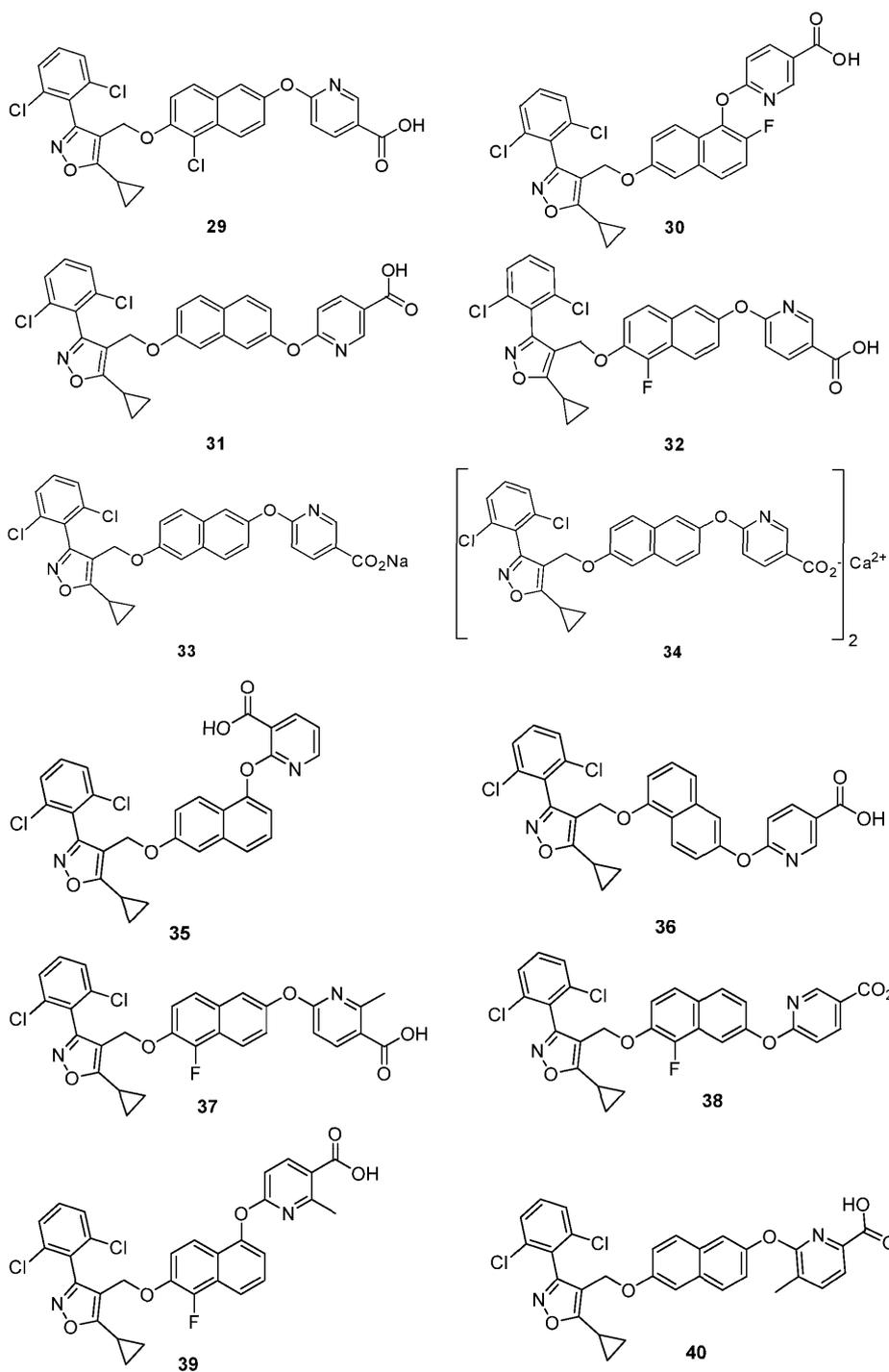
В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения Z представляет пиридил; R⁴ представляет -COOH; и R⁵ представляет H или галоген.

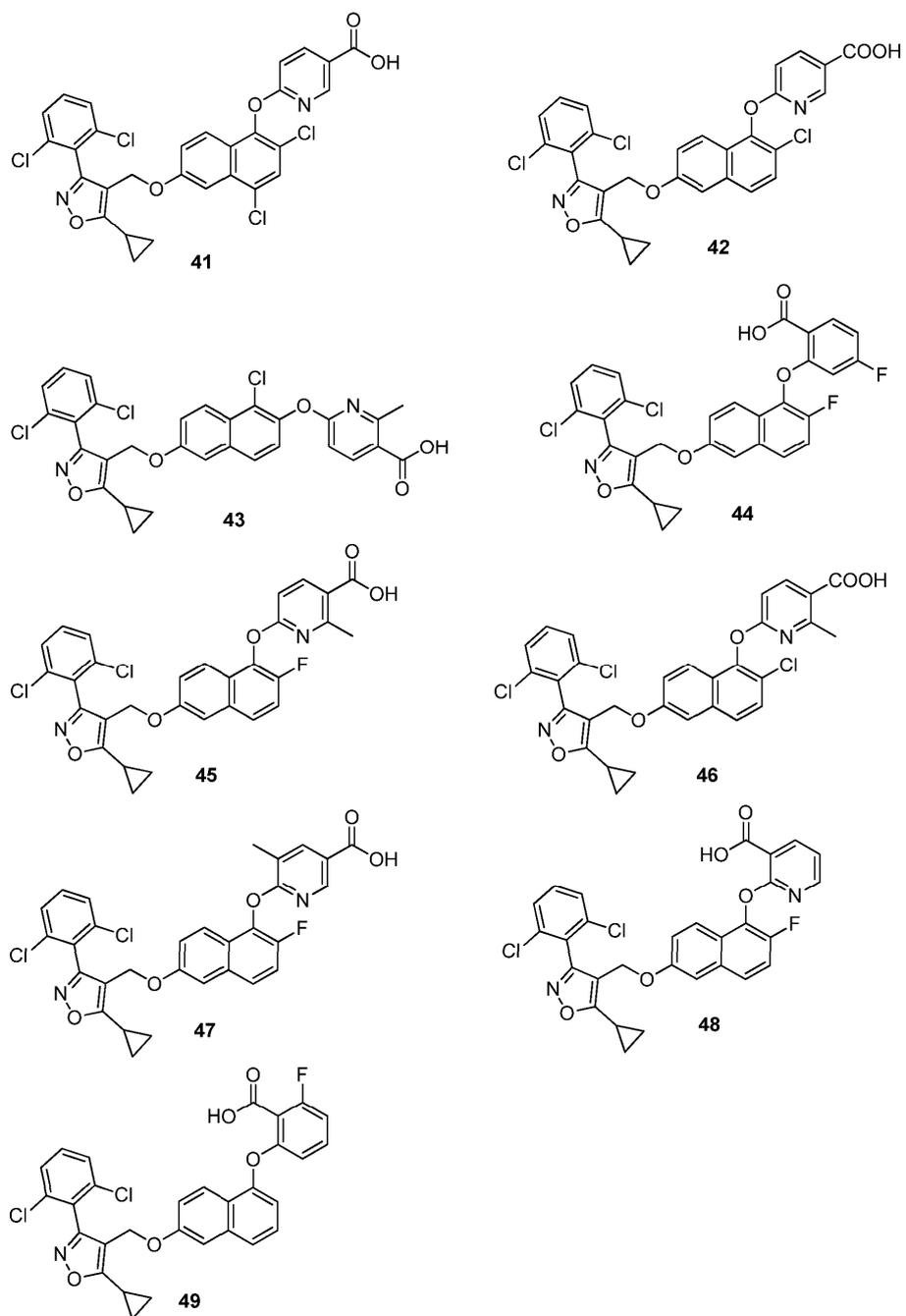
Предпочтительно, галоген в вышеуказанных заместителях представляет фтор или хлор.

Конкретно, в предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение, имеющее формулу (I), представляет одну из следующих структур



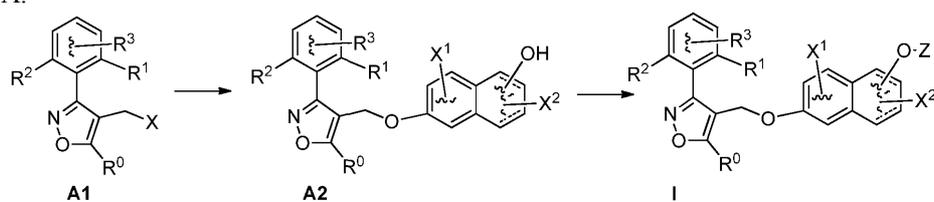




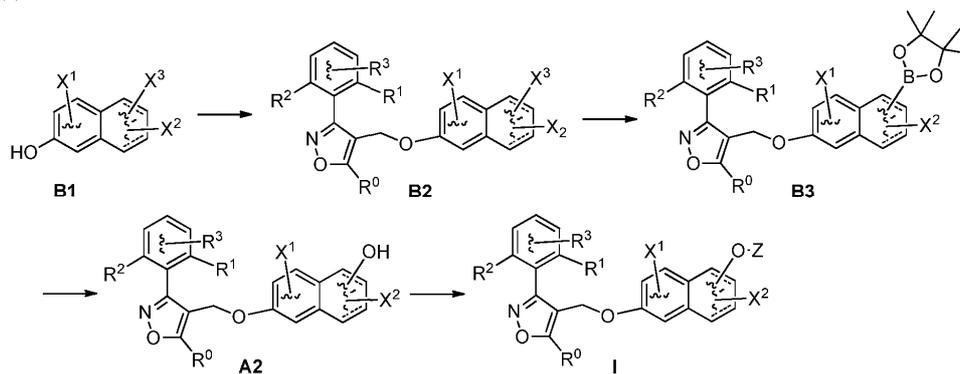


В другом аспекте в настоящем изобретении представлен способ получения соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или стереоизомера, причем способ предусматривает четыре общих метода (метод А, метод В, метод С и метод D).

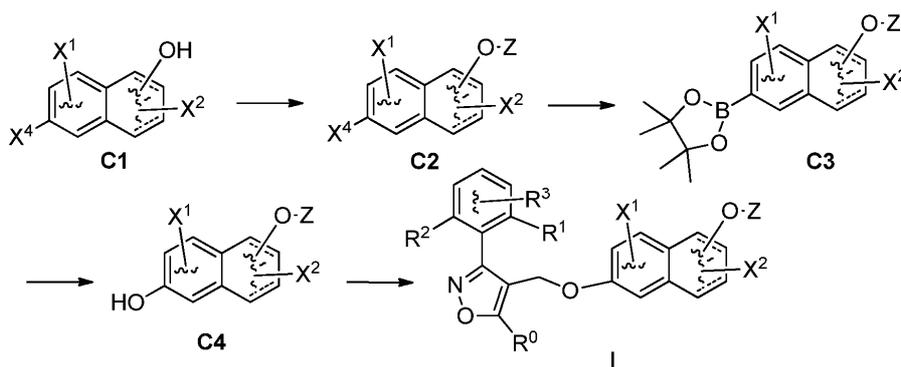
Метод А.



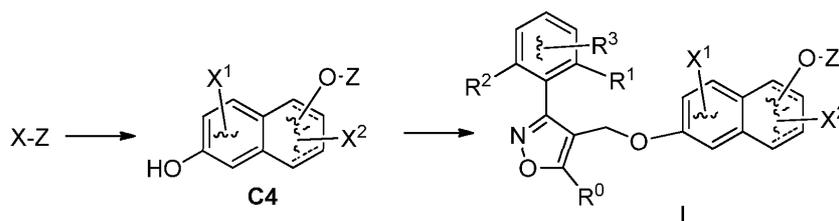
Метод В.



Метод С.



Метод D.



Далее вышеупомянутые четыре общих метода будут объяснены подробно.

Метод А:

(а) взаимодействие галогенированного соединения формулы (А1) с динафтолом с получением эфира формулы (А2). Реакцию проводят в полярном растворителе с основанием, предпочтительно, в DMF или ацетонитриле и тому подобное с карбонатом цезия или карбонатом калия или аналогичными основаниями;

где X представляет галоген;

R^1 , R^2 и R^3 независимо выбирают из H, галогена и незамещенного или галогензамещенного C_{1-6} алкила и незамещенного или галогензамещенного C_{1-6} алкокси при условии, что по меньшей мере один из R^1 , R^2 и R^3 не является водородом, R^0 выбирают из незамещенного или галогензамещенного C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{4-7} алкилциклоалкила;

(б) взаимодействие полученного эфира формулы (А2) с галогенированным соединением X-Z с получением соединения формулы (I);

где X представляет галоген, Z представляет остаток, выбранный из 5-10-членного гетероарила, имеющего один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O и S, где остаток Z замещен R^4 и необязательно дополнительно замещен R^5 ;

где R^4 выбирают из $-COOH$, $-CH_2COOH$, $-NHSO_2CF_3$, $-SO_2NH-C_{1-6}$ алкила, $-SO_3H$, $-CONHSO_2-C_{1-6}$ алкила, $-CONHSO_2-C_{3-6}$ циклоалкила, $-CONHSO_2-5-10$ -членного арила и $-CONHSO_2-5-10$ -членного арила, замещенного C_{1-6} алкилом в ариле, а R^5 выбирают из H, C_{1-6} алкила, галогена и C_{1-6} галоалкила; необязательно;

(с) взаимодействие соединения формулы (I), содержащего заместитель $-COOH$ с амидным соединением с получением амидного соединения из соединения формулы (I); и необязательно;

(д) когда Z замещен R^4 , выбранным из $-COOH$ и $-CH_2COOH$, предшественники сложного эфира могут быть превращены в свободные кислоты путем гидролиза с использованием условий, хорошо известных специалистам в данной области;

где соединение формулы (I) соответствует определению выше.

Согласно способу получения, представленному в настоящем изобретении, X предпочтительно представляет собой бром или йод, а более предпочтительно бром.

Метод В:

(а) взаимодействие галогенированного соединения формулы (A1) с замещенным нафтолом (B1) с получением эфира формулы (B2). Реакцию проводят в полярном растворителе с основанием, предпочтительно, в DMF или ацетонитриле и тому подобное, с карбонатом цезия или карбонатом калия или аналогичными основаниями;

(b) соединение (B2) преобразуют в сложный эфир бороновой кислоты формулы (B3), предпочтительно, в условиях, катализируемых Pd;

(c) соединение (B3) преобразуют в нафтол (A2) путем окисления окислителями, такими как NaClO₂ или H₂O₂;

(d) соединение (A2) преобразуют в соединение (I) с использованием условий, описанных в методе А;

где X³ представляет галоген, предпочтительно бром или йод и более предпочтительно бром.

Метод С:

(а) взаимодействие замещенного нафтола (C1) с галогенированным соединением X-Z с получением эфира формулы (C2), где реакцию проводят в полярном растворителе с основанием, предпочтительно, в DMF или ацетонитриле и тому подобное, с карбонатом цезия или карбонатом калия или аналогичными основаниями;

(b) соединение (C2) преобразуют в сложный эфир бороновой кислоты (C3), предпочтительно, в условиях, катализируемых Pd;

(c) соединение (C3) преобразуют в нафтол (C4) путем окисления окислителями, такими как NaClO₂ или H₂O₂;

(d) соединение (C4) преобразуют в соединение (I) с использованием аналогичных условий, описанных в методе А;

где X⁴ представляет галоген, предпочтительно бром или йод и более предпочтительно бром.

Метод D:

(а) взаимодействие динафтола с галогенированным соединением X-Z с получением эфира формулы (C4) с использованием аналогичных условий, описанных в методе С;

(b) соединение (C4) преобразуют в соединение (I) с использованием аналогичных условий, описанных в методе С.

В еще одном аспекте в настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы (I) или его пролекарственное соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или стереоизомер и фармацевтически приемлемый вспомогательный материал.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать одно или несколько других активных соединений с дополнительной терапевтической пользой.

Фармацевтические композиции подходят для перорального, ректального, местного, парентерального (включая подкожное, внутримышечное и внутривенное), глазного (офтальмологического), легочного (назальной или буккальной ингаляции) или назального введения, хотя наиболее подходящий путь в любом данном случае будет зависеть от природы и тяжести состояний, которые нужно лечить, и от природы активного ингредиента. Фармацевтические композиции можно удобно представлять в стандартной лекарственной форме и получать с помощью любого из способов, хорошо известных специалистам в области фармации.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли проявляют ценные фармакологические свойства при тестировании в анализах связывания *In vitro* и в клеточных анализах и, следовательно, применимы в качестве фармацевтических препаратов. В частности, соединения согласно изобретению являются агонистами FXR и применимы в качестве фармацевтических препаратов для лечения опосредованных FXR состояний, таких как неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), первичный билиарный цирроз (PBC), холестатическая болезнь печени, хроническая болезнь печени, вирусный гепатит С, алкогольная болезнь печени, фиброз печени, первичный склерозирующий холангит (PSC), камни в желчном пузыре, атрезия желчных протоков, симптомы нижних мочевыводящих путей и доброкачественная гиперплазия предстательной железы (BPH), камни мочеочника, ожирение, диабет 2 типа, атеросклероз, поражение печени, вызванное гиперхолестеринемией и гиперлипидемией. Соединения согласно изобретению также применимы для снижения общего холестерина, снижения холестерина LDL, снижения холестерина VLDL, повышения уровня HDL и/или снижения уровня триглицеридов.

В еще одном аспекте в изобретении представлен способ лечения, ослабления или профилактики опосредованного FXR расстройства у страдающего от него субъекта, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли, аналога стабильного изотопа, сложного эфира или стереоизомера, или его фармацевтической композиции, и необязательно в комбинации со вторым терапевтическим средством. В настоящем

изобретении также представлено применение соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или стереоизомера, и необязательно в комбинации со вторым терапевтическим средством, для изготовления лекарственного средства для лечения опосредованного FXR расстройства, такого как неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), первичный билиарный цирроз (PBC), холестаза печеночных протоков, хроническая болезнь печени, вирусный гепатит С, алкогольная болезнь печени, фиброз печени, первичный склерозирующий холангит (PSC), камни в желчном пузыре, атрезия желчных протоков, симптомы нижних мочевыводящих путей и доброкачественная гиперплазия предстательной железы (БПН), камни мочеточника, ожирение, диабет 2 типа, атеросклероз, поражение печени, вызванное гиперхолестеринемией или гиперлипидемией.

Если не указано иное, термин "соединения согласно настоящему изобретению" относится к соединениям формулы (I), их пролекарствам, солям соединения и/или пролекарствам, гидратам или сольватам соединений, а также ко всем стереоизомерам (включая диастереоизомеры и энантиомеры), таутомерам, меченым изотопам соединениям (включая замещения дейтерием) и полиморфам соединения.

Соли соединений согласно настоящему изобретению можно получить с помощью способов, известных специалисту в данной области. Например, обработка соединения согласно настоящему изобретению подходящим основанием или кислотой в подходящем растворителе дает соответствующую соль.

Соли, охваченные термином "фармацевтически приемлемые соли", относятся к нетоксичным солям соединений согласно этому изобретению. Предпочтительными являются щелочные соли карбоновой кислоты, такие как соли натрия, калия, лития, кальция, магния, алюминия, цинка, N,N'-дибензилэтилендиамина, хлорпрокаина, холина, диэтаноламина, этилендиамина, n-метилглюкамина и прокаина. Другие соли, которые не являются фармацевтически приемлемыми, можно использовать при получении соединений согласно этому изобретению, и их следует рассматривать для формирования дополнительного аспекта изобретения.

Все исходные материалы, реагенты, кислоты, основания, растворители и катализаторы, используемые для синтеза соединений согласно настоящему изобретению, либо коммерчески доступны, либо могут быть получены с помощью способов органического синтеза, известных рядовому специалисту в данной области. Все способы, описанные в данном документе, можно выполнять в любом подходящем порядке, если в данном документе не указано иное или иное явно не противоречит контексту. Использование любого и всех примеров или иллюстративного языка, например такого как представлен в данном документе, предназначено только для лучшего освещения изобретения и не налагает ограничения на объем изобретения, заявленного иным образом.

Краткое описание фигур

Для более ясного пояснения вариантов осуществления настоящего изобретения или технических решений предшествующего уровня техники ниже будут кратко описаны фигуры, необходимые для описания вариантов осуществления настоящего изобретения. Очевидно, что фигуры в последующем описании являются лишь некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения.

На фиг. 1 показано снижение показателя NAS после лечения соединением 1 в модели заболевания мышей, получающих стрептозоцин STZ+ диэтилнитрозамин DEN+ диету с высоким содержанием жира (HFD).

На фиг. 2 показано уменьшение фиброза печени после лечения соединением 1 в модели заболевания мышей STZ+DEN+HFD.

На фиг. 3 показано снижение показателя NAS после лечения соединением 1 у крыс, получавших диэтилнитрозамин (DEN)+ диету с высоким содержанием жира (HFD)+холестерин/холат (CHOL).

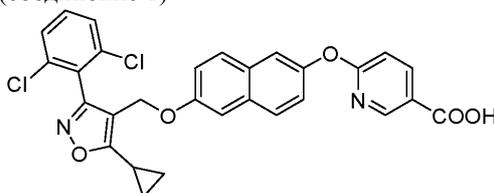
На фиг. 4 показано уменьшение фиброза печени после лечения соединением 1 у крыс, получавших DEN+HFD+CHOL.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Настоящее изобретение будет дополнительно проиллюстрировано со ссылкой на приведенные ниже примеры. Необходимо отметить, что приведенные ниже примеры предназначены только для иллюстрации, а не для ограничения настоящего изобретения. Различные изменения, которые выполняет специалист в данной области, в соответствии с идеями настоящего изобретения, должны находиться в пределах объема, заявленного формулой настоящего изобретения.

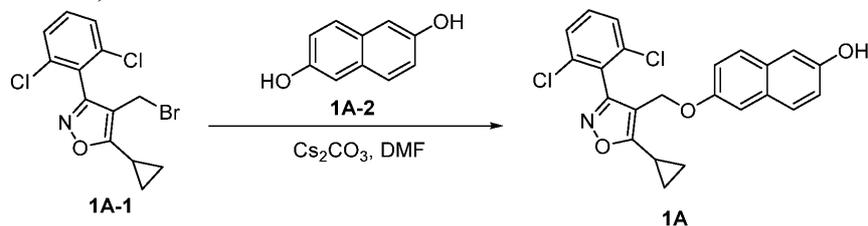
Пример 1.

Получение 6-(((6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)нафтален-2-ил)окси)никотиновой кислоты (соединение 1)

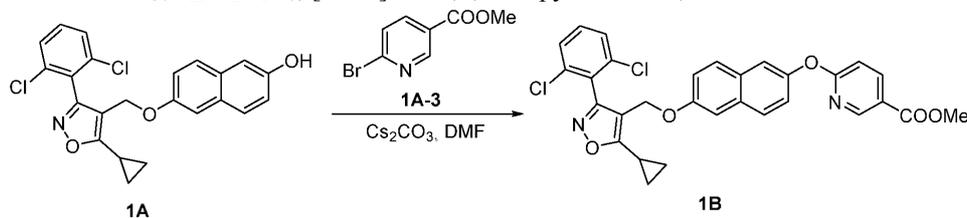


(a) Со ссылкой на следующее уравнение реакции (метод А), соединение 1А-1 (1,0 г, 2,88 ммоль, 1

экв.), соединение 1A-2 (0,46 г, 2,88 ммоль, 1 экв.) и карбонат цезия (1,88 г, 5,76 ммоль, 2 экв.) растворяли в DMF (10 мл). Реакцию проводили при 65°C в течение 2 ч. После охлаждения для экстракции добавляли 10 мл воды и 10 мл EA (этилацетата), и органическую фазу промывали водой и концентрировали до высыхания с получением соединения 1A, 6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)нафтален-2-ола, 0,8 г, выход: 65,0%. LCMS (ESI): рассчитано для C₂₃H₁₇C₁₂NO₃; [M+H]⁺: 426,1, обнаружено: 426,1.

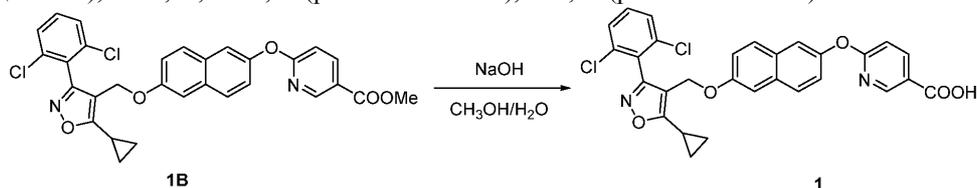


(b) Со ссылкой на следующее уравнение реакции соединение 1A (0,2 г, 0,47 ммоль, 1 экв.), сложный метиловый эфир 6-бромникотиновой кислоты (0,1 г, 0,47 ммоль, 1 экв.) и карбонат цезия (0,306 г, 0,94 ммоль, 2 экв.) растворяли в DMF (10 мл). Реакцию проводили при 65°C в течение 2 ч. После охлаждения для экстракции добавляли 10 мл воды и 10 мл EA, и органическую фазу промывали водой и концентрировали до высыхания с получением соединения 1B, метил 6-((6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)нафтален-2-ил)окси)пиридазин-3-карбоксилата, 0,21 г, выход: 80,0%. LCMS (ESI): рассчитано для C₃₀H₂₂C₁₂N₂O₅; [M+H]⁺: 561,1, обнаружено: 561,1.



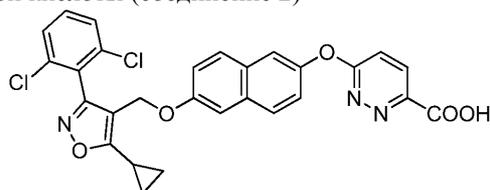
(c) Со ссылкой на следующее уравнение реакции соединение 1B (100 мг) растворяли в метаноле (2 мл), затем добавляли 10% водный раствор NaOH (1 мл), температуру повышали до 60°C, и реакцию проводили в течение 1 ч. pH реакционного раствора доводили до 2-4 путем добавления 1N раствора HCl, и для экстракции добавляли 10 мл EA (этилацетата). Органическую фазу концентрировали и очищали на колонке (элюирование PE/EA/AcOH=1/1/0,01, где PE представляет собой петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения 1 (36 мг, выход: 37,0%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,57 (s, 1H), 8,23 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,74 (dd, J=2,0, 8,8 Гц, 2H), 7,60 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (dd, J=8,8, 7,2 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,26 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,02 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,93 (d, J=6,4 Гц, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,57-2,50 (m, 1H), 1,19-1,11 (m, 4H). LCMS (ESI): рассчитано для C₂₉H₂₀Cl₂N₂O₅; [M+H]⁺: 547,1, обнаружено: 547,1. ¹³C ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,79, 8,87, 8,87, 59,31, 107,74, 110,05, 110,97, 117,64, 119,43, 122,52, 127,55, 128,64, 128,89, 128,89, 129,18, 129,67, 131,73, 131,79, 132,94, 135,10, 135,10, 141,20, 149,11, 150,73, 155,79, 159,68, 163,82, 167,81, 172,61. IR (cm⁻¹): основные растяжения при 1591,94 (растяжение C=O), 1412,27, 1556,70 (растяжение C-C), 1364,37, 1389,89 (деформация C-H), 1218,41, 1250,94 (растяжение C=N), 791,88 (растяжение C-Cl)



Пример 2.

Получение 6-((6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)нафтален-2-ил)окси)пиридазин-3-карбоновой кислоты (соединение 2)



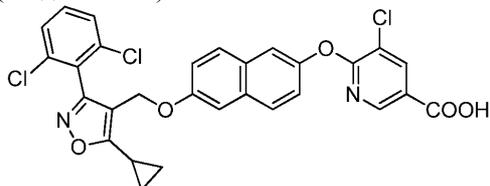
Следуя методике примера 1, указанное в заголовке соединение 2 получали путем замены метил 6-бромпиридазин-3-карбоксилата сложным метиловым эфиром 6-бромникотиновой кислоты.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,52 (s, 1H), 8,25 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,74 (dd, J=2,0, 8,8 Гц, 2H), 7,61 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,52 (dd, J=8,8, 7,2 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,26 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,00 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,95

(d, J=6,4 Гц, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,59-2,50 (m, 1H), 1,21-1,11 (m, 4H). LCMS (ESI): рассчитано для C₂₈H₁₉Cl₂N₃O₅; [M+H]⁺: 548,1, обнаружено: 548,1.

Пример 3.

Получение 5-хлор-6-((6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)нафтален-2-ил)окси)никотиновой кислоты (соединение 3)

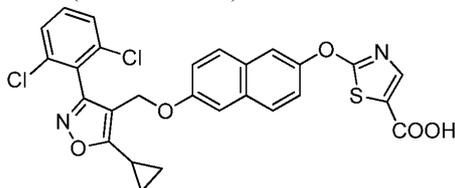


Следуя методике примера 1, указанное в заголовке соединение 3 получали путем замены метил 5,6-дихлорникотината сложным метиловым эфиром 6-бромникотиновой кислоты.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,60 (s, 1H), 7,73 (dd, J=2,0, 8,8 Гц, 2H), 7,59 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,51 (dd, J=8,8, 7,2 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,26 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,01 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,95 (d, J=6,4 Гц, 1H), 5,00 (s, 2H), 1,26-1,12 (m, 5H). LCMS (ESI): рассчитано для C₂₉H₁₉Cl₃N₂O₅; [M+H]⁺: 581,0, обнаружено: 581,0.

Пример 4.

Получение 2-((6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)нафтален-2-ил)окси)тиазол-5-карбоновой кислоты (соединение 4)

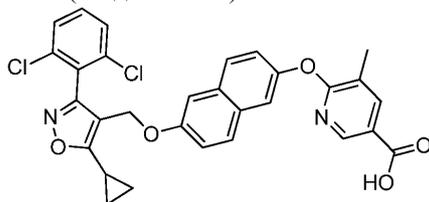


Следуя методике примера 1, указанное в заголовке соединение 4 получали путем замены метил 2-бромтиазол-5-карбоксилата сложным метиловым эфиром 6-бромникотиновой кислоты.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 1H), 7,69 (dd, J=2,0, 8,8 Гц, 2H), 7,59 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,53 (dd, J=8,8, 7,2 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,26 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,01 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,99 (d, J=6,4 Гц, 1H), 5,00 (s, 2H), 1,25-1,12 (m, 5H). LCMS (ESI): рассчитано для C₂₇H₁₈Cl₂N₂O₅S; [M+H]⁺: 553,0, обнаружено: 553,0.

Пример 5.

Получение 6-((6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)нафтален-2-ил)окси)-5-метилникотиновой кислоты (соединение 5)

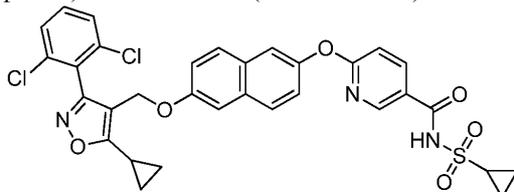


Следуя методике примера 1, указанное в заголовке соединение 5 получали путем замены метил 6-бром-5-метилникотината сложным метиловым эфиром 6-бромникотиновой кислоты.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,78 (s, 1H), 8,35 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,12-7,90 (m, 1H), 7,72-7,61 (m, 2H), 7,54 (s, 3H), 7,28 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 1H), 7,07 (dd, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 6,95 (dd, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 5,41 (s, 2H), 2,99-2,70 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,12-1,56 (m, 4H). LCMS (ESI): рассчитано для C₃₀H₂₂Cl₂N₂O₅; [M+H]⁺: 561,1, обнаружено: 561,1.

Пример 6.

Получение 6-((6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)нафтален-2-ил)окси)-N-(циклопропилсульфонил)никотинамида (соединение 6)



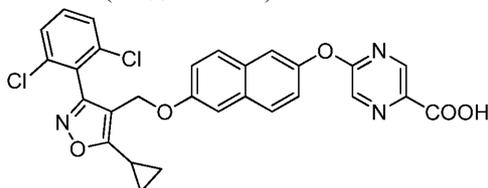
Соединение 1 (70 мг), полученное в примере 1, и циклопропилсульфонамид (23 мг) растворяли в 2 мл DCM (дихлорметана), затем добавляли 40 мг EDCI (1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодимид гидрохлорида) и 26 мг DMAP (диметиламинопиридина). После завершения реакции для экстракции добавляли 10 мл DCM и 10 мл воды. Органическую фазу промывали водой и концентрировали до высыхания. Первичный продукт очищали с помощью колонки (PE/EA/AcOH=2/1/0,01) с получением указанного

в заголовке соединения 6 (8 мг, выход: 9,6%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,63 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,30 (dd, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,79 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,59-7,62 (m, 3H), 7,49-7,53 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,10 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,93-6,96 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 1,02-1,20 (m, 10H). LCMS (ESI): рассчитано для $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 650,1, обнаружено: 650,1.

Пример 7.

Получение 5-(((6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)нафтален-2-ил)окси)пиразин-2-карбоновой кислоты (соединение 7)

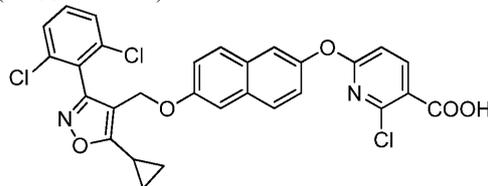


Следуя методике примера 1, указанное в заголовке соединение 7 получали путем замены метил 5-хлор-пиридин-2-карбоксилата сложным метиловым эфиром 6-бромникотиновой кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,63 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,72 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,58-7,63 (m, 4H), 7,49-7,53 (m, 1H), 7,34 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,94 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,98 (s, 2H), 1,11-1,22 (m, 5H). LCMS (ESI): рассчитано для $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 548,1, обнаружено: 548,1.

Пример 8.

Получение 2-хлор-6-(((6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)нафтален-2-ил)окси)никотиновой кислоты (соединение 8)

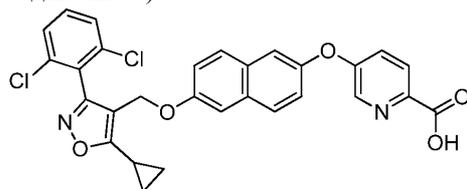


Следуя методике примера 1, указанное в заголовке соединение 8 получали путем замены метил 2,6-дихлорникотината сложным метиловым эфиром 6-бромникотиновой кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,98 (br s, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 7,60 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,18-7,33 (m, 2H), 6,90-6,95 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 1,11-1,22 (m, 5H). LCMS (ESI): рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_5$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 581,0, обнаружено: 581,0.

Пример 9.

Получение 5-(((6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)нафтален-2-ил)окси)пиколиновой кислоты (соединение 9)

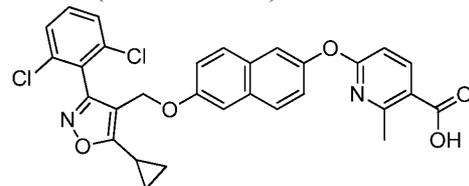


Следуя методике примера 1, указанное в заголовке соединение 9 получали путем замены метил 5-бромпиколината сложным метиловым эфиром 6-бромникотиновой кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,46 (d, J=3,1 Гц, 1H), 8,03 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,83 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,72 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,55 (dt, J=28,7, 8,3 Гц, 4H), 7,43 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,39-7,24 (m, 2H), 6,95 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,98 (s, 2H), 1,23-1,02 (m, 5H). LCMS (ESI): рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 547,1, обнаружено: 547,1.

Пример 10.

Получение 6-(((6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)нафтален-2-ил)окси)-2-метилникотиновой кислоты (соединение 10)



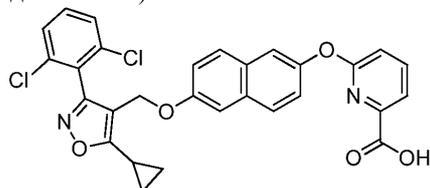
Следуя методике примера 1, указанное в заголовке соединение 10 получали путем замены метил 6-хлор-2-метилникотината сложным метиловым эфиром 6-бромникотиновой кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,21 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,78 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,72 (d, J=9,0 Гц, 1H),

7,62-7,55 (m, 3H), 7,51 (dd, J=9,0, 7,1 Гц, 1H), 7,34 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,27 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,94 (dd, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 6,85 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,24-1,07 (m, 5H). LCMS (ESI): рассчитано для C₃₀H₂₂Cl₂N₂O₅; [M+H]⁺: 561,1, обнаружено: 561,1.

Пример 11.

Получение 6-((6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)нафтален-2-ил)окси)пиколиновой кислоты (соединение 11)

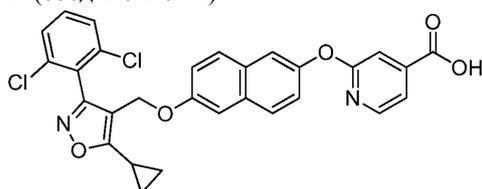


Следуя методике примера 1, указанное в заголовке соединение 11 получали путем замены метил 2,6-дихлорникотината сложным метиловым эфиром 6-бромникотиновой кислоты.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,99 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,77 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,71 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,63-7,45 (m, 4H), 7,33 (s, 1H), 7,29 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,22 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,94 (d, J=9,0 Гц, 1H), 4,98 (s, 2H), 1,26-1,01 (m, 5H). LCMS (ESI): рассчитано для C₂₉H₂₀Cl₂N₂O₅; [M+H]⁺: 547,1, обнаружено: 547,1.

Пример 12.

Получение 2-((6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)нафтален-2-ил)окси)изоникотиновой кислоты (соединение 12)

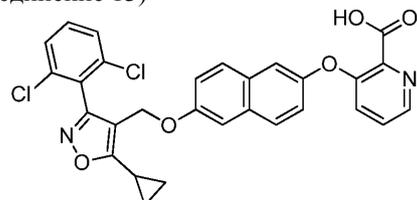


Следуя методике примера 1, указанное в заголовке соединение 12 получали путем замены метил 2-фторизоникотината сложным метиловым эфиром 6-бромникотиновой кислоты.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,29 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,78 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,59 (t, J=7,7 Гц, 3H), 7,52 (m, 2H), 7,34 (s, 2H), 7,29 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 1,31-1,06 (m, 5H). LCMS (ESI): рассчитано для C₂₉H₂₀Cl₂N₂O₅; [M+H]⁺: 547,1, обнаружено: 547,1.

Пример 13.

Получение 3-((6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)нафтален-2-ил)окси)пиколиновой кислоты (соединение 13)

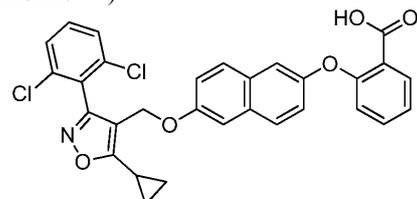


Следуя методике примера 1, указанное в заголовке соединение 13 получали путем замены метил 3-фторпиколината сложным метиловым эфиром 6-бромникотиновой кислоты.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,39 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,77 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,66 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,59 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,54-7,43 (m, 3H), 7,30 (d, J=2,8 Гц, 2H), 7,26-7,16 (m, 1H), 6,95-6,85 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 1,24-1,06 (m, 5H). LCMS (ESI): рассчитано для C₂₉H₂₀Cl₂N₂O₅; [M+H]⁺: 547,1, обнаружено: 547,1.

Пример 14.

Получение 2-((6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)нафтален-2-ил)окси)бензойной кислоты (соединение 14)

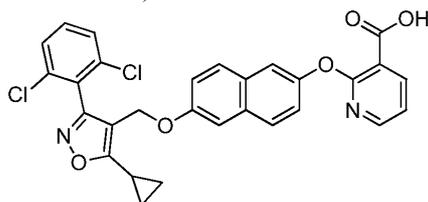


Следуя методике примера 1, указанное в заголовке соединение 14 получали путем замены метил 2-фторбензоата сложным метиловым эфиром 6-бромникотиновой кислоты.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,82 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,66-7,57 (m, 3H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,26 (d, J=10,6 Гц, 2H), 7,21-7,11 (m, 2H), 6,99 (d, J=8,3 Гц, 1H), 4,94 (s, 2H), 1,27-1,06 (m, 5H). LCMS (ESI): рассчитано для C₃₀H₂₁Cl₂N₂O₅; [M+H]⁺: 546,1, обнаружено: 546,1

Пример 15.

Получение 2-((6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)нафтален-2-ил)окси)никотиновой кислоты (соединение 15)

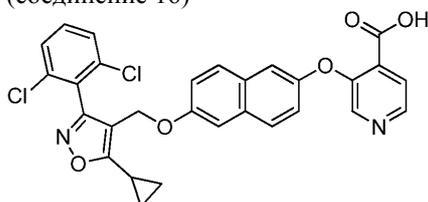


Следуя методике примера 1, указанное в заголовке соединение 15 получали путем замены метил 2-хлорникотината сложным метиловым эфиром 6-бромникотиновой кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,30-8,19 (m, 2H), 7,73 (dd, $J=19,2, 9,0$ Гц, 2H), 7,60 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,32 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 6,92 (dd, $J=8,9, 2,5$ Гц, 1H), 4,98 (s, 2H), 1,23-1,10 (m, 5H). LCMS (ESI): рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 547,1, обнаружено: 547,1.

Пример 16.

Получение 3-((6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)нафтален-2-ил)окси)изоникотиновой кислоты (соединение 16)

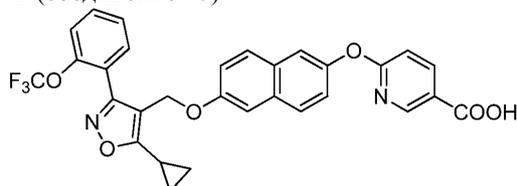


Следуя методике примера 1, указанное в заголовке соединение 16 получали путем замены метил 3-фторизоникотината сложным метиловым эфиром 6-бромникотиновой кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,52 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,76 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,73 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,50 (dd, $J=9,0, 7,0$ Гц, 1H), 7,32-7,15 (m, 4H), 6,89 (dd, $J=8,9, 2,5$ Гц, 1H), 4,95 (s, 2H), 1,27-1,09 (m, 5H). LCMS (ESI): рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 547,1, обнаружено: 547,1.

Пример 17.

Получение 6-((6-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)нафтален-2-ил)окси)никотиновой кислоты (соединение 17)

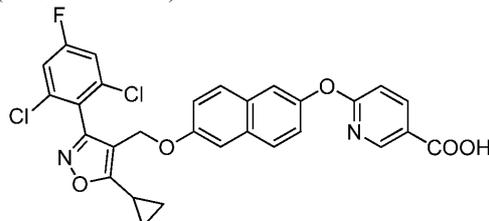


Следуя методике примера 1, указанное в заголовке соединение 17 получали путем замены 4-(хлорметил)-5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола на 1А-1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,62 (s, 1H), 8,27 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,75 (dt, $J=31,9, 15,9$ Гц, 2H), 7,61 (s, 2H), 7,56-7,43 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,29 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,00 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,03 (s, 2H), 2,44-2,37 (m, 1H), 1,20-1,05 (m, 4H). LCMS (ESI): рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 563,1, обнаружено: 563,1.

Пример 18.

Получение 6-((6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлор-4-фторфенил)изоксазол-4-ил)метокси)нафтален-2-ил)окси)никотиновой кислоты (соединение 18)

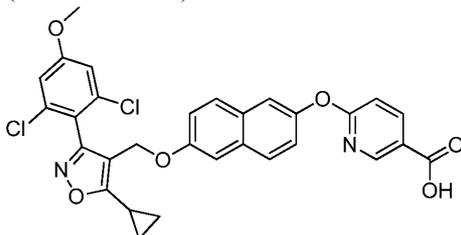


Следуя методике примера 1, указанное в заголовке соединение 18 получали путем замены 4-(хлорметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлор-4-фторфенил)изоксазола на 1А-1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,63 (s, 1H), 8,27 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,87-7,63 (m, 4H), 7,60 (s, 1H), 7,40-7,24 (m, 2H), 7,11 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,96 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,47-2,40 (m, 1H), 1,23-1,08 (m, 4H). LCMS (ESI): рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_5$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 565,1, обнаружено: 565,1.

Пример 19.

Получение 6-((6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлор-4-метоксифенил)изоксазол-4-ил)метокси)нафтален-2-ил)окси)никотиновой кислоты (соединение 19)

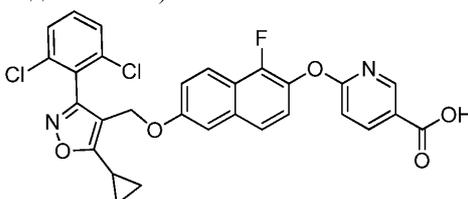


Следуя методике примера 1, указанное в заголовке соединение 19 получали путем замены 4-(хлорметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлор-4-метоксифенил)изоксазола на 1А-1.

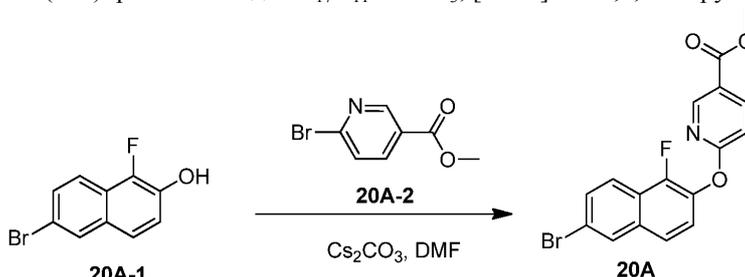
LCMS (ESI): рассчитано для $C_{30}H_{22}Cl_2N_2O_6$; $[M+H]^+$: 577,1, обнаружено: 577,1.

Пример 20.

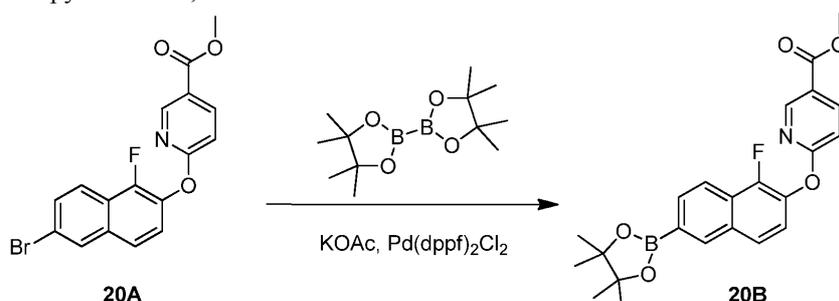
Получение 6-((6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-1-фторнафтален-2-ил)окси)никотиновой кислоты (соединение 20)



(а) Со ссылкой на следующее уравнение реакции (метод С) соединение 20А-1 (1,0 г, 4,15 ммоль, 1 экв.), соединение 20А-2 (0,90 г, 4,15 ммоль, 1 экв.) и карбонат цезия (2,70 г, 8,30 ммоль, 2 экв.) растворяли в DMF (10 мл). Реакцию проводили при 65°C в течение 2 ч. После охлаждения для экстракции добавляли 10 мл воды и 10 мл ЕА (этилацетата), и органическую фазу промывали водой и концентрировали до высыхания с получением соединения 20А, метил 6-((6-бром-1-фторнафтален-2-ил)окси)никотината, 1,2 г, выход: 77,0%. LCMS (ESI): рассчитано для $C_{17}H_{11}BrFNO_3$; $[M+H]^+$: 376,0, обнаружено: 376,0.

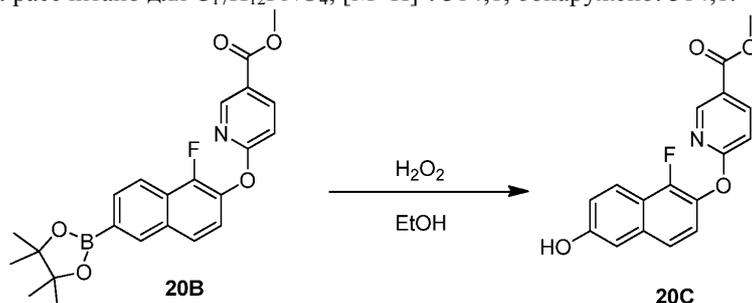


(b) Со ссылкой на следующее уравнение реакции соединение 20А (200 мг, 0,53 ммоль, 1 экв.) растворяли в сухом THF (2 мл), затем добавляли KOAc (104 мг, 1,06 ммоль, 2 экв.), Pd(dppf)₂Cl₂ (39 мг, 0,053 ммоль, 0,1 экв.) и бис(пинаколато)диборон (135 мг, 0,53 ммоль, 1 экв.) в N₂, и реакционную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения для экстракции добавляли 10 мл воды и 10 мл EtOAc, и органическую фазу промывали водой и концентрировали до высыхания. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: EtOAc=3:1) с получением соединения 20В, метил 6-((1-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафтален-2-ил)окси)никотинат, 151 мг, выход: 67,1%. LCMS (ESI): рассчитано для $C_{23}H_{23}BFNO_5$; $[M+H]^+$: 424,2, обнаружено: 424,2.

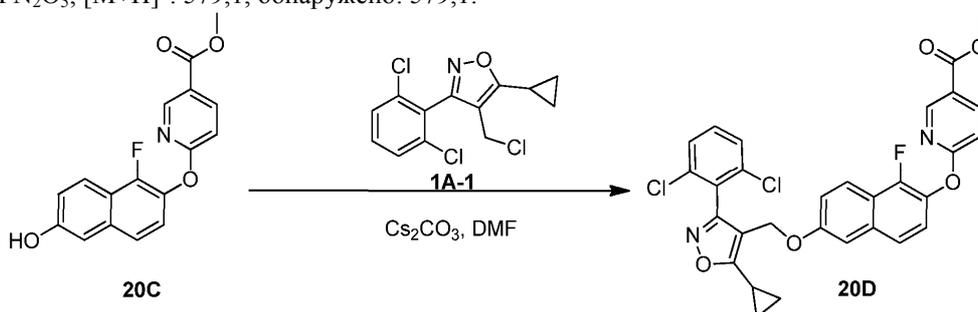


(с) Со ссылкой на следующее уравнение реакции соединение 20В (100 мг) растворяли в EtOH (2 мл), затем добавляли 30% водный раствор H₂O₂ (1 мл). Реакционную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 1 ч, гасили насыщенным водным Na₂SO₃ и экстрагировали ЕА. Органическую фазу концентрировали и очищали на колонке (PE/EA=3/1) с получением соединения 20С (36 мг, выход:

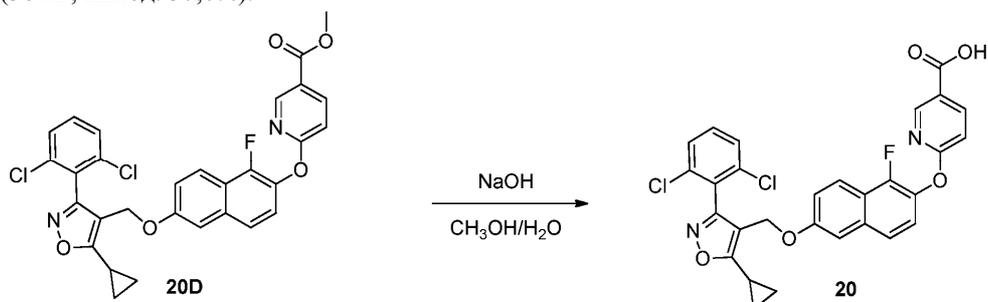
37,0%). LCMS (ESI): рассчитано для $C_{17}H_{12}FNO_4$; $[M+H]^+$: 314,1, обнаружено: 314,1.



(d) Со ссылкой на следующее уравнение реакции соединение 20C (0,2 г, 0,47 ммоль, 1 экв.), 1A-1 (0,1 г, 0,47 ммоль, 1 экв.) и карбонат цезия (0,306 г, 0,94 ммоль, 2 экв.) растворяли в DMF (10 мл) для вступления в реакцию. Реакцию проводили при 65°C в течение 2 ч. После охлаждения для экстракции добавляли 10 мл воды и 10 мл EtOAc, и органическую фазу промывали водой и концентрировали до высыхания с получением соединения 20D, 0,21 г, выход: 80,0%. LCMS (ESI): рассчитано для $C_{30}H_{21}Cl_2FN_2O_5$; $[M+H]^+$: 579,1, обнаружено: 579,1.



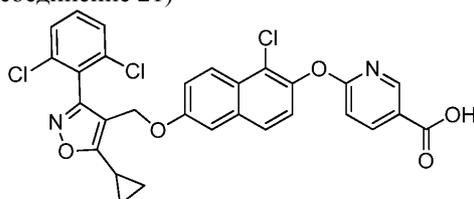
(e) Со ссылкой на следующее уравнение реакции соединение 20D (100 мг) растворяли в сухом THF (2 мл), затем добавляли 10% водный раствор NaOH (1 мл) в N_2 , и реакционную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч. pH реакционного раствора доводили до 3-4 путем добавления 1N раствора HCl, и для экстракции добавляли 10 мл EA. Органическую фазу концентрировали и очищали на колонке (элюирование PE/EA/AcOH=1/1/0,01) с получением указанного в заголовке соединения 20 (36 мг, выход: 37,0%).



1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,63 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,30 (dd, $J=8,7, 2,4$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,64 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J=4,3$ Гц, 2H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,17 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,09 (s, 2H), 1,22-1,06 (m, 5H). LCMS (ESI): рассчитано для $C_{29}H_{19}Cl_2FN_2O_5$; $[M+H]^+$: 565,1, обнаружено: 565,1.

Пример 21.

Получение 6-((1-хлор-6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)нафтален-2-ил)окси)никотиновой кислоты (соединение 21)



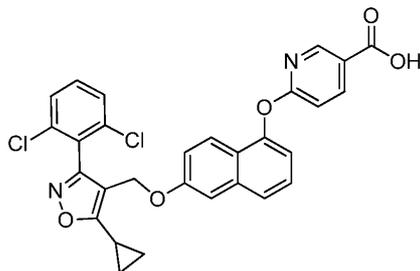
Следуя методике примера 20, указанное в заголовке соединение 21 получали путем замены 6-бром-1-хлорнафтален-2-ола на 20A-1.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,63 (s, 1H), 8,27 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,87-7,63 (m, 4H), 7,60 (s, 1H), 7,40-7,24 (m, 2H), 7,11 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,96 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,47-2,40 (m, 1H), 1,23-1,08 (m,

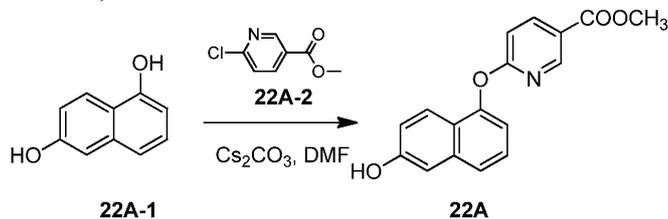
4H). LCMS (ESI): рассчитано для $C_{29}H_{19}Cl_3N_2O_5$; $[M+H]^+$: 581,0, обнаружено: 581,0.

Пример 22.

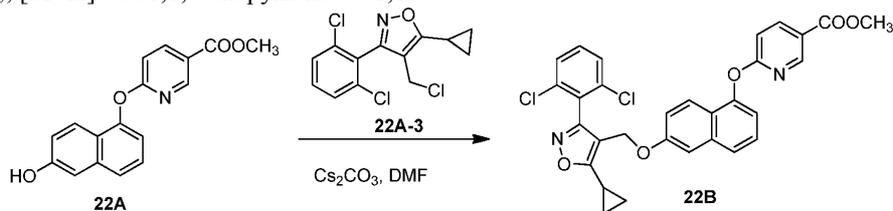
Получение 6-(((6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)нафтален-1-ил)окси)никотиновой кислоты (соединение 22)



(a) Со ссылкой на следующее уравнение реакции (метод D) соединение 22A-1 (2,0 г, 12,49 ммоль, 1 экв.), соединение 22A-2 (1,71 г, 9,99 ммоль, 0,8 экв.) и карбонат цезия (6,09 г, 18,74 ммоль, 1,5 экв.) растворяли в DMF (20 мл) для вступления в реакцию. Реакцию проводили при 65°C в течение 3 ч. После охлаждения для экстракции добавляли 30 мл воды и 30 мл EA (этилацетата), и органическую фазу промывали водой и концентрировали до высыхания. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:AcOEt=5:1) с получением соединения 22A, метил 6-(((6-гидрохунафтален-1-ил)окси)никотината, 1,1 г, выход: 37,3%. LCMS (ESI): рассчитано для $C_{17}H_{13}NO_4$; $[M+H]^+$: 296,1, обнаружено: 296,1.

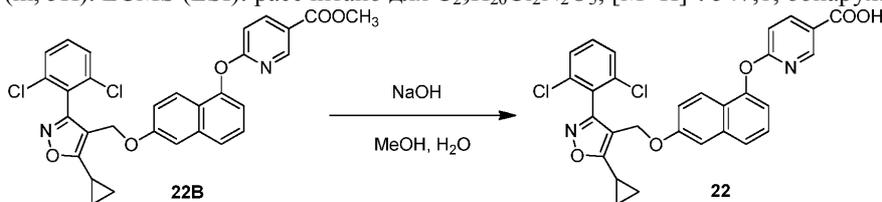


(b) Со ссылкой на следующее уравнение реакции соединение 22A (0,2 г, 0,68 ммоль, 1 экв.), 22A-3 (0,2 г, 0,68 ммоль, 1 экв.) и карбонат цезия (0,44 г, 1,36 ммоль, 2 экв.) растворяли в DMF (5 мл) для вступления в реакцию. Реакцию проводили при 40°C в течение 2 ч. После охлаждения для экстракции добавляли 10 мл воды и 10 мл EA, и органическую фазу промывали водой и концентрировали до высыхания с получением соединения 22B, метил 6-(((6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)нафтален-1-ил)окси)никотината, 0,31 г, выход: 81,2%. LCMS (ESI): рассчитано для $C_{30}H_{22}Cl_2N_2O_5$; $[M+H]^+$: 561,1, обнаружено: 561,1.



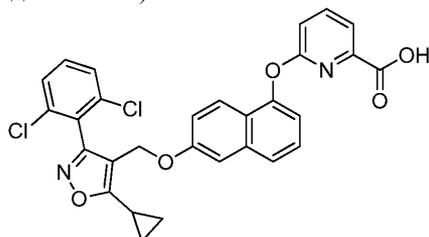
(c) Со ссылкой на следующее уравнение реакции соединение 22B (100 мг) растворяли в метаноле (2 мл), затем добавляли 10% водный раствор NaOH (1 мл), температуру повышали до 60°C, и реакцию проводили в течение 0,5 ч. pH реакционного раствора доводили до 2-4 путем добавления 1N раствора HCl, и для экстракции добавляли 10 мл EA. Органическую фазу концентрировали на колонке (элюирование PE/EA/AcOH=1/1/0,01) с получением указанного в заголовке соединения 22 (42 мг, выход: 43,2%).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,11 (br s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,28 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,56-7,61 (m, 3H), 7,45-7,53 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,15 (t, $J=9,6$ Гц, 2H), 6,9 (d, $J=9,2$ Гц, 2H), 4,98 (s, 2H), 1,09-1,28 (m, 5H). LCMS (ESI): рассчитано для $C_{29}H_{20}Cl_2N_2O_5$; $[M+H]^+$: 547,1, обнаружено: 547,1.



Пример 23.

Получение 6-((6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)нафтален-1-ил)окси)пиколиновой кислоты (соединение 23)

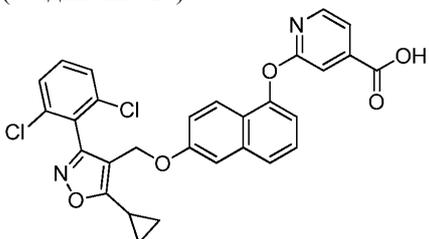


Следуя методике примера 22, указанное в заголовке соединение 23 получали путем замены метил 6-фторпиколината на 22А-2.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,99 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,78 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,73 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,63 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,20 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,09 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,94-6,90 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 1,23-1,09 (m, 5H). LCMS (ESI): рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 547,1, обнаружено: 547,1.

Пример 24.

Получение 2-((6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)нафтален-1-ил)окси)изоникотиновой кислоты (соединение 24)

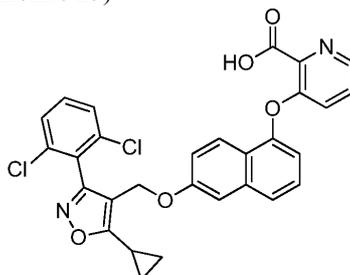


Следуя методике примера 22, указанное в заголовке соединение 24 получали путем замены метил 2-фторизоникотината на 22А-2.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,22 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,58 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,53-7,42 (m, 3H), 7,38 (s, 2H), 7,11 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,89 (dd, J=9,2, 2,4 Гц, 1H), 4,98 (s, 2H), 1,22-1,07 (m, 5H). LCMS (ESI): рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 547,1, обнаружено: 547,1.

Пример 25.

Получение 3-((6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)нафтален-1-ил)окси)пиколиновой кислоты (соединение 25)

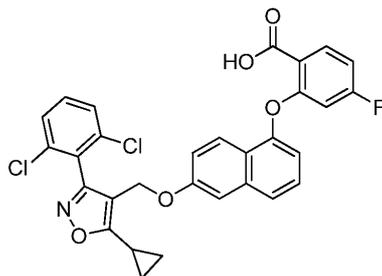


Следуя методике примера 22, указанное в заголовке соединение 25 получали путем замены метил 3-фторпиколината на 22А-2.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,41-8,37 (m, 1H), 7,90 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,62-7,54 (m, 3H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,77 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,00 (s, 2H), 1,21-1,10 (m, 5H). LCMS (ESI): рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 547,1, обнаружено: 547,1.

Пример 26.

Получение 2-(((6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)нафтален-1-ил)окси)-4-фторбензойной кислоты (соединение 26)

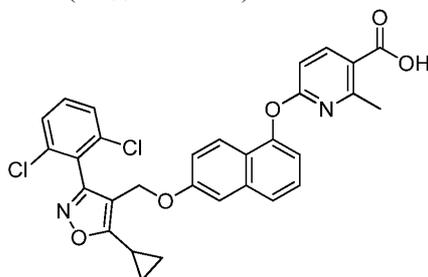


Следуя методике примера 22, указанное в заголовке соединение 26 получали путем замены метил 2,4-дифторбензоата на 22А-2.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,22 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,57 (s, 2H), 7,52-7,43 (m, 3H), 7,38 (s, 2H), 7,11 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,90 (s, OH), 4,98 (s, 2H), 1,20-1,06 (m, 5H). LCMS (ESI): рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{FNO}_5$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 564,1, обнаружено: 564,1.

Пример 27.

Получение 6-(((6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)нафтален-1-ил)окси)-2-метилникотиновой кислоты (соединение 27)

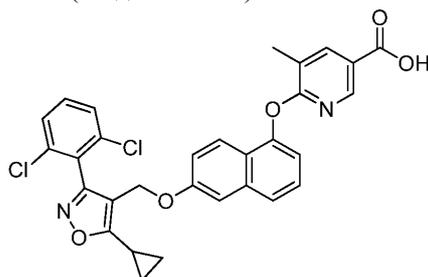


Следуя методике примера 22, указанное в заголовке соединение 27 получали путем замены метил 6-хлор-2-метилникотината на 22А-2.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,20 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,63 (dd, $J=8,8, 4,5$ Гц, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,52-7,43 (m, 1H), 7,38 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,90 (dd, $J=9,2, 2,5$ Гц, 1H), 6,81 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,23-1,00 (m, 5H). LCMS (ESI): рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 561,1, обнаружено: 561,1.

Пример 28.

Получение 6-(((6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)нафтален-1-ил)окси)-5-метилникотиновой кислоты (соединение 28)

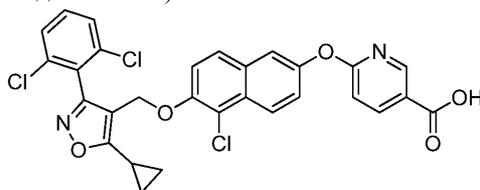


Следуя методике примера 22, указанное в заголовке соединение 28 получали путем замены метил 6-хлор-5-метилникотината на 22А-2.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,31 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,19 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,61-7,55 (m, 3H), 7,53-7,44 (m, 2H), 7,38 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,88 (dd, $J=9,1, 2,5$ Гц, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,20-1,08 (m, 5H). LCMS (ESI): рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 561,1, обнаружено: 561,1.

Пример 29.

Получение 6-((5-хлор-6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-изоксазол-4-ил)метокси)нафтален-2-ил)окси)никотиновой кислоты (соединение 29)

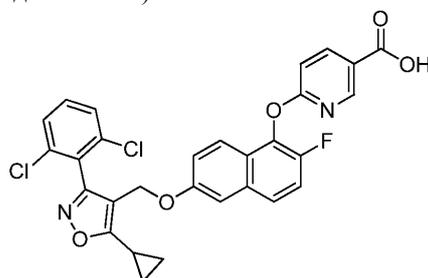


Следуя методике примера 32, указанное в заголовке соединение 29 получали путем замены 6-бром-1-хлорнафтален-2-ола на 32А-1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,63 (s, 1H), 8,29 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,92 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65-7,46 (m, 4H), 7,38 (s, 2H), 7,17 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,09 (s, 2H), 1,21-1,02 (m, 5H). LCMS (ESI): рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_5$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 581,0, обнаружено: 581,0.

Пример 30.

Получение 6-((6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-фторнафтален-1-ил)окси)никотиновой кислоты (соединение 30)

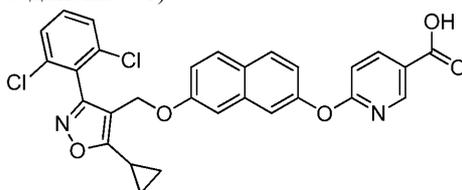


Следуя методике примера 20, указанное в заголовке соединение 30 получали путем замены 6-бром-2-фторнафтален-1-ола на 20А-1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,59 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,31 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,86 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,66 (d, J=6,9 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,56 (dd, J=5,7, 3,3 Гц, 1H), 7,51 (dd, J=9,0, 7,1 Гц, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,25 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,05 (dd, J=9,2, 2,4 Гц, 1H), 5,02 (s, 2H), 1,28-1,08 (m, 5H). LCMS (ESI): рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_5$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 565,1, обнаружено: 565,1.

Пример 31.

Получение 6-((7-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)нафтален-2-ил)окси)никотиновой кислоты (соединение 31)

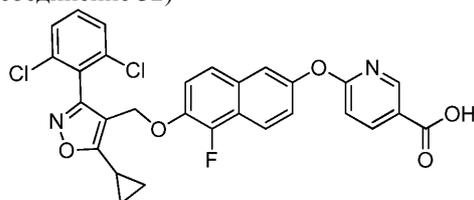


Следуя методике примера 1, указанное в заголовке соединение 31 получали путем замены нафтален-2,7-диола на 1А-2.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,64 (s, 1H), 8,28 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,85 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,77 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,58 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,55-7,43 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,13 (t, J=9,9 Гц, 2H), 6,89 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,95 (s, 2H), 1,29-1,06 (m, 5H). LCMS (ESI): рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 547,1, обнаружено: 547,1.

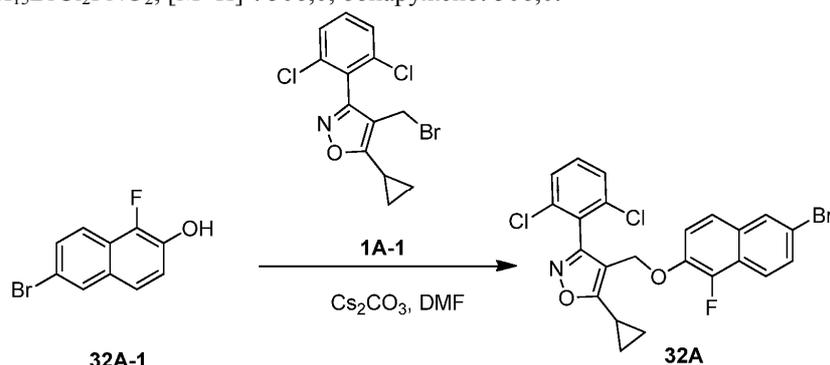
Пример 32.

Получение 6-((6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-5-фторнафтален-2-ил)окси)никотиновой кислоты (соединение 32)

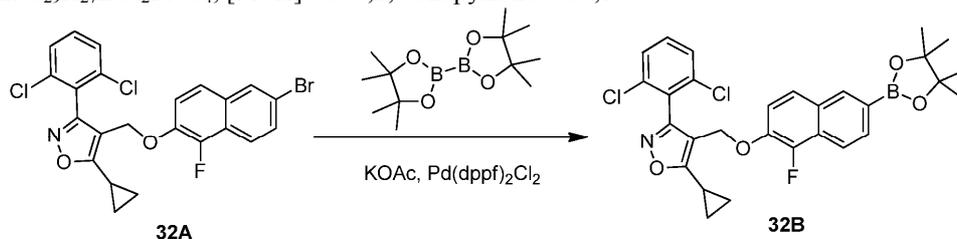


(а) Со ссылкой на следующее уравнение реакции (метод В), соединение 32А-1 (1,0 г, 4,15 ммоль, 1 экв.), соединение 1А-1 (1,44 г, 4,15 ммоль, 1 экв.) и карбонат цезия (2,70 г, 8,30 ммоль, 2 экв.) растворяли в DMF (10 мл) для вступления в реакцию. Реакцию проводили при 65°C в течение 2 ч. После охлаждения для экстракции добавляли 10 мл воды и 10 мл ЕА (этилацетата), и органическую фазу промывали водой

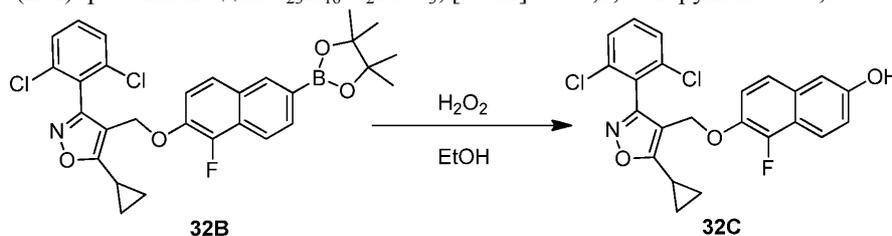
и концентрировали до высыхания с получением соединения 32А, 4-(((6-бром-1-фторнафтален-2-ил)окси)метил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазола, 1,51 г, выход: 71,9%. LCMS (ESI): рассчитано для $C_{23}H_{15}BrCl_2FNO_2$; $[M+H]^+$: 506,0, обнаружено: 506,0.



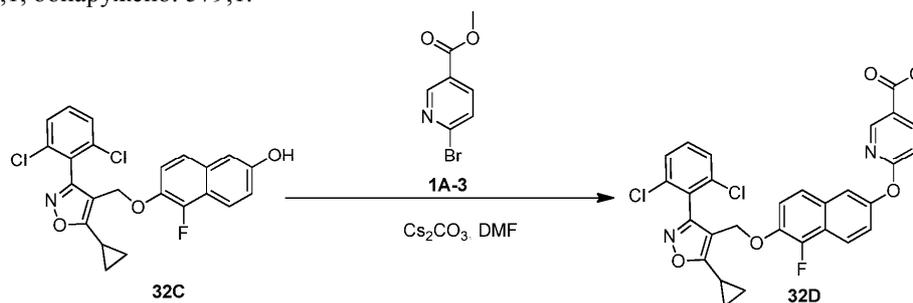
(b) Со ссылкой на следующее уравнение реакции соединение 32А (200 мг, 0,39 ммоль, 1 экв.) растворяли в сухом THF (2 мл), затем добавляли KOAc (76 мг, 0,78 ммоль, 2 экв.), Pd(dppf)₂Cl₂ (28 мг, 0,039 ммоль, 0,1 экв.) и бис(пинаколато)диборон (100 мг, 0,39 ммоль, 1 экв.) в N₂, и реакционную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения для экстракции добавляли 10 мл воды и 10 мл EA, и органическую фазу промывали водой и концентрировали до высыхания. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:AcOEt=3:1) с получением соединения 32В, 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(((1-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафтален-2-ил)окси)метил)изоксазола, 137 мг, выход: 62,8%. LCMS (ESI): рассчитано для $C_{29}H_{27}BCl_2FNO_4$; $[M+H]^+$: 554,1, обнаружено: 554,1.



(c) Со ссылкой на следующее уравнение реакции соединение 32В (100 мг) растворяли в EtOH (2 мл), затем добавляли 30% водный раствор H₂O₂ (1 мл). Реакционную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 1 ч, гасили насыщенным водным Na₂SO₃ и экстрагировали EA. Органическую фазу концентрировали и очищали на колонке (PE/EA=3/1) с получением соединения 32С (61 мг, выход: 76,2%). LCMS (ESI): рассчитано для $C_{23}H_{16}Cl_2FNO_3$; $[M+H]^+$: 444,1, обнаружено: 444,1.

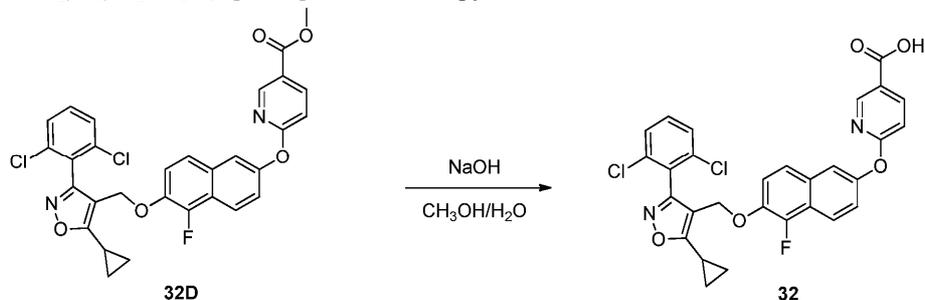


(d) Со ссылкой на следующее уравнение реакции соединение 32С (50 мг, 0,11 ммоль, 1 экв.), 1А-3 (24,3 мг, 0,11 ммоль, 1 экв.) и карбонат цезия (71,5 мг, 0,22 ммоль, 2 экв.) растворяли в DMF (1 мл) для вступления в реакцию. Реакцию проводили при 65°C в течение 2 ч. После охлаждения для экстракции добавляли 5 мл воды и 5 мл EA, и органическую фазу промывали водой и концентрировали до высыхания с получением соединения 32D, 40 мг, выход: 61,5%. LCMS (ESI): рассчитано для $C_{30}H_{21}Cl_2FN_2O_5$; $[M+H]^+$: 579,1, обнаружено: 579,1.

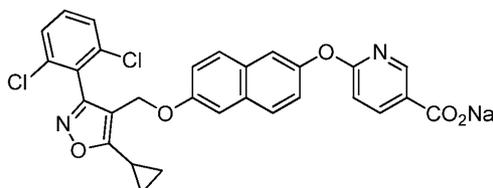


(е) Со ссылкой на следующее уравнение реакции соединение 32D (30 мг) растворяли в MeOH (1 мл), затем добавляли водный раствор 10% NaOH (0,5 мл) в N₂, и реакционную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч. pH реакционного раствора доводили до 3-4 путем добавления 1N раствора HCl, и для экстракции добавляли 5 мл EA. Органическую фазу концентрировали и очищали на колонке (элюирование PE/EA/AcOH=1/1/0,01) с получением указанного в заголовке соединения 32 (21 мг, выход: 71,7%).

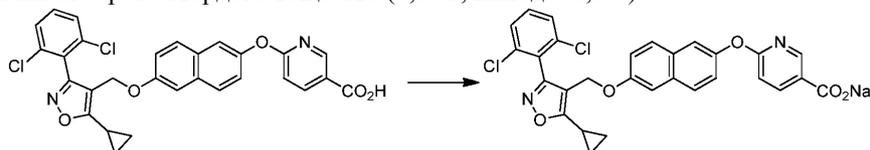
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,59 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,31 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,86 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,62 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,56 (dd, J=5,7, 3,3 Гц, 1H), 7,51 (dd, J=9,0, 7,1 Гц, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,25 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,06 (dd, J=5,7, 4,3 Гц, 1H), 5,02 (s, 2H), 1,26-1,09 (m, 5H). LCMS (ESI): рассчитано для C₂₉H₁₉Cl₂FN₂O₅; [M+H]⁺: 565,1, обнаружено: 565,1.



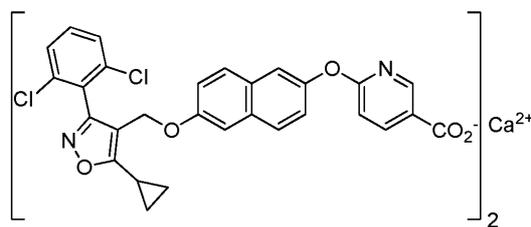
Пример 33.
Получение 6-((6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)нафтаден-2-ил)окси)никотината натрия.



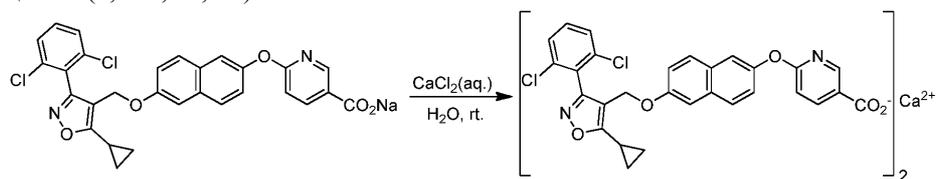
Водный раствор NaOH (30%, 1,44 г, 1,2 экв.) добавляли в раствор соединения 1 (4,99 г, 9,12 ммоль) в EtOH при r.t. После нагревания реакционной смеси при кипячении с обратным холодильником в течение 6 ч, ее охлаждали до r.t. Твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали EtOH (10 мл) и сушили с получением серого твердого вещества (4,07 г, выход: 78,3%).



Пример 34.
Получение 6-((6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)нафтаден-2-ил)окси)никотината кальция.

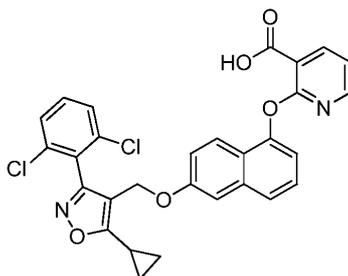


В раствор соединения 35 (1,00 г, 1,76 ммоль) в воде (10 мл) добавляли раствор CaCl₂ (1,0 г, 20%) в воде. Образовался белый осадок. После встряхивания реакционной смеси при r.t. В течение 4 ч твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали водой (2,0 мл) с получением продукта в виде белого твердого вещества (0,80 г, 76,7%).



Пример 35.

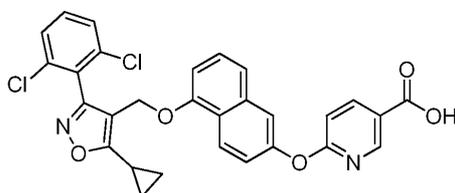
Получение 2-((6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)нафтален-1-ил)окси)никотиновой кислоты



Указанное в заголовке соединение 35 получали по методу D, следуя методике примера 22. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,31 (s, 1H), 8,29-8,24 (m, 1H), 8,15-8,10 (m, 1H), 7,67 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,64-7,56 (m, 3H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,36 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,06 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,92-6,87 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 1,24-1,08 (m, 5H). LCMS (ESI): рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 547,1, обнаружено: 547,1.

Пример 36.

Получение 6-((5-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)нафтален-2-ил)окси)никотиновой кислоты



Указанное в заголовке соединение 36 получали по методу B, следуя методике примера 32. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,19 (s, 1H), 8,65 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,29 (dd, $J=8,6, 2,4$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,65-7,54 (m, 3H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,19 (dd, $J=9,2, 2,4$ Гц, 1H), 7,14 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,01 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 5,09 (s, 2H), 1,31-1,07 (m, 6H). LCMS (ESI): рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 547,1, обнаружено: 547,1.

Пример 37.

Получение 6-((5-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-5-фторнафтален-2-ил)окси)-2-метилникотиновой кислоты



Указанное в заголовке соединение 37 получали по методу B, следуя методике примера 32. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,01 (s, 1H), 8,24 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,43-7,34 (m, 2H), 6,92 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,09 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,19-1,08 (m, 4H). LCMS (ESI): рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_5$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 579,1, обнаружено: 579,1.

Пример 38.

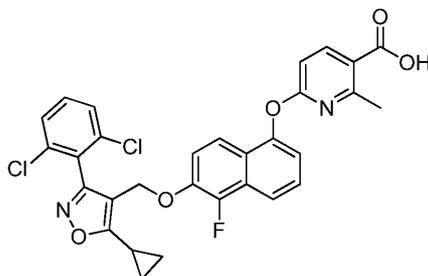
Получение 6-((7-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-фторнафтален-2-ил)окси)никотиновой кислоты



Указанное в заголовке соединение 38 получали по методу B, следуя методике примера 32. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,64 (s, 1H), 8,30 (dd, $J=8,7, 2,4$ Гц, 1H), 7,96 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,64-7,48 (m, 3H), 7,37 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,07-1,89 (m, 1H), 0,94-0,76 (m, 4H). LCMS (ESI): рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_5$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 565,1, обнаружено: 565,1.

Пример 39.

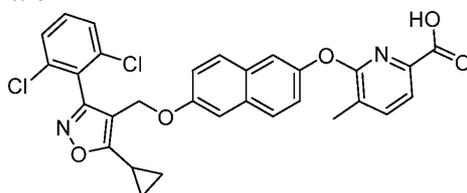
Получение 6-((6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-5-фторнафтален-1-ил)окси)-2-метилникотиновой кислоты



Указанное в заголовке соединение 39 получали по методу В, следуя методике примера 32. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,94 (dd, $J=7,9, 5,0$ Гц, 1H), 7,83 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,72-7,59 (m, 2H), 7,58-7,49 (m, 2H), 7,49-7,38 (m, 2H), 7,25-6,97 (m, 1H), 6,67 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,52 (d, $J=16,9$ Гц, 1H), 5,24 (d, $J=16,9$ Гц, 1H), 2,70-2,96 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,05-0,89 (m, 4H). LCMS (ESI): рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_5$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 579,1, обнаружено: 579,1.

Пример 40.

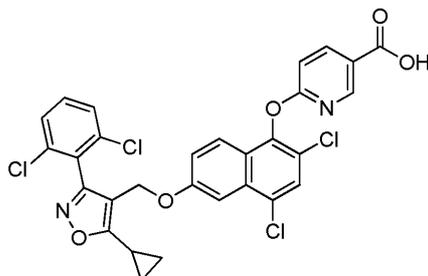
Получение 6-((6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)нафтален-1-ил)окси)-5-метилпиколиновой кислоты



Указанное в заголовке соединение 40 получали по методу D, следуя методике примера 22. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,34 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,22 (t, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,03-6,93 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 2,95-2,58 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,01 (m, 4H). LCMS (ESI): рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 561,1, обнаружено: 561,1.

Пример 41.

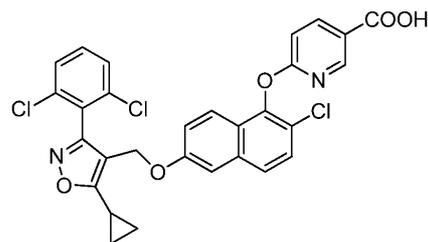
Получение 6-((2,4-дихлор-6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)нафтален-1-ил)окси)никотиновой кислоты



Указанное в заголовке соединение 41 получали по методу С, следуя методике примера 20. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,17 (s, 1H), 8,66 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,34 (dd, $J=8,6, 2,4$ Гц, 1H), 7,84-7,78 (m, 2H), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,38 (dd, $J=9,1, 2,3$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,92 (s, 2H), 2,45-2,41 (m, 1H), 1,22-1,10 (m, 4H). LCMS (ESI): рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{18}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}_5$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 615,0, обнаружено: 615,0.

Пример 42.

Получение 6-((2-хлор-6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)нафтален-1-ил)окси)никотиновой кислоты

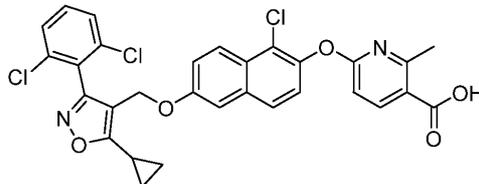


Указанное в заголовке соединение 42 получали по методу С, следуя методике примера 20. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,15 (s, 1H), 8,65 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,31 (dd, $J=8,6, 2,4$ Гц, 1H), 7,76 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J=8,8$ Гц, 3H), 7,66-7,59 (m, 1H), 7,51 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,22 (dd, $J=9,1,$

2,4 Гц, 1H), 7,19 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,87 (s, 2H), 2,46-2,40 (m, 1H), 1,30-1,09 (m, 4H). LCMS (ESI): рассчитано для $C_{29}H_{19}Cl_3N_2O_5$; $[M+H]^+$: 581,0, обнаружено: 581,0.

Пример 43.

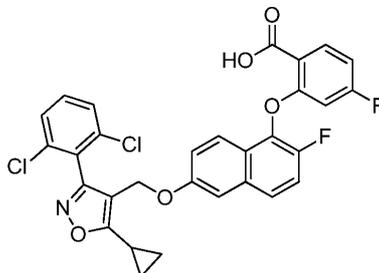
Получение 6-((1-хлор-6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)нафтален-2-ил)окси)-2-метилникотиновой кислоты



Указанное в заголовке соединение 43 получали по методу С, следуя методике примера 20. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 12,97 (s, 1H), 8,24 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,00 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,80 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,60 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,43 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,12 (dd, J=9,2, 2,5 Гц, 1H), 6,95 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,23-1,11 (m, 5H). LCMS (ESI): рассчитано для $C_{30}H_{21}Cl_3N_2O_5$; $[M+H]^+$: 595,1, обнаружено: 595,1.

Пример 44.

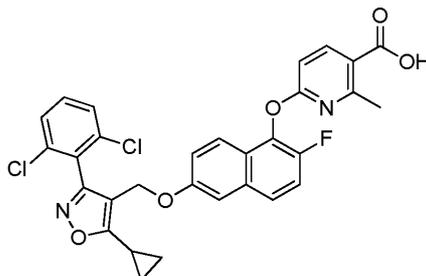
Получение 2-((6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-фторнафтален-1-ил)окси)-4-фторбензойной кислоты



Указанное в заголовке соединение 44 получали по методу С, следуя методике примера 20. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 13,04 (s, 1H), 7,82 (t, J=8,6 Гц, 1H), 7,71 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,57 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,39 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 7,01 (dd, J=9,3, 2,4 Гц, 1H), 6,88 (dd, J=12,3, 2,4 Гц, 1H), 6,73 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 1,28-1,05 (m, 4H). LCMS (ESI): рассчитано для $C_{30}H_{19}Cl_2F_2NO_5$; $[M+H]^+$: 582,1, обнаружено: 582,1.

Пример 45.

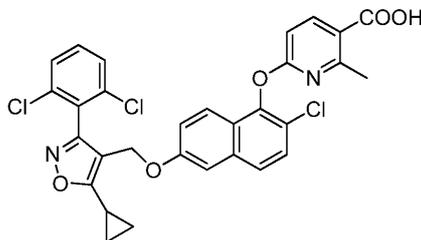
Получение 6-((6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-фторнафтален-1-ил)окси)-2-метилникотиновой кислоты



Указанное в заголовке соединение 45 получали по методу С, следуя методике примера 20. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 12,98 (s, 1H), 8,21 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,65 (dd, J=9,3, 1,7 Гц, 1H), 7,57 (d, J=7,7 Гц, 2H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,37 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 6,98 (dd, J=9,2, 2,5 Гц, 1H), 6,87 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 1,22-1,09 (m, 4H). LCMS (ESI): рассчитано для $C_{30}H_{21}Cl_2FN_2O_5$; $[M+H]^+$: 579,1, обнаружено: 579,1.

Пример 46.

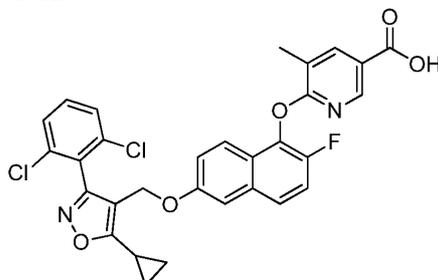
Получение 6-((2-хлор-6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)нафтален-1-ил)окси)-2-метилникотиновой кислоты



Указанное в заголовке соединение 46 получали по методу С, следуя методике примера 20. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,03 (s, 1H), 8,25 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,76 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,50 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,18 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,04 (dd, $J=9,2, 2,4$ Гц, 1H), 6,95 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,59-2,54 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,27-1,15 (m, 4H). LCMS (ESI): рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_5$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 595,1, обнаружено: 595,1.

Пример 47.

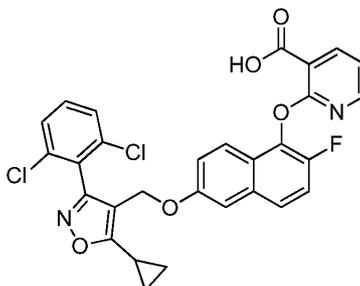
Получение 6-((6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-фторнафтален-1-ил)окси)-5-метилникотиновой кислоты



Указанное в заголовке соединение 47 получали по методу С, следуя методике примера 20. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,09 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,67-7,55 (m, 3H), 7,55-7,45 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,20-7,09 (m, 1H), 7,03-6,93 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,41-1,00 (m, 5H). LCMS (ESI): рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_5$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 579,1, обнаружено: 579,1.

Пример 48.

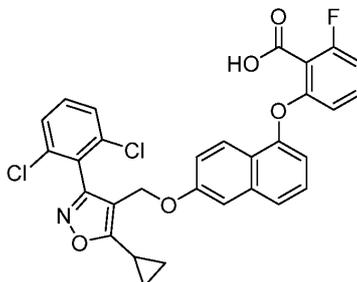
Получение 2-((6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-фторнафтален-1-ил)окси)никотиновой кислоты



Указанное в заголовке соединение 48 получали по методу С, следуя методике примера 20. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,29-8,27 (m, 1H), 8,22 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,09-8,06 (m, 1H), 7,53-7,47 (m, 3H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,96 (dd, $J=8,4, 2,4$ Гц, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,79 (p, $J=6,4$ Гц, 1H), 1,20-1,09 (m, 5H). LCMS (ESI): рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_5$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 565,1, обнаружено: 565,1.

Пример 49.

Получение 2-((6-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-фторнафтален-1-ил)окси)-4-фторбензойной кислоты



Указанное в заголовке соединение 49 получали по методу D, следуя методике примера 22. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,62 (s, 1H), 7,84 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,63-7,55 (m, 3H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,42 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,06 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,96 (dd, $J=9,1, 2,5$ Гц, 1H), 6,90 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,56 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,99 (s, 2H), 1,23-1,09 (m, 4H). LCMS (ESI): рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_5$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 564,1, обнаружено: 564,1.

Биологические примеры.

Пример А.

Способность связывания агонистов FXR.

Оценку эффекта активации соединения согласно настоящему изобретению в отношении связывания FXR с его костимулирующим фактором SRC-1 выполняли с использованием аналитических методов с разрешением по времени. Результаты перечислены в табл. 1.

Материалы эксперимента.

1. Белок: меченный глутатион-S-трансферазой (GST) человеческий белок FXR (Invitrogen).
2. Коактиватор: Меченный флуоресцеином коактиватор стероидных рецепторов (SRC2-2) (Invitrogen).
3. Реагент для выявления: набор для анализа флуоресценции с разрешением по времени LanthaScreen (Invitrogen).

Метод эксперимента.

1. Получали соединение в виде 10 мМ исходного раствора DMSO, и длительное время хранили в холодильнике при -20°C .
2. Перед экспериментом соединение разбавляли до 1 мМ, а затем соединение разбавляли в 3 раза до 10 точек концентрации с использованием DMSO. Затем использовали буфер G (Invitrogen PV4553) для разбавления этих 10 точек концентрации в 50 раз с получением рабочей текущей среды. В каждую лунку 384-луночного планшета добавляли 10 мкл каждого рабочего раствора.
3. Получали раствор человеческого белка FXR (конечная концентрация 20 нМ) в охлажденном буфере G, и в каждую лунку 384-луночного планшета добавляли 5 мкл раствора человеческого белка FXR.
4. Получали смесь буфера G, содержащую 2 мкМ меченого флуоресцеином коактиватора стероидных рецепторов и 20 нМ антитела GST.
5. В 384-луночный планшет добавляли 5 мкл смеси, полученной на этапе 4.
6. Центрифугировали 384-луночный планшет при 1000 g в течение 1 мин.
7. Инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре в темноте.
8. Считывали 384-луночный планшет при 520 нм и 495 нм на планшетном ридере Envision 2104.
9. Рассчитывали значение EC_{50} эффекта активации соединения.

Пример В.

Способность трансактивации агониста FXR.

Оценку способности соединения согласно настоящему изобретению стимулировать трансактивацию FXR выполняли с использованием метода экспрессии репортерного гена люциферазы. Результаты перечислены в табл. 1.

Материалы эксперимента

1. Клеточная линия: HEK293T (Invitrogen).
2. Плазмида для экспрессии: pBIND-hFXR-LBD-GAL4 (Promega), pGL4,35-люцифераза (Promega).
3. Среда для культивирования клеток: 10% сыворотка и двойное антитело. пенициллин/стрептомицин в среде DMEM.
4. Реагент для выявления: флуоресцентная система обнаружения Steady-Glo (Promega).
5. Реагент для трансфекции: реагент для трансфекции TransIT-293 (MIRUS BIO).

Метод эксперимента.

1. Получали соединение в виде 10 мМ исходного раствора DMSO, и длительное время хранили в холодильнике при -20°C .
2. Клетки HEK293T с восстановленными жизненными функциями высевали в чашки для культивирования 10 см с концентрацией $5,5 \times 10^6$ и инкубировали в течение 16 часов при 37°C в инкубаторе с 5% CO_2 .
3. Перед трансфекцией возвращали реагент для трансфекции к комнатной температуре. По каплям добавляли раствор TransIT в Opti-MEM и перемешивали путем переворачивания в течение 5 мин; добавляли плазмиды для экспрессии, перемешивали путем переворачивания и инкубировали при комнатной температуре в течение 20 мин.
4. Добавляли смесь для трансфекции после 3 этапа в подготовленную на этапе 2 чашку диаметром 10 см и инкубировали в течение 5-6 ч в инкубаторе с 5% CO_2 .
5. Разбавляли соединение в 3 раза до 10 точек концентрации с использованием DMSO; добавляли 25 нл соединения на лунку в 384-луночном планшете с использованием ультразвуковой пипетки Echo 550; добавляли на 384-луночный планшет клетки HEK293T с концентрацией 15000 клеток/лунку; инкубировали при 37°C в течение 16-20 ч в инкубаторе 5% CO_2 .
6. Добавляли 25 мкл флуоресцентного реагента Steady-Glo в каждую лунку и считывали флуоресценцию на планшетном ридере Envision 2104.
7. Рассчитывали значение EC_{50} активации соединения.

Таблица 1

Значения активности связывания агониста FXR, сгруппированные в следующем диапазоне: А означает $EC_{50} < 50$ нМ; В означает $50 < EC_{50} < 500$ нМ; С означает $EC_{50} > 500$ нМ

Соединение	Активность связывания FXR
соединение 1	В
соединение 2	В
соединение 3	С
соединение 4	В
соединение 5	С
соединение 6	В
соединение 7	С
соединение 8	В
соединение 9	В
соединение 10	В
соединение 11	А
соединение 12	А
соединение 13	В
соединение 14	В
соединение 15	В
соединение 16	А
соединение 17	С
соединение 18	В
соединение 19	С
соединение 20	В
соединение 21	В
соединение 22	А
соединение 23	С
соединение 24	А
соединение 25	В
соединение 26	А
соединение 27	А
соединение 28	А
соединение 29	В
соединение 30	А
соединение 31	А
соединение 32	А
соединение 33	В
соединение 34	В
соединение 35	А
соединение 36	В
соединение 37	В
соединение 38	А
соединение 39	А
соединение 40	С

соединение 41	С
соединение 42	С
соединение 43	В
соединение 44	А
соединение 45	А
соединение 46	В
соединение 47	А
соединение 48	А
соединение 49	В

Таблица 2

Значения клеточной активности, сгруппированные в следующем диапазоне: означает $EC_{50} < 200$ нМ; В означает $500 < EC_{50} < 1000$ нМ; С означает $EC_{50} > 1000$ нМ

Соединение	Клеточная активность
соединение 1	А
соединение 2	С
соединение 3	С
соединение 4	С
соединение 5	С
соединение 6	С
соединение 7	С
соединение 8	В
соединение 9	С
соединение 10	А
соединение 11	В
соединение 12	С
соединение 13	С
соединение 14	С
соединение 15	С
соединение 16	С
соединение 17	С
соединение 18	С
соединение 19	С
соединение 20	В
соединение 21	А

соединение 22	A
соединение 23	C
соединение 24	A
соединение 25	C
соединение 26	A
соединение 27	A
соединение 28	A
соединение 29	B
соединение 30	A
соединение 31	A
соединение 32	A
соединение 33	A
соединение 34	A
соединение 35	A
соединение 36	C
соединение 37	C
соединение 38	B
соединение 39	A
соединение 40	C
соединение 41	C
соединение 42	C
соединение 43	B
соединение 44	A
соединение 45	A
соединение 46	A
соединение 47	A
соединение 48	A
соединение 49	C

Пример С.

Фармакокинетические исследования на мышах.

Обычный метод РК (PK-pharmacokinetic (фармакокинетический)) исследования. Для в/в РК исследования группе из трех самцов мышей CD-1 натошак вводили соединение (2,0 мг/кг, 0,50 мг/мл в 5% солютоле в солевом прозрачном растворе), и брали 0,02 мл крови через 0,0830, 0,250, 0,500, 1,00, 2,00, 4,00, 8,00, 24,0 ч. Для PO РК (PO-pegos (перорально)) исследования группе из трех самцов мышей CD-1 натошак вводили соединение (10 мг/кг, 1 мг/мл в 5% солютоле в солевом прозрачном растворе), и брали 0,02 мл крови через 0,250, 0,500, 1,00, 2,00, 4,00, 6,00, 8,00, 24,0 ч. кровь собирали в EP пробирки (содержащие EDTA K2 0,85-1,15 мг) и центрифугировали при 3000 g или 3200 g при 4°C в течение 10 мин), и плазму выделяли и разделяли на два пузырька. Один использовали для биоанализа, а другой был резервным. Образцы содержали при -60°C или ниже, до анализа с помощью LC MS/MS. Образцы анализировали с помощью AB SCIEX INSTRUMENTS LC-MS/MS_AU-Triple Quad 6500 Plus, и данные обрабатывали с помощью Phoenix WinNonlin 6,3 (IV-некомпаратментная модель и PO-некомпаратментная модель).

РК Результаты.

Фармакокинетические результаты у мышей показаны в табл. 3.

Таблица 3
Фармакокинетические результаты у мышей

Соединение	IV				PO			
	T1/2 (ч)	Cl (мл/мин/кг)	Vd (л/кг)	AUC _{0-t} (нг/ч/мл)	Cmax (нг/мл)	Tmax (ч)	AUC _{0-t} (нг/ч/мл)	F (%)
1	0,85	47,4	1,75	705	641	0,83	1159	33%
10	1,6	9,26	0,66	3553	5503	0,417	9361	52,6%
11	1,44	6,66	0,294	4977	5726	0,5	8329	33,3%
21	1,28	35,8	1,75	969	1480	0,5	2220	46,2%
22	0,837	73,8	1,84	448	894	0,5	718	32%
24	0,94	105	2,94	330	209	0,3	198	12%
26	0,62	35	0,745	969	900	0,5	830	17%
27	1,61	19,7	0,897	1690	2078	0,5	2785	33,2%
28	0,977	28,4	0,663	1177	2130	0,5	1743	29,9%
31	0,614	110	2,77	304	133	0,333	140	9,74%
32	1,03	24	1,36	1395	1395	0,5	3810	54,7%
44	1,23	60,4	2,06	559	384	0,933	646	23,7%
45	1,4	22,1	1,04	1501	627	1,00	1140	15,7%
47	0,638	22,2	0,495	1500	2146	0,5	2140	28,6%

Пример D.

Терапевтическую эффективность соединений FXR оценивали на модели NASH, индуцированного STZ+DEN+HFD, у самцов мышей C57BL/6. Вкратце, новорожденным самцам мышей C57BL/6 на 2 неделе вводили стрептозоцин (STZ) для индуцирования диабета, а на 4 неделе диэтилнитрозамин (DEN) для стимуляции фиброза печени. Мышей, не получавших ни STZ, ни DEN, использовали в качестве отрицательного контроля (группа 1, n=12) и кормили обычным рационом. На 6 неделе отобрали 60 мышей с диабетом (глюкоза в крови >12 ммоль/л после 6 ч натощак) и кормили пищей с высоким содержанием жиров (HFD, пища, содержащая 60 ккал% жира). После одной недели HFD животных случайным образом распределяли на 5 групп в зависимости от массы тела: 2 группа (n=12), группа с моделью заболевания, без лечения соединением; 3 группа (n=10), группа положительного контроля, получавшая OCA (OCA-obeticholic acid (обетихолевая кислота)) (30 мг/кг); 4 группа (n=12), получавшая соединение 1 (3 мг/кг); 5 группа (n=12), получавшая соединение 1 (10 мг/кг); 6 группа (n=12), получавшая соединение 1 (30 мг/кг). OCA и соединения 1 вводили PO QD (PO OD-per os omne in die (перорально раз в день)) в течение 7 недель. На следующий день после введения последней дозы всех животных подвергали эвтаназии, а ткани печени фиксировали формалином для патологической оценки.

На фиг. 1 показано снижение показателя NAS (NAS-Nonalcoholic Fatty Liver Disease Activity Score (Оценка активности неалкогольной жировой болезни печени)) после лечения соединением 1 в модели заболевания мышей STZ+DEN+HFD. На фиг. 2 показано уменьшение фиброза печени после лечения соединением 1 в модели заболевания мышей STZ+DEN+HFD. Как показано на фиг. 1, лечение соединением 1 в низкой дозе (3 мг/кг), средней дозе (10 мг/кг) и высокой дозе (30 мг/кг), соответственно, показало дозозависимое уменьшение стеатоза гепатоцитов (p<0,001). группа 30 мг/кг показала снижение показателя NAS на 46,2% по сравнению с экспериментальной группой, группа положительного контроля (OCA 30 мг/кг) также показала снижение показателя NAS. Как показано на фиг. 2, лечение соединением 1 в низкой (3 мг/кг) и высокой дозах (30 мг/кг) значительно ингибировало прогрессирование фиброза печени, а в группе с дозой 30 мг/кг процентное значение цирроза снизилось на 15,2%. В заключение, после 7-недельного лечения по 30 мг/кг в день соединение 1 значительно снижало показатель NAS и фиброз печени.

Пример E.

Терапевтическую эффективность соединений FXR оценивали у самцов крыс SD в модели NASH, индуцированного DEN+HFD+CHOL.

Новорожденным самцам крыс на 2 неделе после рождения вводили инъекцию DEN для создания модели NASH. Животные отрицательного контроля (1 группа, n=10) не получали инъекции DEN. На 4 неделе 50 крыс, которые получали инъекцию DEN, переводили на диету HFD+CHOL (60 ккал% жира +1,25% холестерина +0,5% холата) на 8 недель, в то время как животные отрицательного контроля все еще находились на обычном рационе. На 5 неделе крыс, получавших DEN, случайным образом распределяли на 5 групп (группы 2-6) в зависимости от массы тела. Группа заболевания (2 группа, n=10) лече-

ние не получала; группа ОСА (3 группа, n=10) получала ОСА по 30 мг/кг. 4-6 группы (n=10 в каждой) получали соединение 1 в низкой (3 мг/кг), средней (3 мг/кг) и высокой дозах (3 мг/кг). ОСА и соединение 1 вводили PO QD в течение 7 недель. На следующий день после последней дозы всех животных подвергли эвтаназии, а ткани печени фиксировали формалином для патологической оценки.

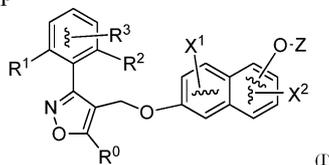
На фиг. 3 показано снижение показателя NAS после лечения соединением 1 у крыс, получавших DEN+HFD+CHOL.

На фиг. 4 показано уменьшение фиброза печени после лечения соединением 1 у крыс, получавших DEN+HFD+CHOL.

Как показано на фиг. 3, лечение соединением 1 в низкой (3 мг/кг), средней (10 мг/кг) и высокой дозах (30 мг/кг), соответственно, показало дозозависимое снижение показателя NAS (все $p < 0,001$). Показатель NAS в группе 30 мг/кг был ниже на 42,9% по сравнению с группой модели (группа 2). Положительный контроль (ОСА 30 мг/кг) также показал снижение показателя NAS ($p < 0,001$). Как показано на фиг. 4, лечение соединением 1 в низкой (3 мг/кг), средней (10 мг/кг) и высокой дозах (30 мг/кг) значительно ингибировало развитие фиброза печени (оба $p < 0,01$). Лечение в группе 30 мг/кг снижало процентное значение цирроза печени на 28,0%.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение для активации активности FXR, имеющее структуру формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер



где R^1 , R^2 и R^3 независимо выбирают из H, галогена, незамещенного или галогензамещенного C_{1-6} алкила и незамещенного или галогензамещенного C_{1-6} алкокси при условии, что по меньшей мере один из R^1 , R^2 и R^3 не является водородом, R^0 выбирают из незамещенного или галогензамещенного C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{4-7} алкилциклоалкила;

X^1 и X^2 независимо выбирают из H и галогена;

фрагмент -O-Z соединен с нафталиновым кольцом;

где Z представляет остаток, выбранный из 6-10-членного арила или 5-10-членного гетероарила, обязательно имеющего один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O и S, где 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил замещен R^4 и необязательно дополнительно замещен R^5 ;

где R^4 выбирают из -COOH, -CH₂COOH, -NHSO₂CF₃, -SO₂NH-C₁₋₆ алкила, -SO₃H, -CONHSO₂-C₁₋₆ алкила, -CONHSO₂-C₃₋₆ циклоалкила, -CONHSO₂-6-10-членного арила и -CONHSO₂-6-10-членного арила, замещенного C_{1-6} алкилом в ариле, и где R^5 выбирают из H, C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галоалкила, -O-(C_{1-6} алкила) и -NH-(C_{1-6} алкила).

2. Соединение по п.1, где R^1 , R^2 и R^3 независимо выбирают из H, галогена и C_{1-3} перфторалкокси, а R^0 выбирают из изопропила или циклопропила.

3. Соединение по п.2, где R^1 , R^2 и R^3 независимо выбирают из H, Cl, F и -O-CF₃.

4. Соединение по п.1, где R^1 и R^2 представляют Cl, а R^3 выбирают из H, F или -O-CH₃; или R^1 представляет -O-CF₃, при этом R^2 и R^3 представляют H.

5. Соединение по п.1, где Z представляет фенил, который замещен R^4 и необязательно замещен R^5 ; или Z представляет 5-10-членный гетероарил, имеющий один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O и S, который замещен R^4 и необязательно замещен R^5 .

6. Соединение по п.5, где Z представляет 5-6-членный гетероарил, имеющий один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O и S, который замещен R^4 и необязательно замещен R^5 .

7. Соединение по п.1, где Z представляет R^4 и необязательно R^5 -замещенный пиридил.

8. Соединение по любому из пп.1-7, где R^4 выбирают из -COOH, -CH₂COOH, -CONHSO₂-C₁₋₆ алкила и -CONHSO₂-C₃₋₆ циклоалкила.

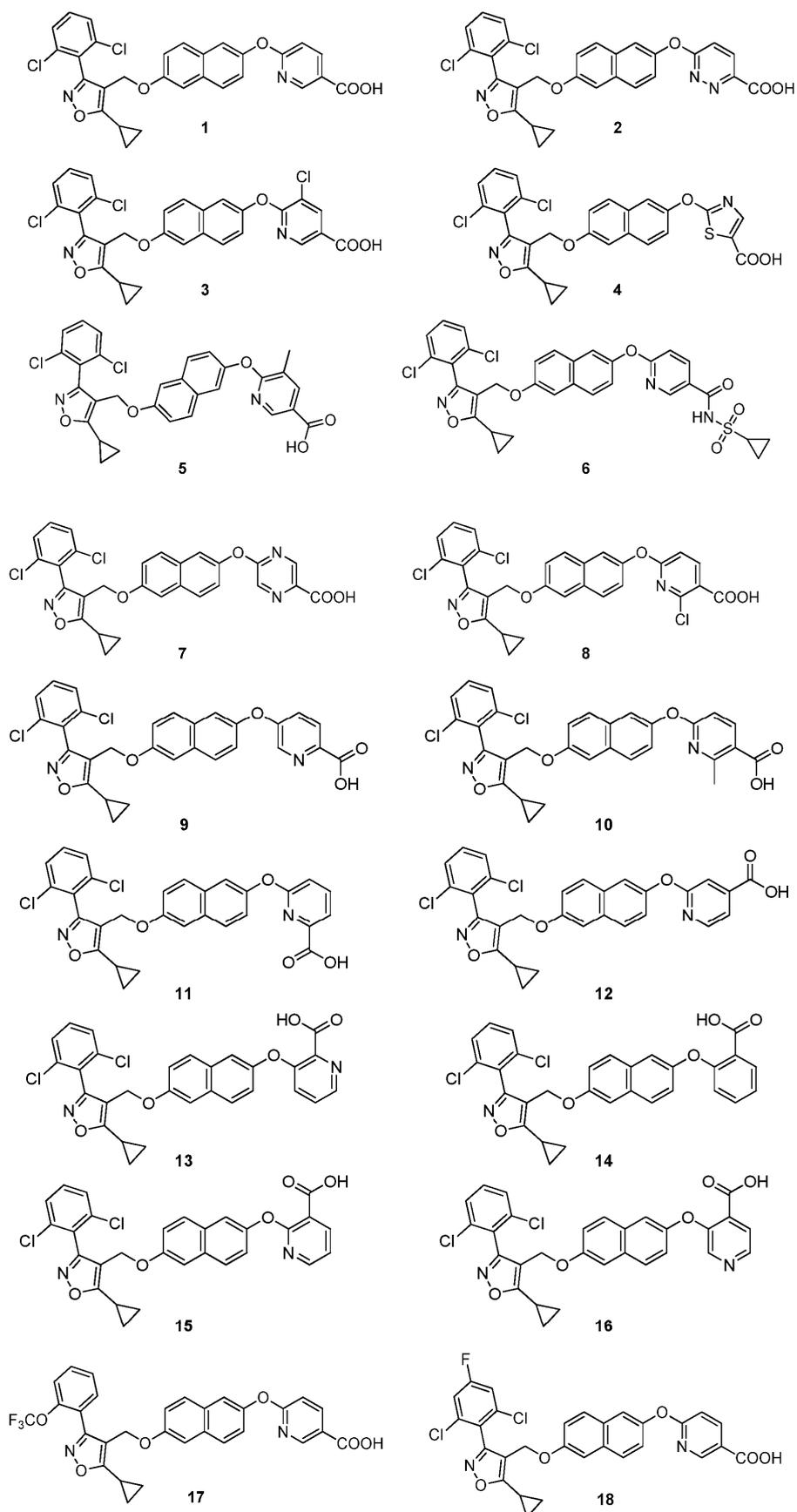
9. Соединение по п.8, где R^4 представляет -COOH или -CH₂COOH; предпочтительно, R^4 представляет -COOH.

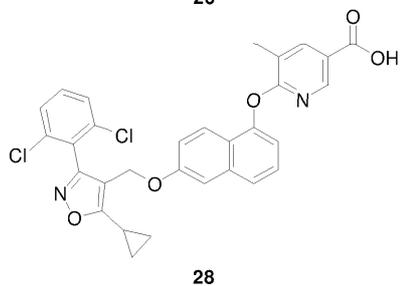
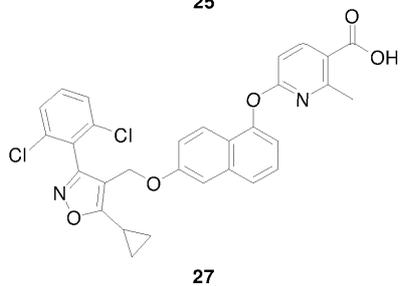
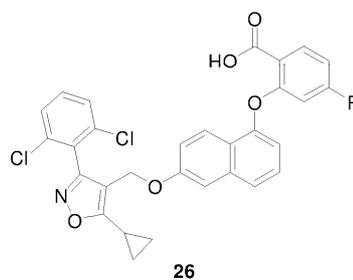
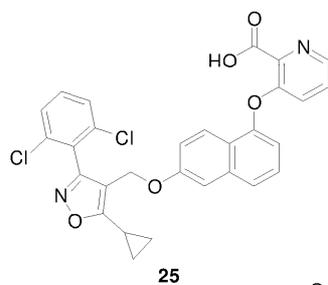
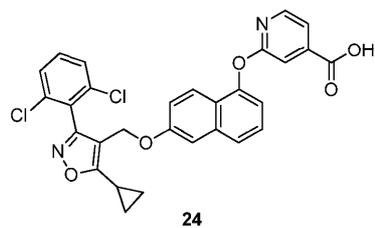
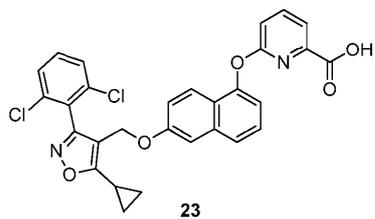
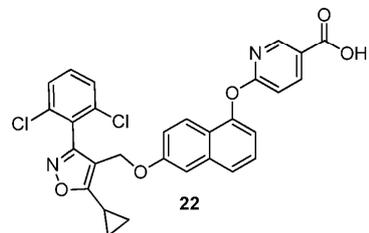
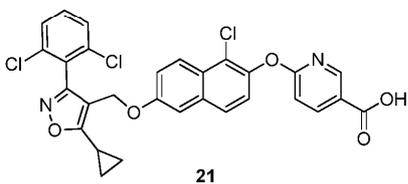
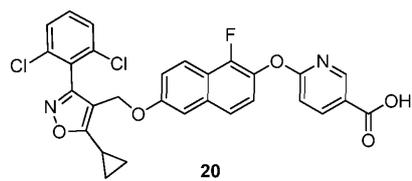
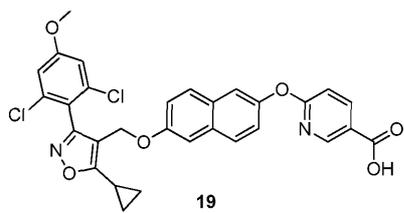
10. Соединение по п.1, где R^5 выбирают из H, C_{1-3} алкила и галогена.

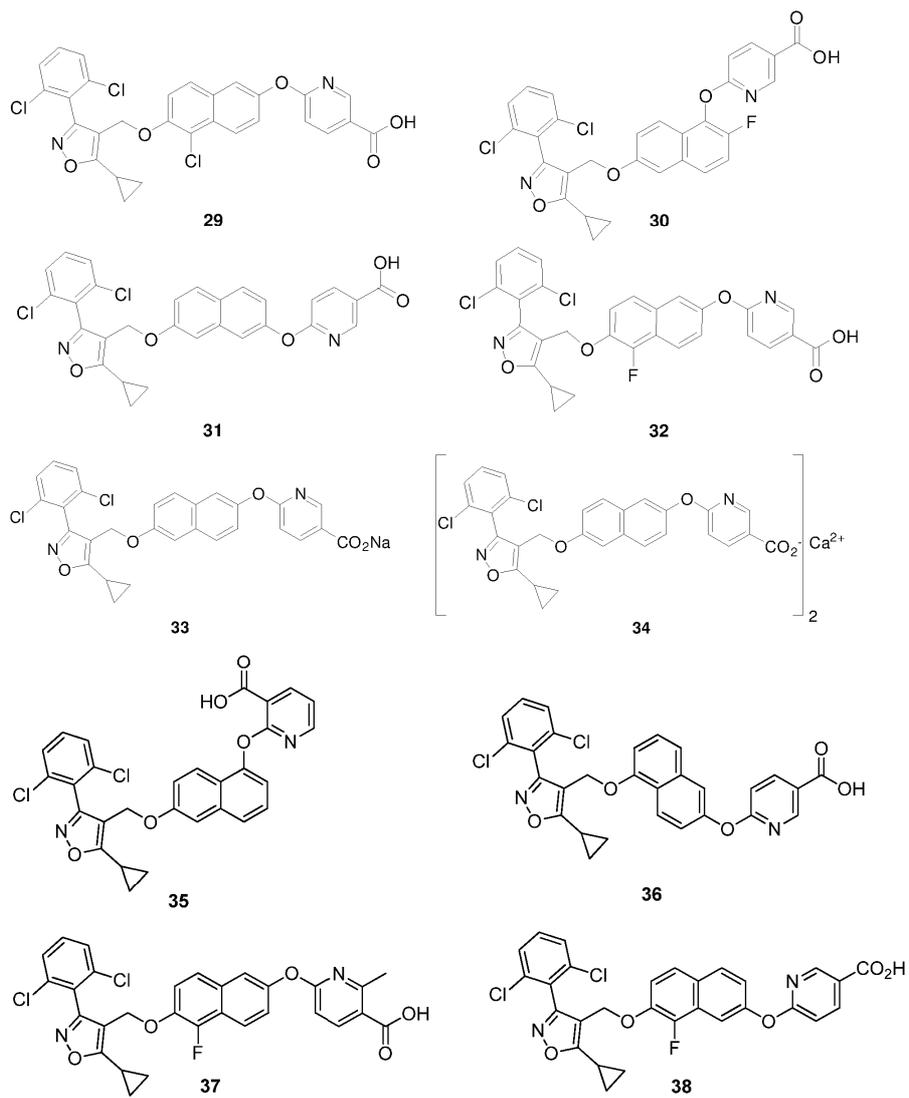
11. Соединение по п.1, где Z представляет пиридил; R^4 представляет -COOH; и R^5 представляет H или галоген.

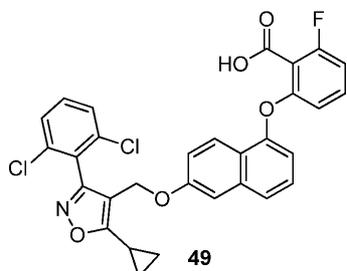
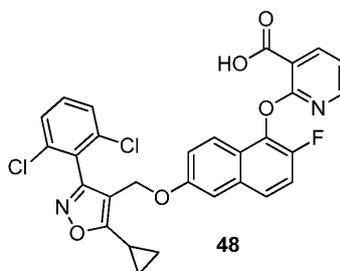
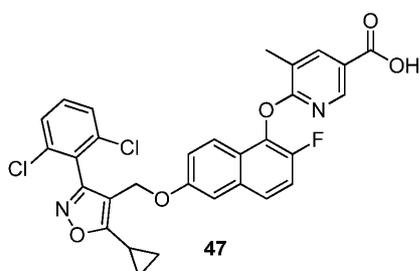
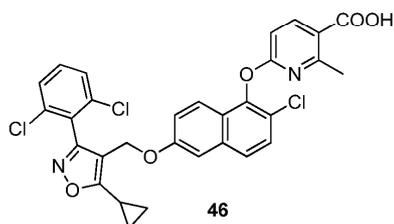
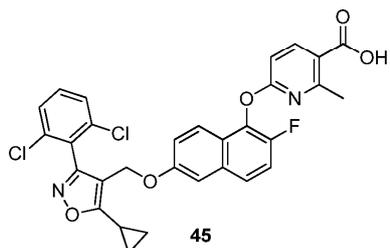
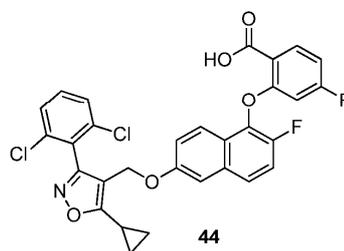
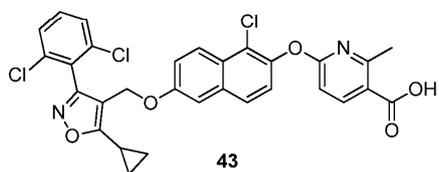
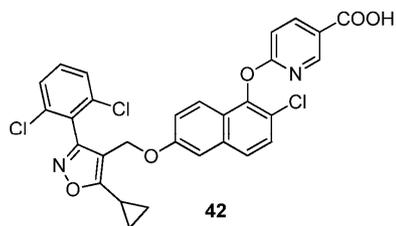
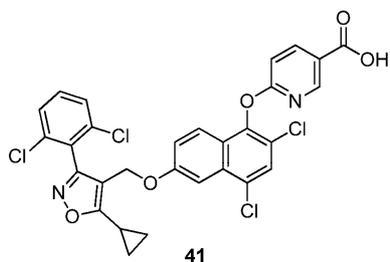
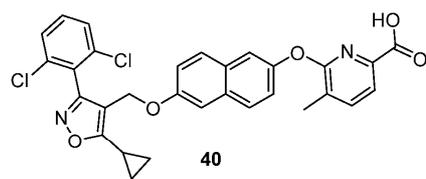
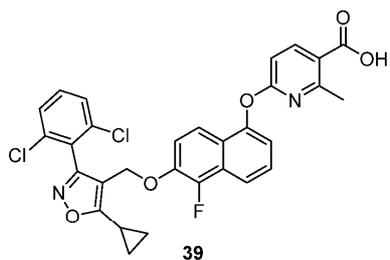
12. Соединение по п.1, где галоген представляет фтор или хлор.

13. Соединение по п.1, где соединение представляет одну из следующих структур:

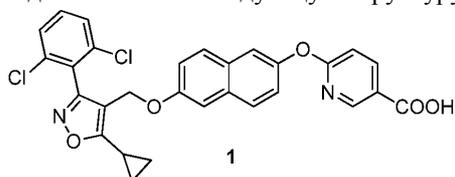




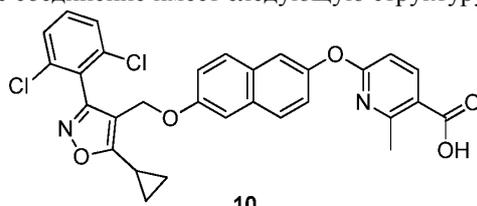




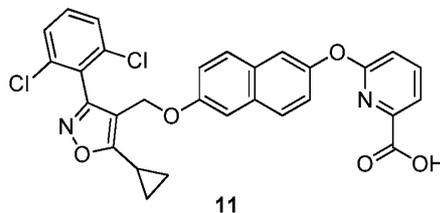
14. Соединение по п.1, где соединение имеет следующую структуру:



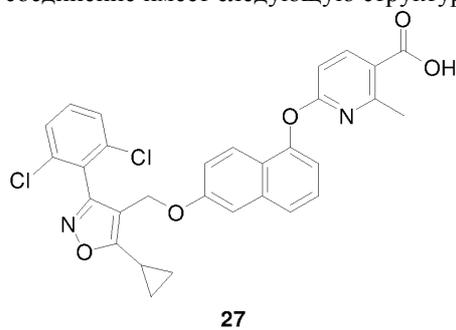
15. Соединение по п.1, где соединение имеет следующую структуру:



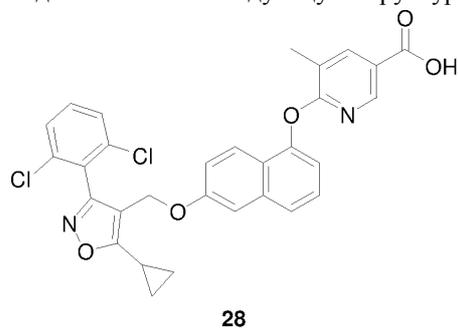
16. Соединение по п.1, где соединение имеет следующую структуру:



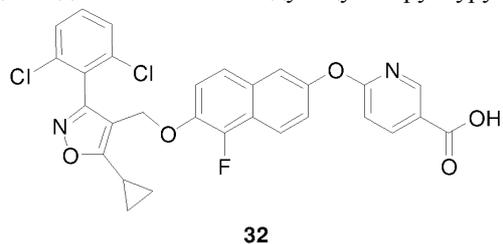
17. Соединение по п.1, где соединение имеет следующую структуру:



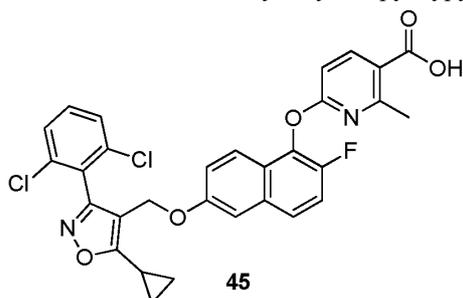
18. Соединение по п.1, где соединение имеет следующую структуру:



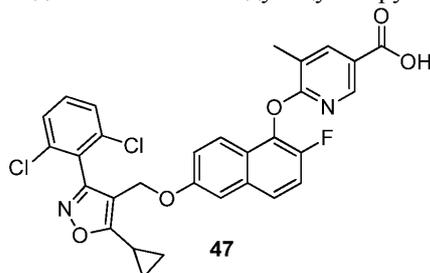
19. Соединение по п.1, где соединение имеет следующую структуру:



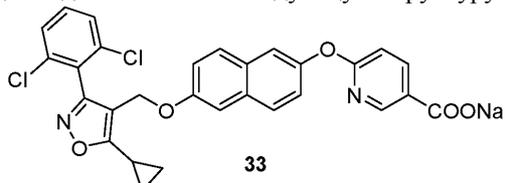
20. Соединение по п.1, где соединение имеет следующую структуру:



21. Соединение по п.1, где соединение имеет следующую структуру:



22. Соединение по п.1, где соединение имеет следующую структуру:



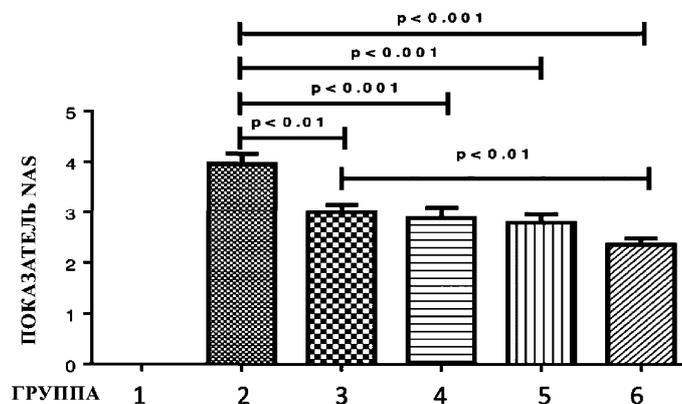
23. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-21 или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера и фармацевтически приемлемого вспомогательного материала.

24. Фармацевтическая композиция по п.23, причем фармацевтическая композиция дополнительно содержит второе терапевтическое средство, полезное в лечении неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), первичного билиарного цирроза (PBC), холестаза печеночных протоков, хронической болезни печени, вирусного гепатита С, алкогольной болезни печени, фиброза печени, первичного склерозирующего холангита (PSC), камней в желчном пузыре, атрезии желчных протоков, симптомов нижних мочевыводящих путей и доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ВРН), камней мочеточника, ожирения, диабета 2 типа, атеросклероза, поражения печени, вызванного гиперхолестеринемией или гиперлипидемией.

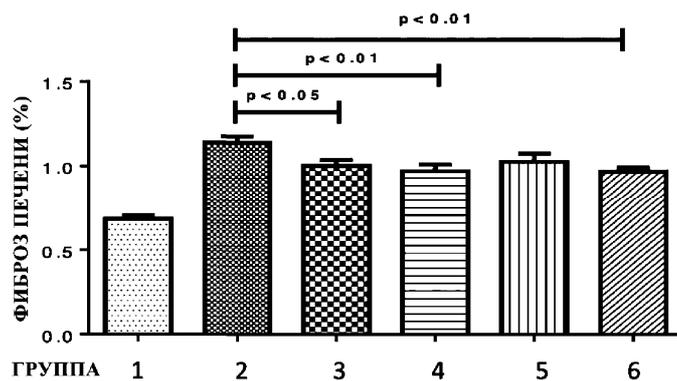
25. Способ лечения состояния или заболевания, опосредованного FXR у страдающего от него субъекта, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединений по любому из пп.1-21 или их фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера или фармацевтической композиции по п.23 или 24 и необязательно в комбинации со вторым терапевтическим средством.

26. Применение соединений по любому из пп.1-21 или их фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера или фармацевтической композиции по п.23 или 24 для приготовления лекарственного средства для лечения состояния, опосредованного FXR у субъекта.

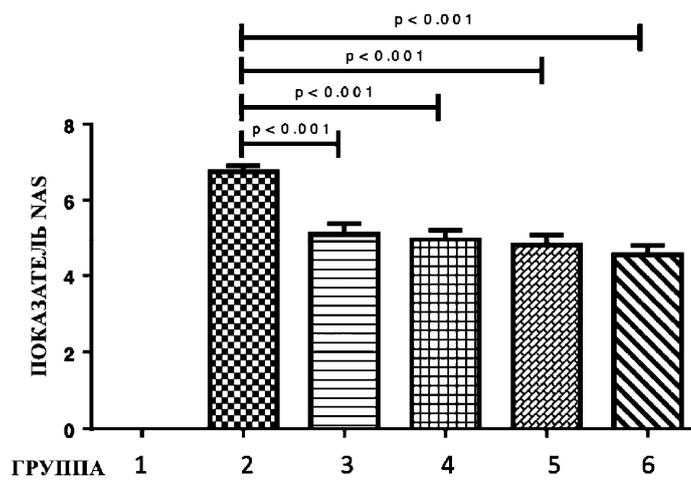
27. Применение по п.26, где указанное состояние представляет собой неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), первичный билиарный цирроз (PBC), холестаз печеночных протоков, хроническую болезнь печени, вирусный гепатит С, алкогольную болезнь печени, фиброз печени, первичный склерозирующий холангит (PSC), камни в желчном пузыре, атрезию желчных протоков, симптомы нижних мочевыводящих путей и доброкачественную гиперплазию предстательной железы (ВРН), камни мочеточника, ожирение, диабет 2 типа, атеросклероз, поражение печени, вызванное гиперхолестеринемией или гиперлипидемией.



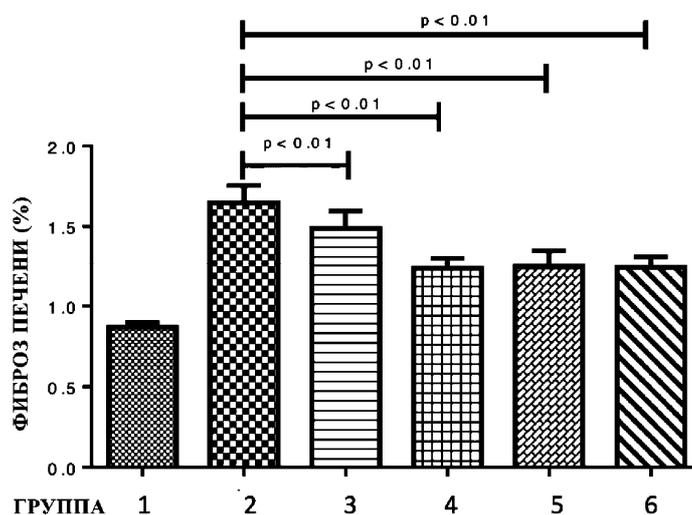
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

