

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091063 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.09.18(22) Дата подачи заявки
2018.10.31

(51) Int. Cl. C07D 413/14 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61K 31/429 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 261/08 (2006.01)

(54) МОСТИКОВЫЕ БИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ ФАРНЕЗОИДНОГО X-РЕЦЕПТОРА

(31) 62/580,075

(32) 2017.11.01

(33) US

(86) PCT/US2018/058315

(87) WO 2019/089667 2019.05.09

(71) Заявитель:
БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

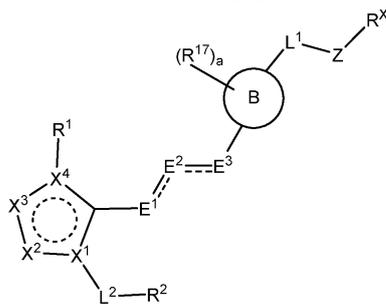
(72) Изобретатель:

Юоон Дэвид С. (US), Анумула Рушит
Кума, Черуку Сринивас (IN), Хуань
Янтинг, Джурика Элизабет Энн, Менг
Вей (US), Нара Сушеель Джетананд,
Нарайян Ришикеш, Систла Рамеш
Кумар (IN), Ву Сяомао, Чжао Гуохуа
(US)

(74) Представитель:

Глухарёва А.О., Угрюмов В.М.,
Гизатуллин Ш.Ф. (RU)

(57) Настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I)



или их стереоизомеры, таутомеры, или фармацевтически приемлемые соли или сольваты, где все переменные являются такими, как определено в описании изобретения. Эти соединения модулируют активность фарнезоидного X-рецептора (FXR), например, в качестве агонистов. Данное изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и способам лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с нарушением регуляции FXR, такого как патологический фиброз, отторжение трансплантата, рак, остеопороз и воспалительные нарушения, путем применения соединений и фармацевтических композиций.

A1

202091063

202091063

A1

МОСТИКОВЫЕ БИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ ФАРНЕЗОИДНОГО X-РЕЦЕПТОРА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

В данной заявке испрашивается приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/580075, поданной 1 ноября 2017 года, полное раскрытие которой включено в настоящий документ путем ссылки.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение, в целом, относится к соединениям, применяемым в качестве модуляторов фарнезоидного X-рецептора (FXR), фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и их применению в терапии, особенно при лечении или профилактике заболеваний, нарушений и состояний, на которые действует модулятор FXR.

FXR или NR1H4 (подсемейство 1 ядерного рецептора, группа H, элемент 4) представляет собой ядерный рецептор, который может активировать экспрессию специфических генов-мишеней лиганд-зависимым образом. FXR экспрессируется в печени, по всему желудочно-кишечному тракту, толстой кишке, яичнике, надпочечниках, почках, а также в желчном пузыре и желчных протоках у людей. FXR образует гетеродимер с ретиноидным X-рецептором (Retinoid X Receptor, RXR) и связывается со специфическими элементами ответа в генах-мишенях для регуляции транскрипции генов (B. M. Forman et al., Cell 1995; 81: 687; W. Seol et al., Mol. Endocrinol. 1995; 9: 72). Гетеродимер FXR/RXR обычно связывается с инвертированным повтором консенсусной гексануклеотидной последовательности (AGGTCA), разделенной одним нуклеотидом, то есть последовательностью IR-1. Соответствующими физиологическими лигандами FXR являются желчные кислоты, включая хенодезоксихолевую кислоту и ее конъюгат с таурином (D. J. Parks et al., Science 1999; 284: 1365; M. Makishima et al., Science 1999; 284: 1362). Активация FXR регулирует экспрессию множества генов, которые кодируют ферменты и транспортеры, участвующие в синтезе, притоке и оттоке желчных кислот из печени и кишечника, что приводит к фактическому снижению общего количества эндогенных желчных кислот в петле отрицательной обратной связи. FXR участвует в паракринной и эндокринной передаче сигналов путем повышающего регулирования экспрессии цитокина - фактора роста фибробластов 15 (грызуны) или 19 (приматы), что также

может способствовать регуляции концентраций желчных кислот (Holt et al., *Genes Dev.* 2003; 17: 1581; Inagaki et al., *Cell Metab* 2005; 2: 217). Таким образом, FXR считается основным регулятором гомеостаза желчных кислот.

Одним из применений агонистов FXR является лечение заболеваний, при которых нарушена регуляция желчных кислот, включая холестатические заболевания (например, первичный билиарный цирроз и первичный склерозирующий холангит), которые могут привести к фиброзу, циррозу, холангиокарциноме, гепатоцеллюлярной карциноме, печеночной недостаточности и смерти. В то время как повышенные концентрации желчных кислот в печени оказывают вредное воздействие, желчные кислоты также влияют на микрофлору и целостность тонкой кишки. Обструкция оттока желчи у людей или грызунов вызывает размножение кишечных бактерий и повреждение слизистой оболочки, что может привести к бактериальной транслокации через слизистый барьер и системной инфекции (Berg, *Trends Microbiol.* 1995; 3: 149–154). Мыши, у которых отсутствует FXR, имеют повышенные уровни бактерий в подвздошной кишке и нарушенный эпителиальный барьер, тогда как активация кишечного FXR играет важную роль в предотвращении бактериального разрастания и поддержании целостности кишечного эпителия (Inagaki et al., *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103: 3920-3925). Со временем у FXR-нулевых мышей спонтанно развивается гепатоцеллюлярная карцинома, и это может быть отменено путем селективной реактивации FXR в кишечнике (Degirolamo et al., *Hepatology* 61: 161-170). Фармакологическая активация FXR с помощью низкомолекулярного агониста или трансгенной экспрессии FXR в кишечнике может нормализовать концентрации желчных кислот, уменьшить клеточную пролиферацию в печеночных желчных протоках и уменьшить инфильтрацию воспалительных клеток, некротическую область и фиброз печени в моделях холестаза у грызунов (Liu et al., *J. Clin. Invest.* 2003; 112:1678–1687; Modica et al., *Gastroenterology.* 2012; 142: 355-365). Некоторые из этих полезных эффектов, наблюдаемых в доклинических моделях холестаза, были транслированы на пациентов-людей, и агонист FXR, обетихолевая кислота (OCA или Ocaliva™), был одобрен для лечения первичного билиарного цирроза (<https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm503964.htm>).

Помимо контроля гомеостаза желчных кислот, агонисты FXR регулируют печеночную экспрессию сотен генов, кодирующих белки, участвующие, среди прочих путей, в метаболизме и транспорте холестерина и липидов, гомеостазе глюкозы, воспалении, хемотаксисе и апоптозе (Zhan et al., *PLoS One* 2014; 9: e105930;

Ijssennagger et al., *J Hepatol* 2016; 64: 1158-1166). В соответствии с этими широкими эффектами на экспрессию генов агонисты FXR также были исследованы в доклинических моделях фиброза, рака, воспалительных заболеваний и метаболических нарушений, включая дислипидемию, ожирение, диабет 2 типа, неалкогольное ожирение печени (NAFLD) и метаболический синдром (Crawley, *Expert Opin. Ther. Patents* 2010; 20:1047-1057).

Агонисты FXR также исследовали в клинических испытаниях на людях для лечения NAFLD, более распространенной формы жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита (NASH) и связанных осложнений. NAFLD является одной из наиболее распространенных причин хронических заболеваний печени в современном мире (Vernon et al., *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:274–285). Факторы риска развития NAFLD включают ожирение, сахарный диабет 2 типа (T2DM), резистентность к инсулину, гипертензию и дислипидемию. В 6-недельном клиническом испытании у пациентов, имеющих диабет 2 типа (T2DM) с неалкогольным ожирением печени (NAFLD) агонист FXA обетихолевого кислоты (OCA) статистически значимым образом улучшала чувствительность к инсулину и снижала массу тела, демонстрируя благоприятные воздействия на некоторые из этих факторов риска (Mudaliar et al., *Gastroenterology* 2013; 145: 574-582). Неалкогольный стеатогепатит (NASH) является наиболее тяжелой и прогрессирующей формой NAFLD и включает гистологические признаки стеатоза печени, воспаления и баллонной дистрофии с перипеллюлярным фиброзом различной степени (Sanyal et al., *Hepatology* 2015; 61:1392-1405). В 72-недельном клиническом исследовании у пациентов с NASH обетихолевого кислоты (OCA) статистически значимым образом улучшала стеатоз печени, лобулярное воспаление, баллонную дистрофию гепатоцитов и фиброз по данным результатов гистологических анализов биопсий печени (Neuschwander-Tetri et al., *Lancet* 2015; 385: 956-965). Эти данные также свидетельствуют о том, что агонисты FXR могут продемонстрировать пользу в клинических показателях, учитывая, что NASH является второй по значимости причиной гепатоцеллюлярной карциномы (HCC) и трансплантации печени в США (Wong et al., *Hepatology* 2014; 59: 2188-2195).

Настоящее изобретение обеспечивает новые соединения для лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с активностью фарнезоидного X-рецептора (FXR), у пациента, нуждающегося в таком лечении.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединения формул (I), (IIa) и (IIb), а также их подроды и виды, включая их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли и сольваты, которые являются полезными в качестве модуляторов FXR.

В еще одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает также способы и промежуточные соединения для получения соединений по настоящему изобретению.

В еще одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает также фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей или сольватов.

В еще одном аспекте соединения по изобретению можно применять в терапии, отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами.

Соединения по изобретению можно применять для лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с активностью фарнезоидного X-рецептора (FXR), у пациента, нуждающегося в таком лечении, путем введения пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его стереоизомера, таутомера, или фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Заболевание, нарушение или состояние могут быть связаны с патологическим фиброзом. Соединения по изобретению можно применять отдельно, в комбинации с одним или несколькими соединениями по настоящему изобретению, или в комбинации с одним или несколькими, например, одним-двумя другими терапевтическими агентами.

Соединения по настоящему изобретению можно применять в качестве отдельного агента или в комбинации с другими агентами при лечении заболевания, нарушения или состояния, выбранного из неалкогольного стеатогепатита (NASH), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), хронической болезни почек, диабетической болезни почек, первичного склерозирующего холангита (PSC) и первичного билиарного цирроза (PBC). Соединения по изобретению можно применять в качестве отдельного агента или в комбинации с другими агентами при лечении идиопатического легочного фиброза (IPF).

Соединения по изобретению можно применять для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания, нарушения или состояния у пациента, нуждающегося в таком лечении.

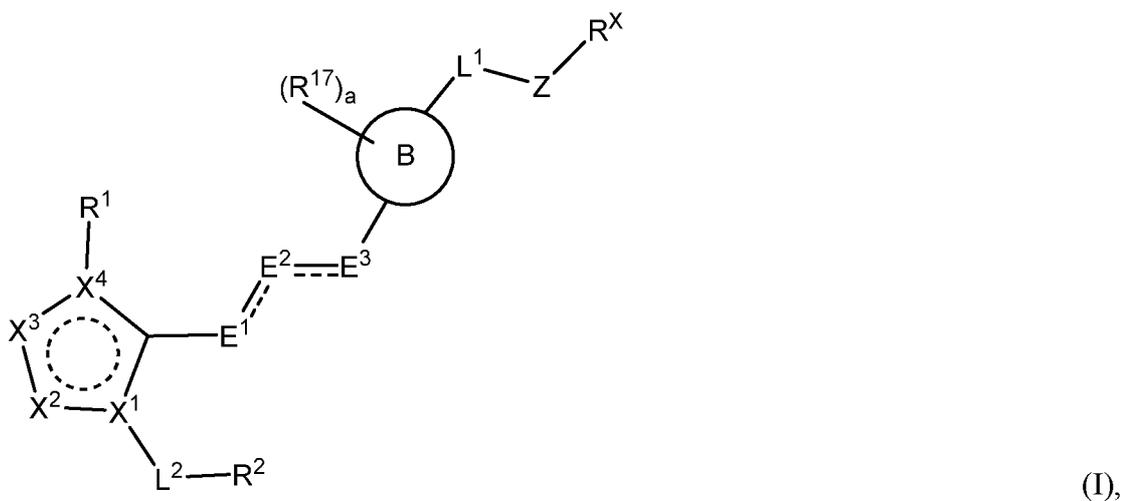
Другие признаки и преимущества изобретения будут очевидны из следующего подробного описания и формулы изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящая заявка обеспечивает соединения, включая все их стереоизомеры, сольваты, пролекарства, и фармацевтически приемлемые солевые и сольватные формы, в соответствии с формулой (I). Настоящая заявка обеспечивает также фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение в соответствии с формулой (I) или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль или сольват и необязательно по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент. Кроме того, настоящая заявка обеспечивает способы лечения пациента, страдающего FXR-модулированным заболеванием или нарушением, таким как, например, билиарный фиброз, фиброз печени, фиброз почек, неалкогольная болезнь жирной печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), первичный склерозирующий холангит (PSC), первичный билиарный цирроз (PBC) и фиброз поджелудочной железы, путем введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, или фармацевтически приемлемой соли или сольвата и необязательно в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим агентом

I. Соединения по изобретению

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I):



(I),

или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль или сольват;
где

X^1 и X^4 , каждый, независимо представляют собой С или N;

X^2 и X^3 , каждый, независимо представляют собой CR^3 , N, NR^4 , O или S;

пунктирная окружность обозначает ароматическое кольцо, образованное X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и атомом углерода;

E^1 и E^3 , каждый, независимо представляют собой ковалентную связь, O, S, N, NR^6 , CR^5 или $CR^{5a}R^{5b}$;

E^2 представляет собой O, S, N, NR^8 , CR^7 или $CR^{7a}R^{7b}$; где (E^1 и E^2) или (E^3 и E^2) образует одинарную связь или двойную связь; при условии, что (1) связи между (E^1 и E^2) и (E^3 и E^2) обе не являются двойными связями; и (2) не более чем один из E^1 , E^2 и E^3 представляет собой O, S, N или NR^8 ;

пунктирная линия представляет собой необязательную ковалентную связь; под «необязательной» подразумевается ковалентная связь, которая либо присутствует, либо отсутствует;

кольцо В представляет собой 5-8-членный мостиковый циклоалкил или циклогетероалкил; и точкой присоединения к L^1 или Z является атом углерода; и каждый из циклоалкила и циклогетероалкила независимо включает, но без ограничения, моно-, би-, поли- и мостиковые кольцевые системы;

L^1 представляет собой ковалентную связь, O, S, NR^{16} , $-C(S)NH-$, C_{1-3} -алкилен, C_{1-3} -гетероалкилен, C_{2-4} -алкенилен, C_{2-4} -алкинилен, арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; при этом алкилен, гетероалкилен, арил и гетероарил, каждый, независимо замещены 0-3 R^9 ; например, 5-6-членный гетероарил включает, но без ограничения, оксадиазол, тиadiaзол, триазол, пиразол, имидазол, изотиазол, тиазол, оксазол, изоксазол, пиррол, фуран, тиофен, пиран, пиридин, пиридазин и пиазин;

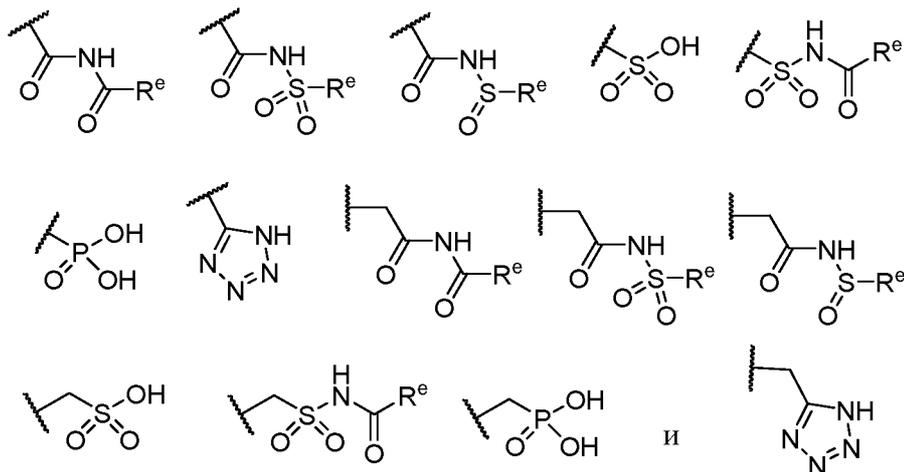
Z представляет собой 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил, 3-10-членный карбоциклил или 4-10-членный гетероциклил, при этом арил, гетероарил, карбоциклил и гетероциклил независимо замещены 0-5 R^{10} ;

каждый L^2 независимо представляет собой ковалентную связь, O, S, NR^{17} , C_{1-3} -алкилен или C_{1-3} -гетероалкилен, при этом алкилен и гетероалкилен независимо замещены 0-3 R^{11} ;

R^X представляет собой $-(CR^{12a}R^{12b})_e-R^Z$ или $-O(CR^{12a}R^{12b})_e-R^Z$;

e равно 0 или 1;

R^Z выбран из $-CN$, $-OH$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{14a}R^{14b}$,



R^e представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, галогеналкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил или фенил;

R^1 представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{3-5} -циклоалкил или C_{4-6} -гетероциклил, при этом алкил, циклоалкил и гетероциклил, каждый, независимо замещены 0-3 R^{15} ;

R^2 представляет собой 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил, 3-10-членный карбоциклил или 4-10-членный гетероциклил, при этом арил, гетероарил, карбоциклил и гетероциклил независимо замещены 0-5 R^{16} ;

R^3 и R^7 , каждый, независимо представляют собой водород, галогено, циано, гидроксил, амино, C_{1-6} -алкил, алкиламино, галогеналкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкокси или галогеналкокси;

R^4 , R^6 , R^8 , R^{16} и R^{17} , каждый, независимо, представляют собой водород, C_{1-6} -алкил, галогеналкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил или галогеналкоксиалкил;

R^5 представляет собой водород, C_{1-6} -алкил, галогеналкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил или галогеналкоксиалкил;

R^{5a} , R^{5b} , R^{7a} и R^{7b} , каждый, независимо представляют собой водород, галогено, циано, гидроксил, амино, C_{1-6} -алкил, алкиламино, галогеналкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкокси или галогеналкокси;

R^9 и R^{11} , каждый, независимо представляют собой галогено, оксо, циано, гидроксил, амино, C_{1-6} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, C_{4-6} -гетероциклил, алкиламино, галогеналкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкокси или галогеналкокси;

a представляет собой целое число, равное 0, 1, 2 или 3;

R^{10} и R^{16} , каждый, независимо представляют собой галогено, циано, гидроксил, амино, оксо, $-OR^a$, $-SR^a$, $=S$, $-NR^cR^c$, $=NH$, $=N-OH$, $=NR^a$, $=N-OR^a$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^a$, -

$S(O)_2NHR^b$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-OC(O)OR^b$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$, $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил, арил, арилалкил, гетероарил, карбоцикл или гетероцикл; где алкил, арил, гетероарил, карбоцикл и гетероцикл, сами по себе или как часть другой группы, каждый, независимо замещены 0-5 R^d ;

R^a выбран из C_{1-6} -алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, аминоалкила, алкоксиалкила, галогеналкоксиалкила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, карбоциклила, карбоциклилалкила, гетероциклила и гетероциклилалкила;

каждый R^b независимо представляет собой водород или R^a ;

каждый R^c независимо представляет собой R^b или, альтернативно, два R^c , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл;

каждый R^d независимо выбран из R^a , алкокси, галогеналкокси, алкиламино, циклоалкиламино, гетероциклиламино, галогеналкила, гидроксиалкила, аминоалкила, циклоалкокси, гетероциклилокси, галогеналкокси, алкоксиалкокси, галогеналкиламино, алкоксиалкиламино, галогеналкоксиалкиламино, ариламино, аралкиламино, арилокси, аралкилокси, гетероарилокси, гетероарилалкилокси, алкилтио, галогено, циано, гидроксил, амино, оксо, $-OR^a$, $-SR^a$, $=S$, $-NR^cR^c$, $=NH$, $=N-OH$, $=NR^a$, $=N-OR^a$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NHR^b$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-OC(O)OR^b$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ и $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$;

R^{12a} и R^{12b} , каждый, независимо представляют собой водород, галогено, циано, гидроксил, амино, C_{1-6} -алкил, алкиламино, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкокси или галогеналкокси; или, альтернативно, R^{12a} и R^{12b} вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 3- или 4-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо;

R^{13} представляет собой водород, C_{1-10} -алкил или гликозил;

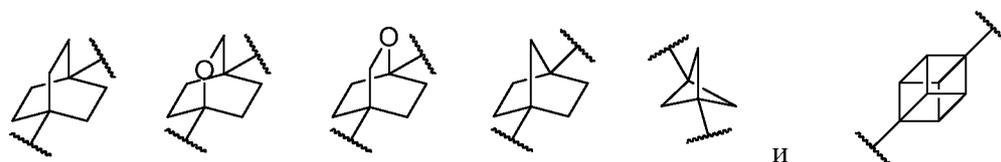
R^{14a} и R^{14b} , каждый, независимо представляют собой водород, C_{1-6} -алкил, галогеналкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкокси или галогеналкокси; и

R^{15} представляет собой водород, галогено, циано, гидроксил, амино, C_{1-6} -алкил, алкиламино, галогеналкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкокси или галогеналкокси.

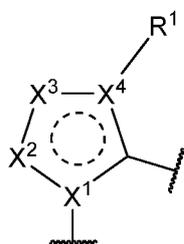
В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (I) X^2 представляет собой N или NR^4 .

В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (I) точкой присоединения к E^3 или E^2 также является атом углерода.

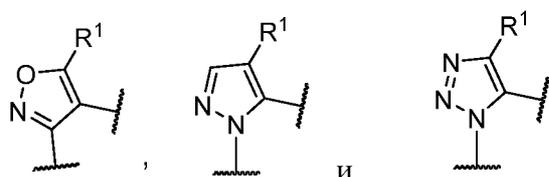
В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (I) кольцо В представляет собой фрагмент, выбранный из



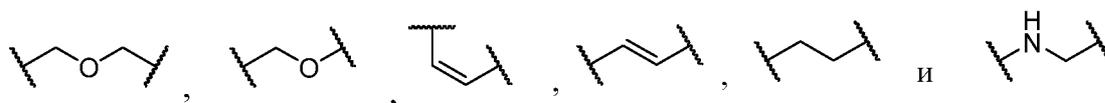
В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (I) фрагмент



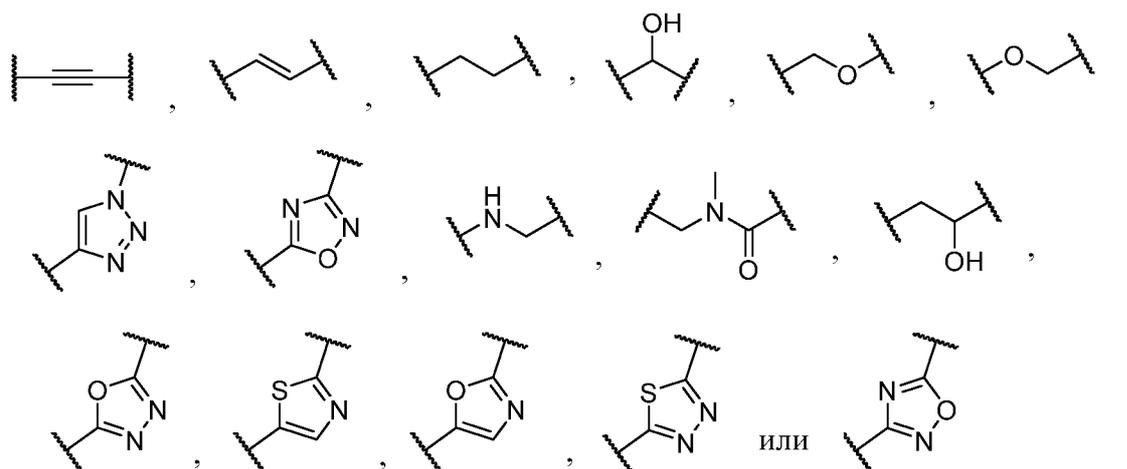
представляет собой кольцевой фрагмент, выбранный из



В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (I) E^1 , E^2 и E^3 вместе образуют фрагмент, выбранный из

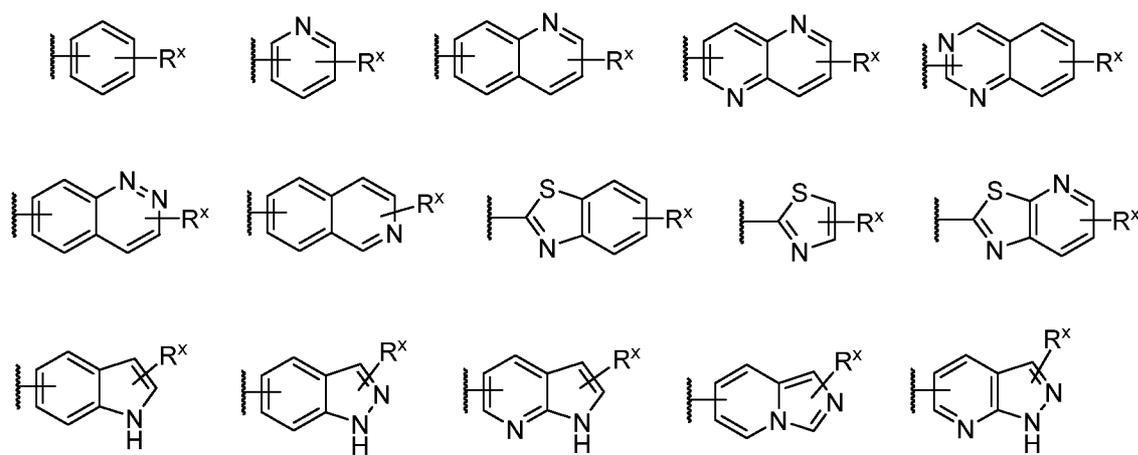


В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (I) L^1 представляет собой ковалентную связь,



В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (I) Z представляет собой фенил, 3-7-членный циклоалкил, 4-10-членный циклогетероалкил или 5-10-членный гетероарил, при этом фенил, циклоалкил, циклогетероалкил и гетероарил независимо замещены 0-5 R^{10} , где R^8 является таким, как определено выше.

В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (I) -Z- R^x выбран из



где фрагмент Z, кроме того, замещен 0-3 R^{10} , и R^{10} является таким, как определено выше.

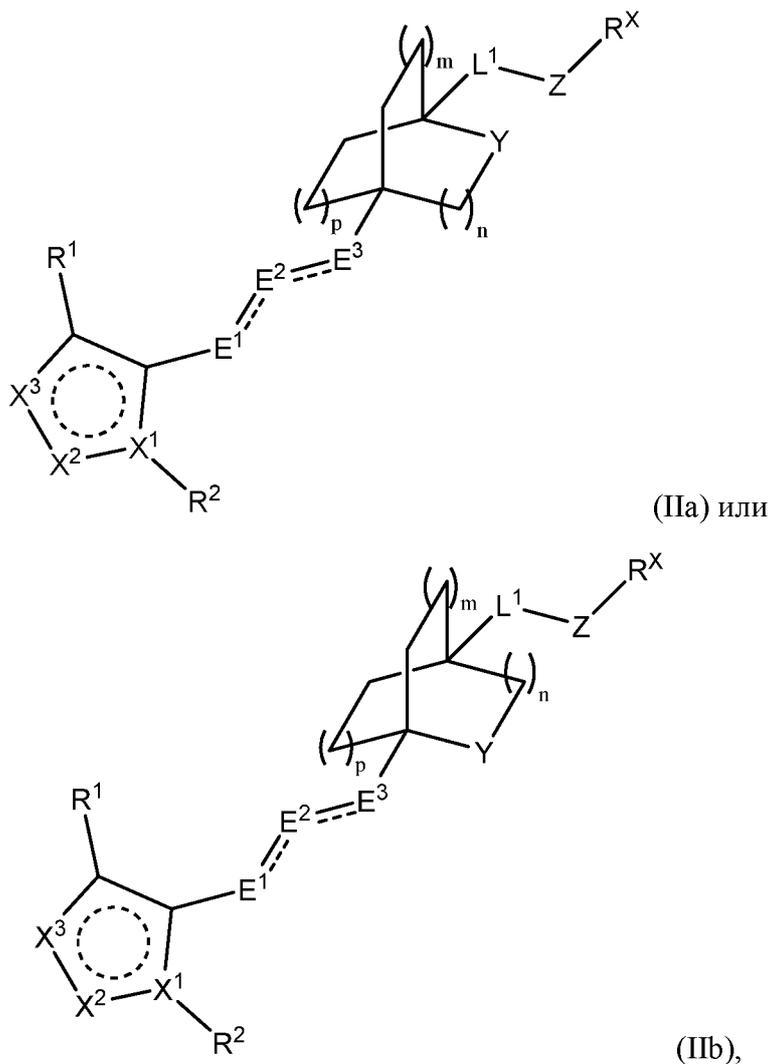
В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (I) R^1 представляет собой C_{1-3} -алкил или C_{3-5} -циклоалкил.

В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (I) R^2 представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, при этом фенил и гетероарил независимо замещены 0-3 R^{10} .

В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (I) L^2 представляет собой ковалентную связь.

В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (I) R^X представляет собой $-C(O)OH$, $-CH_2C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-CH_2C(O)OCH_3$, $-C(O)NH-S(O)_2-CH_3$ или тетразолил.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) представлено формулой (IIa) или (IIb):



где

X^1 представляет собой C или N;

X^2 и X^3 , каждый, независимо представляют собой CH, N, O или S;

E^1 и E^3 , каждый, независимо представляют собой ковалентную связь, O, S, N, NH, CH или CH_2 ;

E^2 представляет собой O, S, N, NH, CH или CH_2 ; при этом (E^1 и E^2) или (E^3 и E^2) образуют одинарную связь или двойную связь; при условии, что (1) связи между (E^1 и

E^2) и (E^3 и E^2) не являются двойными связями; и (2) по меньшей мере один из E^1 , E^2 и E^3 не представляет собой O, S, N или NH;

Y представляет собой O, S, NH или CH_2 ;

m, n и p, каждый, независимо равны 0 или 1;

L^1 представляет собой ковалентную связь, C_{1-3} -алкилен, C_{1-3} -гетероалкилен, C_{2-4} -алкенилен, C_{2-4} -алкинилен или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; при этом алкилен, гетероалкилен, арил и гетероарил независимо замещены 0-3 R^9 ;

Z представляет собой фенил или 5-10-членный гетероарил, при этом фенил и гетероарил независимо замещены 0-3 R^{10} ;

R^X представляет собой $-C(O)OH$;

R^1 представляет собой C_{1-6} -алкил или C_{3-5} -циклоалкил, при этом алкил или циклоалкил замещен 0-3 R^{15} ;

R^2 представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, при этом фенил или гетероарил замещен 0-3 R^{16} ; и

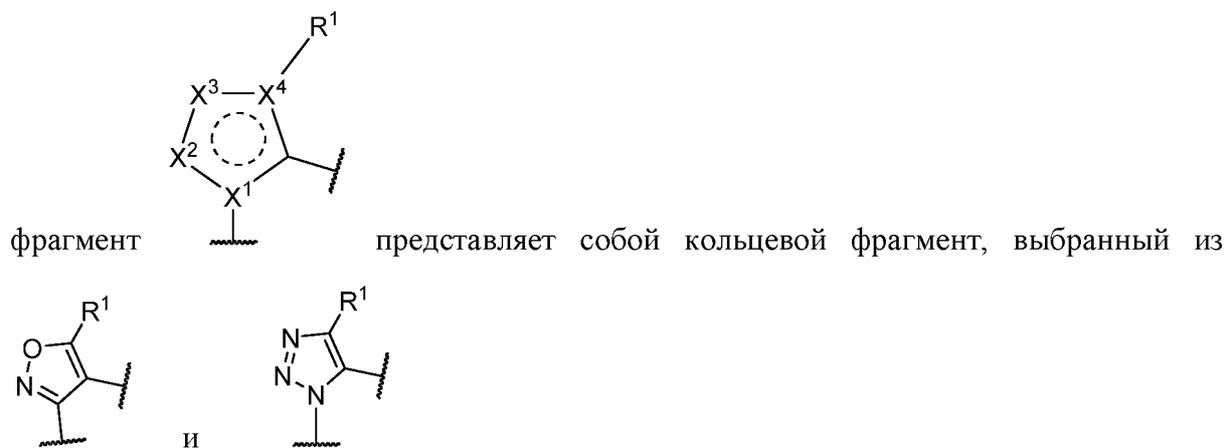
R^9 , R^{10} , R^{15} и R^{16} являются такими, как определено выше.

В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (IIa) или (IIb) m, n и p равны 1; и Y представляет собой O или CH_2 .

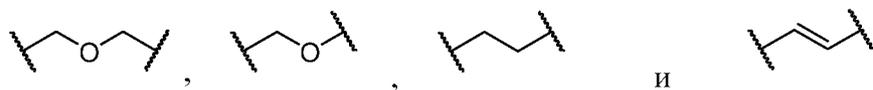
В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (IIa) или (IIb) Y представляет собой CH_2 ; и L^1 представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; и Z представляет собой фенил или 6-членный гетероарил; или, альтернативно, L^1 представляет собой ковалентную связь; и Z представляет собой 5-10-членный гетероарил; или, альтернативно, L^1 представляет собой C_{1-3} -алкилен, C_{1-3} -гетероалкилен или C_{2-4} -алкинилен; и Z представляет собой фенил или 5-10-членный гетероарил; при этом фенил и гетероарил, каждый, независимо замещены 0-3 R^9 .

В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (IIa) или (IIb) Y представляет собой O; и L^1 представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; и Z представляет собой фенил или 6-членный гетероарил; или, альтернативно, L^1 представляет собой ковалентную связь; и Z представляет собой 5-10-членный гетероарил; или, альтернативно, L^1 представляет собой C_{1-3} -гетероалкилен или C_{2-4} -алкинилен; и Z представляет собой фенил или 5-10-членный гетероарил; при этом фенил и гетероарил, каждый, независимо замещены 0-3 R^9 .

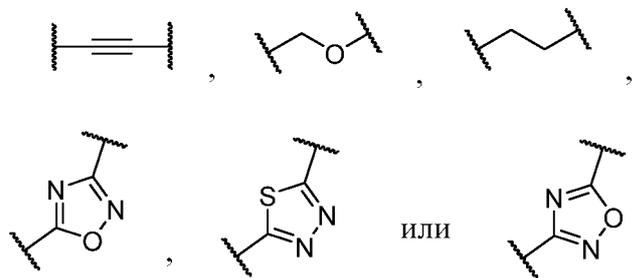
В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (IIa) или (IIb)



В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (IIa) или (IIb) E¹, E² и E³ вместе образуют фрагмент, выбранный из



В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (IIa) или (IIb) L¹ представляет собой ковалентную связь или



В любом из предшествующих вариантов осуществления формулы (IIa) или (IIb) Z представляет собой фенил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, или 8-10-членный бициклический гетероарил, при этом фенил или гетероарил необязательно замещен 0-3 R¹⁰.

В одном варианте осуществления формулы (I), формулы (IIa) или формулы (IIb) X¹ представляет собой C.

В одном варианте осуществления формулы (I), формулы (IIa) или формулы (IIb) X² представляет собой N.

В одном варианте осуществления формулы (I), формулы (IIa) или формулы (IIb) X³ представляет собой O.

В одном варианте осуществления формулы (I) X⁴ представляет собой C.

В одном варианте осуществления формулы (I) X^1 представляет собой C и X^4 представляет собой C.

В одном варианте осуществления формулы (I), формулы (IIa) или формулы (IIb) один из X^2 и X^3 представляет собой N, а другой из X^2 и X^3 представляет собой O.

В одном варианте осуществления формулы (I), формулы (IIa) или формулы (IIb) X^2 представляет собой N и X^3 представляет собой O.

В одном варианте осуществления формулы (I), формулы (IIa) или формулы (IIb) X^2 представляет собой O и X^3 представляет собой N.

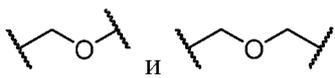
В одном варианте осуществления формулы (I), формулы (IIa) или формулы (IIb) X^1 представляет собой C; X^2 представляет собой N; и X^3 представляет собой O.

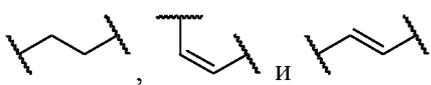
В одном варианте осуществления формулы (I) X^1 представляет собой C; один из X^2 и X^3 представляет собой N, а другой из X^2 и X^3 представляет собой O; и X^4 представляет собой C.

В одном варианте осуществления формулы (I) X^1 представляет собой C; X^2 представляет собой N; X^3 представляет собой O; и X^4 представляет собой C.

В одном варианте осуществления формулы (I) X^1 представляет собой C; X^2 представляет собой O; X^3 представляет собой N; и X^4 представляет собой C.

В одном варианте осуществления формулы (I), формулы (IIa) или формулы (IIb) X^1 представляет собой N; X^2 представляет собой N; и X^3 представляет собой N.

В одном варианте осуществления формулы (I), E^1 , E^2 и E^3 вместе образуют фрагмент, выбранный из .

В одном варианте осуществления формулы (I), E^1 , E^2 и E^3 вместе образуют фрагмент, выбранный из .

В одном варианте осуществления формулы (I), формулы (IIa) или формулы (IIb) R^1 представляет собой циклопропил.

В одном варианте осуществления формулы (I), формулы (IIa) или формулы (IIb) R^2 представляет собой фенил или пиридинил, каждый из которых замещен 0-2 R^{16} .

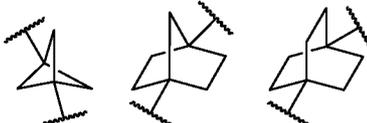
В одном варианте осуществления формулы (I), формулы (IIa) или формулы (IIb) R^2 представляет собой фенил, замещенный 0-2 R^{16} .

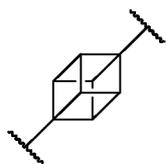
В одном варианте осуществления формулы (I), формулы (IIa) или формулы (IIb) R^2 представляет собой пиридинил, замещенный 0-2 R^{16} .

В одном варианте осуществления формулы (I), формулы (IIa) или формулы (IIb) каждый R^{16} независимо представляет собой F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$ или $-OCF_3$.

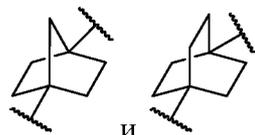
В одном варианте осуществления формулы (I) L^2 представляет собой ковалентную связь.

В одном варианте осуществления формулы (I), формулы (IIa) или формулы (IIb)

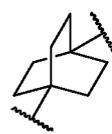
кольцо В представляет собой фрагмент, выбранный из  , и



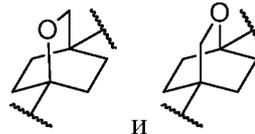
В одном варианте осуществления формулы (I), формулы (IIa) или формулы (IIb)

кольцо В представляет собой фрагмент, выбранный из  и .

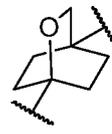
В одном варианте осуществления формулы (I), формулы (IIa) или формулы (IIb)

кольцо В представляет собой .

В одном варианте осуществления формулы (I), формулы (IIa) или формулы (IIb)

кольцо В представляет собой фрагмент, выбранный из  и .

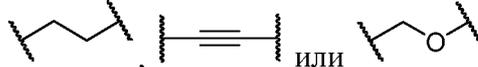
В одном варианте осуществления формулы (I), формулы (IIa) или формулы (IIb)

кольцо В представляет собой .

В одном варианте осуществления формулы (I), формулы (IIa) или формулы (IIb)

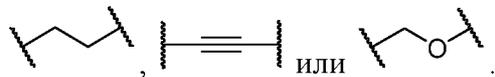
кольцо В представляет собой .

В одном варианте осуществления формулы (I), формулы (IIa) или формулы (IIb)

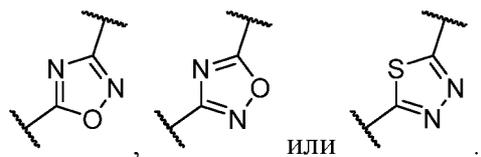
L^1 представляет собой ковалентную связь,  или .

В одном варианте осуществления формулы (I), формулы (IIa) или формулы (IIb) L^1 представляет собой ковалентную связь.

В одном варианте осуществления формулы (I), формулы (IIa) или формулы (IIb) L^1 представляет собой:



В одном варианте осуществления формулы (I), формулы (IIa) или формулы (IIb) L^1 представляет собой:



В одном варианте осуществления формулы (I), формулы (IIa) или (IIb) Z представляет собой фенил, пиразолил, тиазолил, оксадиазолил, пиридинил, индолил, индазолил, бензо[d]тиазолил, имидазо[1,2-a]пиридинил, хинолинил или изохинолинил, каждый из которых замещен 0-2 R^{10} .

В одном варианте осуществления формулы (I), формулы (IIa) или (IIb) Z представляет собой фенил, пиридинил, бензо[d]тиазолил, хинолинил или изохинолинил, каждый из которых замещен 0-2 R^{10} .

В одном варианте осуществления формулы (I), формулы (IIa) или (IIb) Z представляет собой фенил, замещенный 0-2 R^{10} .

В одном варианте осуществления формулы (I), формулы (IIa) или (IIb) Z представляет собой пиридинил, замещенный 0-2 R^{10} .

В одном варианте осуществления формулы (I), формулы (IIa) или (IIb) Z представляет собой бензо[d]тиазолил, замещенный 0-2 R^{10} .

В одном варианте осуществления формулы (I), формулы (IIa) или (IIb) Z представляет собой хинолинил или изохинолинил, каждый из которых замещен 0-2 R^{10} .

В одном варианте осуществления формулы (I), формулы (IIa) или (IIb) Z представляет собой хинолинил, замещенный 0-2 R^{10} .

В одном варианте осуществления формулы (I), формулы (IIa) или (IIb) Z представляет собой изохинолинил, замещенный 0-2 R^{10} .

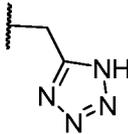
В одном варианте осуществления формулы (I), формулы (IIa) или (IIb) каждый R^{10} независимо представляет собой F, Cl, —OH, —CN, —CH₃, —CH₂CH₃, —CH₂CH₂CH₃, —CH(CH₃)₂, —CHF₂, —CF₃, —CF₂CH₃, —CH₂OCH₃, —OCH₃, —OCH₂CH₃, —OCH(CH₃)₂, —OCHF₂, —OCF₃, —OCH₂CHF₂, —OCH₂CF₃, —OCH₂C(CH₃)₂OH, —OCH₂CH₂OCH₃, —OCH₂CH₂CH₂OCH₃,

-OCH(CH₂Cl)(CH₂OH), -OCH₂CH(CH₂Cl)(CH₂OH), -O(C₃₋₅-циклоалкил), -N(CH₃)₂, -S(O)₂CH₃, -CH₂(циклопропил), -CH₂(оксетанил), -OCH₂(циклопропил), -NH(циклопропил), -NH(фенил), -O(оксетанил), -O(тетрагидрофуранил), -O(тетрагидропиранил), -OCH₂(циклопропил), -OCH₂(циклобутили), -OCH₂(оксетанил), -OCH₂CH₂(пирролидинил), циклопропил, азетидинил, (гидроксиметил)азетидинил, фторазетидинил, (диметиламино)азетидинил, метоксиазетидинил, гидроксиазетидинил, морфолинил, пиперазинил, метилпиперазинил, гидроксипиперидинил, пирролидинил или гидроксипирролидинил.

В одном варианте осуществления формулы (I), формулы (IIa) или (IIb) каждый R¹⁰ независимо представляет собой F, Cl, -OH, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CF₃, -O(C₃₋₅-циклоалкил), -N(CH₃)₂, -S(O)₂CH₃, -CH₂(циклопропил), -CH₂(оксетанил), -OCH₂(циклопропил), -NH(циклопропил), -NH(фенил), -O(оксетанил), -O(тетрагидрофуранил), -O(тетрагидропиранил), -OCH₂(циклопропил), -OCH₂(циклобутил), -OCH₂(оксетанил), циклопропил, азетидинил, (гидроксиметил)азетидинил, фторазетидинил, (диметиламино)азетидинил, метоксиазетидинил, гидроксиазетидинил, морфолинил, пиперазинил, метилпиперазинил, гидроксипиперидинил, пирролидинил или гидроксипирролидинил.

В одном варианте осуществления формулы (I), формулы (IIa) или (IIb) каждый R¹⁰ независимо представляет собой -O(C₃₋₅-циклоалкил), -CH₂(циклопропил), -CH₂(оксетанил), -OCH₂(циклопропил), -NH(циклопропил), -NH(фенил), -O(оксетанил), -O(тетрагидрофуранил), -O(тетрагидропиранил), -OCH₂(циклопропил), -OCH₂(циклобутил), -OCH₂(оксетанил), -OCH₂CH₂(пирролидинил), циклопропил, азетидинил, (гидроксиметил)азетидинил, фторазетидинил, (диметиламино)азетидинил, метоксиазетидинил, гидроксиазетидинил, морфолинил, пиперазинил, метилпиперазинил, гидроксипиперидинил, пирролидинил или гидроксипирролидинил.

В одном варианте осуществления формулы (I), формулы (IIa) или (IIb) R^x

представляет собой -C(O)OH, -CH₂C(O)OH или .

В одном варианте осуществления формулы (I), формулы (IIa) или (IIb) R^x представляет собой -C(O)OH или -CH₂C(O)OH.

В одном варианте осуществления формулы (I), формулы (IIa) или (IIb) R^x представляет собой $-C(O)OH$.

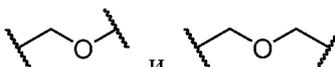
В одном варианте осуществления формулы (I), формулы (IIa) или (IIb) R^x

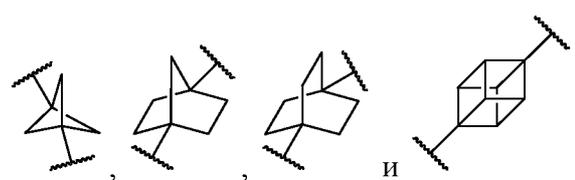


В одном варианте осуществления формулы (I) a равно нулю или 1.

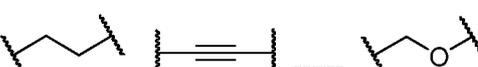
В одном варианте осуществления формулы (I) a равно нулю.

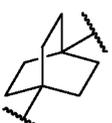
В одном варианте осуществления формулы (I) X^1 представляет собой C; X^2 представляет собой N; X^3 представляет собой O; X^4 представляет собой C; R^1 представляет собой циклопропил; L^2 представляет собой ковалентную связь; R^2 представляет собой фенил или пиридирил, каждый из которых замещен 0-2 R^{16} ; E^1 , E^2

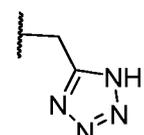
и E^3 вместе образуют фрагмент, выбранный из  ; и кольцо В

представляет собой фрагмент, выбранный из 

В одном варианте осуществления формулы (I), формулы (IIa) или (IIb) L^1

представляет собой ковалентную связь,  ; кольцо В

представляет собой  ; и Z представляет собой фенил, пиридирил, бензо[d]тиазолил, хинолинил или изохинолинил, каждый из которых замещен 0-2 R^{10} ;

R^x представляет собой $-C(O)OH$, $-CH_2C(O)OH$ или  ; и каждый R^{10} независимо представляет собой F, Cl, $-OH$, $-CN$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CF_2CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2C(CH_3)_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-OCH(CH_2Cl)(CH_2OH)$, $-OCH_2CH(CH_2Cl)(CH_2OH)$, $-O(C_{3-5}\text{-циклоалкил})$, $-N(CH_3)_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-CH_2(\text{циклопропил})$, $-CH_2(\text{оксетанил})$, $-OCH_2(\text{циклопропил})$, $-NH(\text{циклопропил})$, $-NH(\text{фенил})$, $-O(\text{оксетанил})$, $-O(\text{тетрагидрофуранил})$, $-O(\text{тетрагидропиранил})$, $-OCH_2(\text{циклопропил})$, $-OCH_2(\text{циклобутил})$, $-OCH_2(\text{оксетанил})$, -

OCH_2CH_2 (пирролидинил), циклопропил, азетидинил, (гидроксиметил)азетидинил, фторазетидинил, (диметиламино)азетидинил, метоксиазетидинил, гидроксиазетидинил, морфолинил, пиперазинил, метилпиперазинил, гидроксипиперидинил, пирролидинил или гидроксипирролидинил.

В одном варианте осуществления обеспечено соединение формулы (I) или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль или сольват; где:

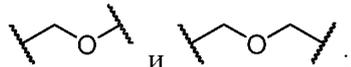
X^1 представляет собой C; X^2 представляет собой N; X^3 представляет собой O; X^4 представляет собой C;

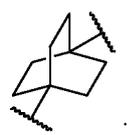
R^1 представляет собой циклопропил;

L^2 представляет собой ковалентную связь;

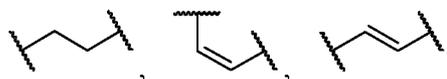
R^2 представляет собой фенил или пиридинил, каждый из которых замещен 0-2 R^{16} ;

каждый R^{16} независимо представляет собой F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$ или $-\text{OCF}_3$,

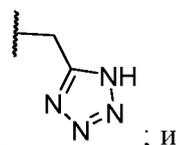
E^1 , E^2 и E^3 вместе образуют фрагмент, выбранный из  ;

кольцо В представляет собой  ;

а равно 0;

L^1 представляет собой ковалентную связь,  ,  ;

Z представляет собой фенил, пиридинил, бензо[d]тиазолил, хинолинил или изохинолинил, каждый из которых замещен 0-2 R^{10} ;

R^x представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ или  ; и

каждый R^{10} независимо представляет собой F, Cl, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_2\text{Cl})(\text{CH}_2\text{OH})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{Cl})(\text{CH}_2\text{OH})$, $-\text{O}(\text{C}_{3-5}\text{-циклоалкил})$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2$ (циклопропил), $-\text{CH}_2$ (оксетанил), $-\text{OCH}_2$ (циклопропил), $-\text{NH}$ (циклопропил), -

NH(фенил), -O(оксетанил), -O(тетрагидрофуранил), -O(тетрагидропиранил), -OCH₂(циклопропил), -OCH₂(циклобутил), -OCH₂(оксетанил), -OCH₂CH₂(пирролидинил), циклопропил, азетидинил, (гидроксиметил)азетидинил, фторазетидинил, (диметиламино)азетидинил, метоксиазетидинил, гидроксиазетидинил, морфолинил, пиперазинил, метилпиперазинил, гидроксипиперидинил, пирролидинил или гидроксипирролидинил.

В одном варианте осуществления обеспечено соединение формулы (I) или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль или сольват; где:

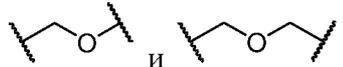
X¹ представляет собой C; X² представляет собой N; X³ представляет собой O; X⁴ представляет собой C;

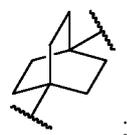
R¹ представляет собой циклопропил;

L² представляет собой ковалентную связь;

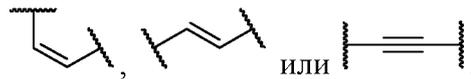
R² представляет собой фенил или пиридинил, каждый из которых замещен 0-2 R¹⁶;

каждый R¹⁶ независимо представляет собой F, Cl, -CH₃, -CF₃, -OCH₃ или -OCF₃;

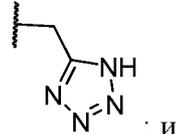
E¹, E² и E³ вместе образуют фрагмент, выбранный из  ;

кольцо В представляет собой  ;

а равно 0;

L¹ представляет собой  ;

Z представляет собой фенил, пиридинил, бензо[d]тиазолил, хинолинил или изохинолинил, каждый из которых замещен 0-2 R¹⁰;

R^x представляет собой -C(O)OH, -CH₂C(O)OH или  ; и

каждый R¹⁰ независимо представляет собой F, Cl, -OH, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CHF₂, -CF₃, -CF₂CH₃, -CH₂OCH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CF₃, -OCH₂C(CH₃)₂OH, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂CH₂OCH₃, -OCH(CH₂Cl)(CH₂OH), -OCH₂CH(CH₂Cl)(CH₂OH), -O(C₃₋₅-циклоалкил), -N(CH₃)₂, -S(O)₂CH₃, -CH₂(циклопропил), -CH₂(оксетанил), -OCH₂(циклопропил), -NH(циклопропил), -

NH(фенил), -O(оксетанил), -O(тетрагидрофуранил), -O(тетрагидропиранил), -OCH₂(циклопропил), -OCH₂(циклобутил), -OCH₂(оксетанил), -OCH₂CH₂(пирролидинил), циклопропил, азетидинил, (гидроксиметил)азетидинил, фторазетидинил, (диметиламино)азетидинил, метоксиазетидинил, гидроксиазетидинил, морфолинил, пиперазинил, метилпиперазинил, гидроксипиперидинил, пирролидинил или гидроксипирролидинил.

В одном варианте осуществления обеспечено соединение формулы (I) или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль или сольват; где:

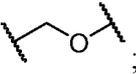
X¹ представляет собой C; X² представляет собой N; X³ представляет собой O; X⁴ представляет собой C;

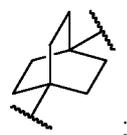
R¹ представляет собой циклопропил;

L² представляет собой ковалентную связь;

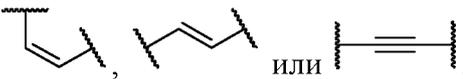
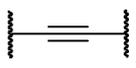
R² представляет собой фенил или пиридинил, каждый из которых замещен 0-2 R¹⁶;

каждый R¹⁶ независимо представляет собой F, Cl, -CH₃, -CF₃, -OCH₃ или -OCF₃;

E¹, E² и E³ вместе образуют фрагмент, выбранный из ;

кольцо В представляет собой ;

а равно 0;

L¹ представляет собой  или .

Z представляет собой фенил, хинолинил или изохинолинил, каждый из которых замещен 0-2 R¹⁰;

R^x представляет собой -C(O)OH; и

каждый R¹⁰ независимо представляет собой F, Cl, -OH, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CHF₂, -CF₃, -CF₂CH₃, -CH₂OCH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CF₃, -O(C₃₋₅-циклоалкил), -N(CH₃)₂, -S(O)₂CH₃, -CH₂(циклопропил), -CH₂(оксетанил), -OCH₂(циклопропил), -NH(циклопропил), -NH(фенил), -O(оксетанил), -O(тетрагидрофуранил), -O(тетрагидропиранил), -OCH₂(циклопропил), -OCH₂(циклобутил), -OCH₂(оксетанил), -OCH₂CH₂(пирролидинил), циклопропил, азетидинил, (гидроксиметил)азетидинил, фторазетидинил, (диметиламино)азетидинил, метоксиазетидинил, гидроксиазетидинил,

морфолинил, пиперазинил, метилпиперазинил, гидроксипиперидинил, пирролидинил или гидроксипирролидинил.

В одном варианте осуществления обеспечено соединение формулы (I) или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль или сольват; где:

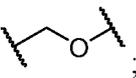
X^1 представляет собой C; X^2 представляет собой N; X^3 представляет собой O; X^4 представляет собой C;

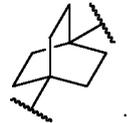
R^1 представляет собой циклопропил;

L^2 представляет собой ковалентную связь;

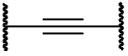
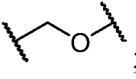
R^2 представляет собой пиридинил, каждый из которых замещен 0-2 R^{16} ;

каждый R^{16} независимо представляет собой F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$ или $-OCF_3$;

E^1 , E^2 и E^3 вместе образуют фрагмент, выбранный из ;

кольцо B представляет собой ;

a равно 0;

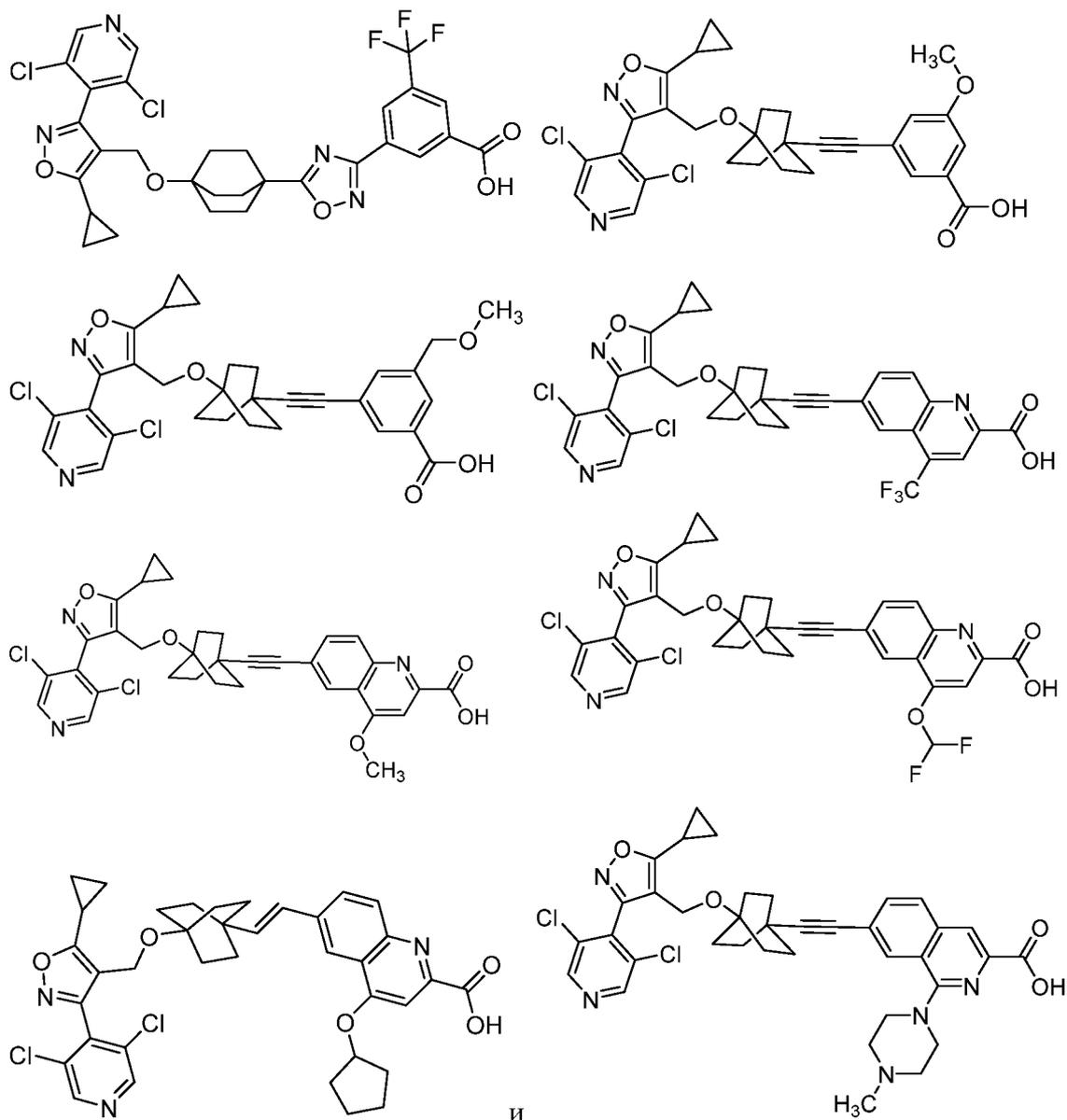
L^1 представляет собой  или ;

Z представляет собой фенил, хинолинил или изохинолинил, каждый из которых замещен 0-2 R^{10} ;

R^x представляет собой $-C(O)OH$; и

каждый R^{10} независимо представляет собой F, Cl, $-OH$, $-CN$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CF_2CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-O(C_{3-5}\text{-циклоалкил})$, $-N(CH_3)_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-CH_2(\text{циклопропил})$, $-CH_2(\text{оксетанил})$, $-OCH_2(\text{циклопропил})$, $-NH(\text{циклопропил})$, $-NH(\text{фенил})$, $-O(\text{оксетанил})$, $-O(\text{тетрагидрофуранил})$, $-O(\text{тетрагидропиранил})$, $-OCH_2(\text{циклопропил})$, $-OCH_2(\text{циклобутил})$, $-OCH_2(\text{оксетанил})$, $-OCH_2CH_2(\text{пирролидинил})$, циклопропил, азетидинил, (гидроксиметил)азетидинил, фторазетидинил, (диметиламино)азетидинил, метоксиазетидинил, гидроксиазетидинил, морфолинил, пиперазинил, метилпиперазинил, гидроксипиперидинил, пирролидинил или гидроксипирролидинил.

В одном варианте осуществления обеспечено соединение формулы (I) или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль или сольват; при этом указанное соединение выбрано из:



В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает, среди прочего, соединения, выбранные из любого соединения по примерам, описанным в настоящем документе, или его стереоизомера, таутомера, или фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

II. Фармацевтические композиции, терапевтическое применение и комбинации

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает композицию, содержащую по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую фармацевтически приемлемый носитель

и по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, или фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения по настоящему изобретению.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает промежуточное соединение для получения соединения по настоящему изобретению.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, как определено выше, кроме того, содержащую один или несколько дополнительных терапевтических агентов.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с дисрегуляцией желчных кислот, у пациента, нуждающегося в таком лечении, и способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, или фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с активностью фарнезоидного X-рецептора (FXR), у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, или фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения заболевания, нарушения или состояния, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению, отдельно или необязательно в комбинации с другим соединением по настоящему изобретению, и/или по меньшей мере одним терапевтическим агентом другого типа.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ вызывания агонистического эффекта в отношении фарнезоидного X-рецептора

(FXR) у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, или фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В некоторых вариантах осуществления заболевание, нарушение или состояние, связанное с дисфункцией FXR, включает патологический фиброз, рак, воспалительные нарушения, метаболические или холестатические нарушения.

В некоторых вариантах осуществления заболевание, нарушение или состояние связано с фиброзом, включая фиброз печени, желчных путей, почек, сердца, кожи, глаз и поджелудочной железы.

В других вариантах осуществления заболевание, нарушение или состояние связано с клеточно-пролиферативными нарушениями, такими как рак. В некоторых вариантах осуществления рак включает рост солидных опухолей или новообразование. В других вариантах осуществления рак включает метастазирование опухоли. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак печени, желчного пузыря, тонкой кишки, толстой кишки, почки, предстательной железы, мочевого пузыря, крови, кости, мозга, молочной железы, центральной нервной системы, шейки матки, ободочной кишки, эндометрия, пищевода, гениталий, мочеполового тракта, головы, гортани, легкого, мышечной ткани, шеи, слизистой оболочки полости рта или носа, яичника, поджелудочной железы, кожи, селезенки, желудка, яичка или щитовидной железы. В других вариантах осуществления рак представляет собой карциному, саркому, лимфому, лейкоз, меланому, мезотелиому, множественную миелому или семиному.

Примеры заболеваний, нарушений или состояний, связанных с активностью FXR, которые можно предупредить, модулировать или лечить в соответствии с настоящим изобретением, включают, но без ограничения, отторжение трансплантата, фиброзные нарушения (например, фиброз печени, фиброз почек), воспалительные нарушения (например, острый гепатит, хронический гепатит, неалкогольный стеатогепатит (NASH), синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD)), а также клеточно-пролиферативные нарушения (например, рак, миелома, фиброма гепатоцеллюлярная карцинома, колоректальный рак, рак предстательной железы, лейкоз, саркома Капоши, солидные опухоли).

Фиброзные нарушения, воспалительные нарушения, а также клеточно-пролиферативные нарушения, которые являются подходящими для предупреждения или лечения с помощью соединений по настоящему изобретению, включают, но без

ограничения, неалкогольное жировое заболевание печени (NAFLD), алкогольный или неалкогольный стеатогепатит (NASH), острый гепатит, хронический гепатит, цирроз печени, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, индуцированный лекарственными средствами гепатит, билиарный цирроз, портальную гипертензию, регенеративную недостаточность, гипофункцию печени, нарушение кровотока в печени, нефропатию, синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), аномальную секрецию поджелудочной железы, доброкачественную гиперплазию предстательной железы, невропатическую болезнь мочевого пузыря, диабетическую нефропатию, очаговый сегментарный гломерулосклероз, IgA-нефропатию, нефропатию, вызванную лекарственными средствами или трансплантацией, аутоиммунную нефропатию, волчанку, фиброз печени, фиброз почек, хроническую болезнь почек (СКД), диабетическую болезнь почек (DKD), фиброз кожи, келоиды, системный склероз, склеродермию, вирус-индуцированный фиброз, идиопатический легочный фиброз (IPF), интерстициальную болезнь легких, неспецифическую интерстициальную пневмонию (NSIP), обычную интерстициальную пневмонию (UIP), радиационно-индуцированный фиброз, семейный легочный фиброз, фиброз дыхательных путей, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), опухоль спинного мозга, грыжу межпозвоночного диска, стеноз позвоночного канала, сердечную недостаточность, фиброз сердца, фиброз сосудов, периваскулярный фиброз, ящур, рак, миелому, фиброму, гепатоцеллюлярную карциному, колоректальный рак, рак предстательной железы, лейкоз, хронический лимфолейкоз, саркому Капоши, солидные опухоли, церебральный инфаркт, кровоизлияние в мозг, невропатическую боль, периферическую невропатию, возрастную макулярную дегенерацию (AMD), глаукому, глазной фиброз, рубцевание роговицы, диабетическую ретинопатию, пролиферативную витреоретинопатию (PVR), хирургическое рубцевание при рубцовой пемфигоидной глаукоме, болезнь Крона или системную красную волчанку; образование келоидов в результате ненормального заживления ран; фиброз, возникающий после трансплантации органов, миелофиброз и фибромы. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения фиброзного нарушения, воспалительного нарушения или клеточно-пролиферативного нарушения, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению, отдельно или необязательно в комбинации с

другим соединением по настоящему изобретению и/или по меньшей мере с одним терапевтическим агентом другого типа.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение по настоящему изобретению для применения в терапии.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединение по настоящему изобретению для применения в терапии для лечения фиброзного нарушения, воспалительного нарушения или клеточно-пролиферативного нарушения.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает также применение соединения по настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения фиброзного нарушения, воспалительного нарушения или клеточно-пролиферативного нарушения.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения фиброзного нарушения, воспалительного нарушения или клеточно-пролиферативного нарушения, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества первого и второго терапевтического агента, при этом первый терапевтический агент представляет собой соединение по настоящему изобретению.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает комбинированный препарат, содержащий соединение по настоящему изобретению и дополнительный терапевтический агент(ы), предназначенный для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает комбинированный препарат, содержащий соединение по настоящему изобретению и дополнительный терапевтический агент(ы), предназначенный для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении фиброзного нарушения, воспалительного нарушения или клеточно-пролиферативного нарушения.

Соединения по настоящему изобретению можно применять в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом(ами), таким как один или несколько противофиброзных и/или противовоспалительных терапевтических агентов.

В одном варианте осуществления дополнительный терапевтический агент(ы), используемый в комбинированных фармацевтических композициях или комбинированных способах, или комбинированных применениях, выбран из одного или нескольких, предпочтительно одного-трех, следующих терапевтических агентов:

ингибиторы рецептора TGF β (например, галунисертиб), ингибиторы синтеза TGF β (например, пирфенидон), ингибиторы киназных рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и фактора роста фибробластов (FGF) (например, нинтеданиб), гуманизированное моноклональное антитело к $\alpha_v\beta_6$ интегрину (например, 3G9), человеческий рекомбинантный пентраксин-2, рекомбинантный человеческий сывороточный амилоид P, рекомбинантное человеческое антитело против TGF β -1, -2 и -3, антагонисты рецепторов эндотелина (например, мацитентан), интерферон гамма, ингибитор аминоконцевой киназы c-Jun (JNK) (например, 4-[[9-[(3S)-тетрагидро-3-фуранил]-8-[(2,4,6-трифторфенил)амино]-9H-пурин-2-ил]амино]транс-циклогексанол, 3-пентилбензолуксусная кислота (PBI-4050), тетра-замещенное производное порфирина, содержащее марганец(III), моноклональное антитело, нацеленное на эотаксин-2, антитело к интерлейкину-13 (IL-13) (например, лебрикизумаб, тралокинумаб), биспецифическое антитело, нацеленное на интерлейкин 4 (IL-4) и интерлейкин 13 (IL-13), агонист NK1-рецептора тахикинина (например, Sar⁹, Met(O₂)¹¹-Substance P), Cintredekin Besudotox, человеческое моноклональное антитело IgG1-каппа, полученное по технологии рекомбинантной ДНК, к фактору роста соединительной ткани и полностью человеческое антитело IgG1-каппа, селективное в отношении СС-хемокинового лиганда 2 (например, карлумаб, CCX140), антиоксиданты (например, N-ацетилцистеин), ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (PDE5) (например, силденафил), агенты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, такие как мускариновые антагонисты (например, тиотропия, ипатропия бромид), агонисты β_2 -адренергических рецепторов (например, сальбутамол, сальметерол), кортикостероиды (например, триамцинолон, дексаметазон, флутиказон), иммунодепрессанты (например, такролимус, рапамицин, пимекролимус) и терапевтические агенты, полезные для лечения фиброзных состояний, таких как фиброз печени, желчевыводящих путей и почек, неалкогольная жировая болезнь печени (NALFD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), фиброз сердца, идиопатический легочный фиброз (IPF) и системный склероз. Терапевтические агенты, применяемые для лечения таких фиброзных состояний, включают, но без ограничения, агонисты FXR (например, OCA, GS-9674 и LJN452), ингибиторы LOXL2 (например, симтузумаб), антагонисты LPA1 (например, BMS-986020 и SAR 100842), модуляторы PPAR (например, элафибринор, пиоглитазон и сароглитазар, IVA337), ингибиторы SSAO/VAP-1 (например, PXS-4728A и SZE5302), ингибиторы ASK-1 (например, GS-4997 или селонсертиб), ингибиторы ACC (например,

CP-640186 и NDI-010976 или GS-0976), миметики FGF21 (например, LY2405319 и BMS-986036), ингибиторы каспазы (например, эмиказан), ингибиторы NOX4 (например, GKT137831), ингибитор MGAT2 (например, BMS-963272), ингибиторы интегрин αV (например, абитузумаб) и конъюгаты желчной кислоты/жирной кислоты (например, арамхол). Агонисты FXR различных вариантов осуществления настоящего изобретения также можно применять в комбинации с одним или несколькими терапевтическими агентами, такими как ингибиторы CCR2/5 (например, ценикривирок), ингибиторы галектина-3 (например, TD-139, GR-MD-02), антагонисты лейкотриеновых рецепторов (например, типелукаст, монтелукаст), ингибиторы SGLT2 (например, дапаглифлозин, ремоглифлозин), агонисты рецептора GLP-1 (например, лираглутид и семаглутид), ингибиторы FAK (например, GSK-2256098), обратные агонисты CB1 (например, JD-5037), агонисты CB2 (например, APD-371 и JBT-101), ингибиторы аутоаксина (например, GLPG1690), ингибиторы пролил-т-РНК-синтетазы (например, галофугинон), агонисты FPR2 (например, ZK-994) и агонисты THR (например, MGL:3196). В другом варианте осуществления дополнительный терапевтический агент(ы), используемый в комбинированных фармацевтических композициях или комбинированных способах, или комбинированных применениях, выбран из одного или нескольких, предпочтительно одного-трех, иммуноонкологических агентов, таких как алемтузумаб, атезолизумаб, ипилимумаб, ниволумаб, офатумаб, пембролизумаб и ритуксимаб.

Соединения по данному изобретению могут быть введены для любого из применений, описанных в настоящем документе, любым подходящим способом, например, перорально в виде таблеток, капсул (каждая из которых включает составы с замедленным высвобождением или пролонгированным высвобождением), пилюль, порошков, гранул, эликсиров, настоек, суспензий, сиропов и эмульсий; сублингвально; буккально; парентерально, например, путем подкожной, внутривенной, внутримышечной или интратеральной инъекции, или методами инфузии (*например*, в виде стерильных инъекционных водных или неводных растворов или суспензий); назально, включая введение в слизистую оболочку полости носа, например, путем ингаляционного распыления; местно, например, в форме крема или мази; или ректально, например, в форме суппозиториев. Их можно вводить отдельно, но обычно их вводят с фармацевтическим носителем, выбранным с учетом намеченного пути введения и стандартной фармацевтической практики.

Термин «фармацевтическая композиция» означает композицию, содержащую соединение по изобретению в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным фармацевтически приемлемым носителем. «Фармацевтически приемлемый носитель» относится к среде, общепринятой в данной области для доставки биологически активных агентов животным, в частности, млекопитающим, включая, *например*, адъювант, вспомогательное вещество или носитель, например, разбавители, консерванты, наполнители, агенты, регулирующие текучесть, дезинтегрирующие агенты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые агенты, отдушки, антибактериальные агенты, противогрибковые агенты, смазывающие агенты и диспергирующие агенты, в зависимости от характера режима введения и лекарственных форм. Фармацевтически приемлемые носители составляют в соответствии с рядом факторов, находящихся в пределах компетенции специалистов в данной области. Они включают, без ограничения: тип и природу составляемого активного агента; субъекта, которому нужно ввести содержащую агент композицию; предполагаемый путь введения композиции; и терапевтическое показание, на которое нацелено лечение. Фармацевтически приемлемые носители включают как водные, так и неводные жидкие среды, а также различные твердые и полутвердые лекарственные формы. Такие носители могут включать, кроме активного ингредиента, ряд различных ингредиентов и добавок, причем такие дополнительные ингредиенты включают в состав по разным причинам, *например*, для стабилизации активного агента, в качестве связующих веществ и т.д., хорошо известных специалистам в данной области. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, учитываемых при их выборе, имеются в различных легкодоступных источниках, таких как, например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (1990).

Используемые в настоящем документе термины «лечение» или «терапия» относятся к подходу для получения полезных или желательных результатов, включая клинические результаты, путем использования соединения или композиции по настоящему изобретению. Для целей данного изобретения полезные или желательные клинические результаты включают, но без ограничения, одно или более из следующего: уменьшение тяжести и/или частоты возникновения одного или нескольких симптомов вследствие заболевания, нарушения или состояния; уменьшение степени заболевания, нарушения или состояния, или вызывание регрессии заболевания, нарушения или состояния; стабилизацию заболевания, нарушения или состояния

(например, предупреждение или отсрочка ухудшения заболевания, нарушения или состояния); задержка или замедление прогрессирования заболевания, нарушения или состояния; улучшение заболевания, нарушения или состояния; уменьшение дозы одного или нескольких других лекарственных средств, необходимых для лечения заболевания, нарушения или состояния; и/или повышение качества жизни.

Режим дозирования для соединений по настоящему изобретению, конечно, будет варьироваться в зависимости от известных факторов, таких как фармакодинамические характеристики конкретного агента, и его режим и путь введения; вид, возраст, пол, состояние здоровья, заболевания и масса тела реципиента; природа и степень выраженности симптомов; вид сопутствующего лечения; частота лечения; путь введения, функционирование почек и печени пациента, и желаемый эффект.

В качестве общего руководства, суточная пероральная доза каждого активного ингредиента при использовании для указанных эффектов, будет находиться в диапазоне от около 0,01 мг до около 5000 мг в сутки, предпочтительно от около 0,01 мг до около 1000 мг в сутки и наиболее предпочтительно от около 0,01 мг до около 250 мг в сутки. Для внутривенного введения наиболее предпочтительные дозы будут находиться в диапазоне от около 0,01 мг/кг/мин до около 10 мг/кг/мин при инфузии с постоянной скоростью. Соединения по данному изобретению можно вводить в виде единой суточной дозы, или общая суточная доза может быть введена в виде разделенных доз два, три или четыре раза в сутки.

Соединения обычно вводят в смеси с подходящими фармацевтическими разбавителями, вспомогательными веществами или носителями (совместно называемыми в настоящем документе как фармацевтические носители), подходящим образом выбранными для предполагаемой формы введения, например, пероральных таблеток, капсул, эликсиров и сиропов, и согласующимися с общепринятой фармацевтической практикой.

Лекарственные формы (фармацевтические композиции), подходящие для введения, могут содержать от около 0,1 мг до около 2000 мг активного ингредиента на единицу дозирования. В этих фармацевтических композициях активный ингредиент обычно присутствует в количестве примерно 0,1-95% по массе в расчете на общую массу композиции.

Типичная капсула для перорального введения содержит по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению (250 мг), лактозу (75 мг) и стеарат магния

(15 мг). Смесь пропускают через сито 60 меш и упаковывают в желатиновую капсулу № 1.

Типичный препарат для инъекций получают путем асептического помещения по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению (250 мг) во флакон, асептической лиофилизации и герметичного запечатывания. Для применения содержимое флакона смешивают с 2 мл физиологического раствора с получением препарата для инъекций.

Настоящее изобретение включает в свой объем фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению, отдельно или в комбинации с фармацевтическим носителем. Необязательно соединения по настоящему изобретению можно использовать отдельно, в комбинации с другими соединениями по изобретению или в сочетании с одним или несколькими, предпочтительно одним-тремя другими терапевтическими агентами, *например*, ингибиторами ASK-1, антагонистами CCR2/5, ингибиторами аутоаксина, антагонистами рецептора LPA1 или другим фармацевтически активным средством.

Другие вышеуказанные терапевтические агенты, при использовании в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, можно применять, например, в количествах, указанных в *Physicians' Desk Reference*, или в патентах, изложенных выше, или как определено иначе специалистом в данной области.

В частности, в случае применения в виде единой единицы дозирования, существует вероятность химического взаимодействия между объединенными активными ингредиентами. По этой причине, когда соединение по настоящему изобретению и второй терапевтический агент объединяют в единой единице дозирования, их составляют таким образом, что хотя активные ингредиенты объединены в единую единицу дозирования, физический контакт между активными ингредиентами сведен к минимуму (то есть уменьшен). Например, один активный ингредиент может иметь энтеросолюбильное покрытие. С помощью энтеросолюбильного покрытия одного из активных ингредиентов можно не только свести к минимуму контакт между объединенными активными ингредиентами, но также можно контролировать высвобождение одного из этих компонентов в желудочно-кишечном тракте таким образом, чтобы один из этих компонентов не выделялся в желудке, а выделялся в кишечнике. Один из активных ингредиентов может быть также покрыт материалом, который влияет на замедленное высвобождение

по всему желудочно-кишечному тракту, а также служит для сведения к минимуму физического контакта между объединенными активными ингредиентами. Кроме того, компонент с замедленным высвобождением может быть дополнительно покрыт энтеросолюбивой оболочкой, так что высвобождение этого компонента происходит только в кишечнике. Еще один подход может включать составление комбинированного продукта, в котором один компонент покрыт полимером с замедленным высвобождением и/или высвобождением в кишечнике, а другой компонент также покрыт полимером, таким как гидроксипропилметилцеллюлоза с низкой вязкостью (HPMC), или другими подходящими материалами, известными в данной области, для дополнительного разделения активных компонентов. Полимерное покрытие служит для образования дополнительного барьера для взаимодействия с другим компонентом.

Эти, а также другие способы сведения к минимуму контакта между компонентами комбинированных продуктов по настоящему изобретению, независимо от того, вводятся ли они в единой лекарственной форме или в отдельных формах, но одновременно одинаковым способом, будут очевидны для специалистов в данной области, ознакомленных с настоящим изобретением.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с одним или несколькими, предпочтительно одним-тремя, дополнительными терапевтическими агентами. Под «введением в комбинации» или «комбинированной терапией» подразумевается, что соединение по настоящему изобретению и один или несколько, предпочтительно один-три, дополнительных терапевтических агентов вводят одновременно млекопитающему, подвергаемому лечению. При введении в комбинации каждый компонент можно вводить одновременно или последовательно в любом порядке в разные моменты времени. Таким образом, каждый компонент можно вводить отдельно, но достаточно близко по времени, чтобы обеспечить желаемый терапевтический эффект.

Соединения по настоящему изобретению также являются полезными в качестве стандартных или эталонных соединений, например, в качестве стандарта качества или контроля, в тестах или анализах с участием агонистов FXR. Такие соединения могут быть предоставлены в коммерческом наборе, например, для применения в фармацевтических исследованиях, связанных с активностью агониста FXR. Например, соединение по настоящему изобретению можно применять в качестве эталона в анализе для сравнения его известной активности с соединением с неизвестной активностью. Это обеспечит экспериментатору правильность проведения анализа и

послужит основой для сравнения, особенно если тестируемое соединение является производным контрольного соединения. При разработке новых анализов или протоколов соединения в соответствии с настоящим изобретением можно применять для тестирования их эффективности.

Настоящее изобретение также охватывает готовое изделие. Используемое в настоящем документе готовое изделие включает, но без ограничения, наборы и упаковки. Готовое изделие по настоящему изобретению содержит: (а) первый контейнер; (b) фармацевтическую композицию, расположенную внутри первого контейнера, причем композиция содержит: первый терапевтический агент, содержащий соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую солевую форму; и (с) листок-вкладыш в упаковке, где указывается, что фармацевтическую композицию можно применять для лечения дислипидемий и их последствий. В другом варианте осуществления листок-вкладыш в упаковке указывает, что фармацевтическую композицию можно применять в комбинации (как определено ранее) со вторым терапевтическим агентом для лечения фиброза и его последствий. Готовое изделие может дополнительно содержать: (d) второй контейнер, где компоненты (а) и (b) расположены во втором контейнере, и компонент (с) находится внутри или вне второго контейнера. Расположение в первом и во втором контейнерах означает, что соответствующий контейнер содержит предмет в пределах своих границ.

Первый контейнер представляет собой емкость, используемую для хранения фармацевтической композиции. Этот контейнер может быть использован для изготовления, хранения, перевозки и/или индивидуальной/массовой продажи. Первый контейнер предназначен для содержания бутылки, банки, флакона, колбы, шприца, тюбика (*например*, для препарата в виде крема) или любой другой емкости, используемой для изготовления, содержания, хранения или распространения фармацевтического продукта.

Второй контейнер представляет собой контейнер, используемый для хранения первого контейнера и необязательно листка-вкладыша в упаковке. Примеры второго контейнера включают, но без ограничения, коробки (*например*, картонные или пластиковые), ящики, короба, пакеты (*например*, бумажные или пластиковые пакеты), сумки и мешки. Листок-вкладыш в упаковке может быть физически прикреплен к наружной поверхности первого контейнера с помощью ленты, клея, скобки или другим способом крепления, или он может остаться внутри второго контейнера без каких-либо физических средств крепления к первому контейнеру. В альтернативном варианте

листок-вкладыш в упаковке помещается на внешней стороне второго контейнера. Если он расположен на внешней стороне второго контейнера, предпочтительно, чтобы листок-вкладыш в упаковке был физически прикреплен с помощью ленты, клея, скобы или другого способа крепления. Альтернативно, он может быть рядом или находится на внешней поверхности второго контейнера без физического прикрепления.

Листок-вкладыш в упаковке представляет собой этикетку, ярлык, маркер и т.д., которая содержит информацию, относящуюся к фармацевтической композиции, расположенной внутри первого контейнера. Содержание информация, как правило, определяется регулирующим органом, определяющим область, в которой готовое изделие должно быть продано (*например*, Управление США по надзору в сфере пищевых продуктов и лекарственных средств). Предпочтительно листок-вкладыш в упаковке конкретно излагает показания, для которых фармацевтическая композиция была одобрена. Листок-вкладыш в упаковке может быть изготовлен из любого материала, на котором человек может прочитать содержащуюся в нем или на нем информацию. Предпочтительно листок-вкладыш в упаковке представляет собой пригодный для печатания материал (*например*, бумагу, пласти, картон, фольгу, клейкую бумагу или пластик и т.д.), на котором формируют нужную информацию (*например*, печатают или наносят).

III. Определения

По всему описанию и прилагаемой формуле изобретения заданная химическая формула или название должны охватывать все их стерео- и оптические изомеры, и рацематы, если такие изомеры существуют. Если не указано иное, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы входят в объем изобретения. В соединениях также может присутствовать много геометрических изомеров двойных связей C=C, двойных связей C=N, кольцевых систем и т.п., и все такие стабильные изомеры предусмотрены настоящим изобретением. Описаны *цис*- и *транс*- (или *E*- и *Z*-) геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению, и они могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм. Соединения по настоящему изобретению могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Оптически активные формы могут быть получены путем разделения рацемических форм или путем синтеза из оптически активных исходных соединений. Все способы, используемые для получения соединений по настоящему изобретению и промежуточных продуктов, полученных в них, считаются частью настоящего изобретения. Когда получают энантиомерные или

диастереомерные продукты, они могут быть разделены обычными способами, например хроматографией или фракционной кристаллизацией. В зависимости от условий процесса конечные продукты по настоящему изобретению получают в свободной (нейтральной) или солевой форме. Как свободная форма, так и соли этих конечных продуктов входят в объем изобретения. При желании одна форма соединения может быть преобразована в другую форму. Свободное основание или кислота могут быть превращены в соль; соль может быть превращена в свободное соединение или другую соль; смесь изомерных соединений по настоящему изобретению может быть разделена на отдельные изомеры. Соединения по настоящему изобретению, их свободная форма и соли могут существовать во множестве таутомерных форм, в которых атомы водорода перемещаются в другие части молекул, и химические связи между атомами молекул соответственно перестраиваются. Следует понимать, что все таутомерные формы, если они могут существовать, включены в изобретение. Используемый в настоящем документе термин «соединение по изобретению» или «соединения по изобретению» означает одно или несколько соединений, охватываемых любой из формул (I), (IIa) и (IIb), или их стереоизомеров, таутомеров, или фармацевтически приемлемых солей или сольватов.

Используемый в настоящем документе термин «алкил» или «алкилен» предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп с разветвленной и прямой цепью, имеющих указанное число атомов углерода. Хотя «алкил» обозначает одновалентный насыщенный алифатический радикал (такой как этил), «алкилен» обозначает двухвалентный насыщенный алифатический радикал (такой как этилен). Например, «(C₁-C₁₀)алкил» или «C₁₋₁₀-алкил» включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ и C₁₀ алкильные группы. Термин «(C₁-C₁₀)алкилен» или «C₁₋₁₀-алкилен» включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ и C₁₀ алкиленовые группы. Кроме того, например, «(C₁-C₆)алкил» или «C₁₋₆-алкил» обозначает алкил, имеющий 1-6 атомов углерода; и «(C₁-C₆)алкилен» или «C₁₋₆-алкилен» обозначает алкилен, имеющий 1-6 атомов углерода. Алкильная группа может быть незамещенной или замещенной по меньшей мере одним атомом водорода, замещенным на другую химическую группу. Примеры алкильных групп включают, но без ограничения, метил (Me), этил (Et), пропил (*например*, н-пропил и изопропил), бутил (*например*, н-бутил, изобутил, *трет*-бутил) и пентил (*например*, н-пентил, изопентил, неопентил). В случае использования «C₀-алкил» или «C₀-алкилен», это обозначает прямую связь.

Если не указано иное, термин «низший алкил», используемый в настоящем документе отдельно или как часть другой группы, включает углеводороды как с прямой, так и разветвленной цепью, содержащие 1-8 атомов углерода, и термины «алкил» и «алк», используемые в настоящем документе отдельно или как часть другой группы, включают углеводороды как с прямой, так и разветвленной цепью, содержащие 1-20 атомов углерода, предпочтительно 1-10 атомов углерода, более предпочтительно 1-8 атомов углерода в нормальной цепи, такие как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, изобутил, пентил, гексил, изогексил, гептил, 4,4-диметилпентил, октил, 2,2,4-триметилпентил, нонил, децил, ундецил, додецил, их различные изомеры с разветвленной цепью и т.п.

«Гетероалкил» относится к алкильной группе, в которой один или несколько атомов углерода заменены гетероатомом, таким как O, N или S. Например, если атом углерода алкильной группы, которая присоединена к исходной молекуле, заменен гетероатомом (*например*, O, N или S), полученные в результате гетероалкильные группы представляют собой, соответственно, алкоксигруппу (*например*, $-\text{OCH}_3$ и т.д.), алкиламино (*например*, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ и т.д.) или тиоалкильную группу (*например*, $-\text{SCH}_3$). Если неконцевой атом углерода алкильной группы, который не присоединен к исходной молекуле, заменен гетероатомом (*например*, O, N или S), полученные в результате гетероалкильные группы представляют собой, соответственно, алкильный эфир (*например*, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ и т.д.), алкиламиноалкил (*например*, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ и т.д.) или тиоалкильный эфир (*например*, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$). Если концевой атом углерода алкильной группы заменен гетероатомом (*например*, O, N или S), полученные в результате гетероалкильные группы представляют собой, соответственно, гидроксиалкильную группу (*например*, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$), аминоалкильную группу (*например*, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$) или алкилтиольную группу (*например*, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}$). Гетероалкильная группа может содержать, например, 1-20 атомов углерода, 1-10 атомов углерода или 1-6 атомов углерода. (C₁-C₆) Гетероалкильная группа означает гетероалкильную группу, содержащую 1-6 атомов углерода.

Термин «алкенил» или «алкенилен» предназначен для включения углеводородных цепей с прямой или разветвленной конфигурацией, имеющих определенное количество атомов углерода и одну или несколько, предпочтительно одну-две, углерод-углеродных двойных связей, которые могут встречаться в любой устойчивой точке вдоль цепи. При этом «алкенил» означает одновалентный радикал, тогда как «алкенилен» означает двухвалентный радикал. Например, термин «(C₂-

С₆)алкенил» или «С₂₋₆-алкенил» (или алкенилен) предназначен для включения С₂, С₃, С₄, С₅ и С₆ алкенильных групп. Примеры алкенила включают, но без ограничения, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 2-метил-2-пропенил и 4-метил-3-пентенил.

Термин «алкинил» или «алкинилен» предназначен для включения углеводородных цепей с прямой или разветвленной конфигурацией, имеющих одну или несколько, предпочтительно одну-три, углерод-углеродных тройных связей, которые могут встречаться в любой устойчивой точке вдоль цепи. При этом «алкинил» означает одновалентный радикал, тогда как «алкинилен» означает двухвалентный радикал. Например, термин «(С₂-С₆)алкинил» или «С₂₋₆-алкинил» (или алкинилен) предназначен для включения С₂, С₃, С₄, С₅ и С₆ алкинильных групп; таких как этинил, пропилил, бутинил, пентинил и гексинил.

Используемый в настоящем документе термин «арилалкил» (он же аралкил), «гетероарилалкил», «карбоциклилалкил» или «гетероциклилалкил» относится к ациклическому алкильному радикалу, в котором один из атомов водорода, связанных с атомом углерода, как правило, концевым или находящимся в состоянии sp³ атомом углерода, замещен, соответственно, арильным, гетероарильным, карбоциклильным или гетероциклильным радикалом. Типичные арилалкильные группы включают, но без ограничения, бензил, 2-фенилэтан-1-ил, нафтилметил, 2-нафтилэтан-1-ил, нафтобензил, 2-нафтофенилэтан-1-ил и т.п. Арилалкильная, гетероарилалкильная, карбоциклилалкильная или гетероциклилалкильная группа может содержать 4-20 атомов углерода и 0-5 гетероатомов, *например*, алкильная часть может содержать 1-6 атомов углерода.

Используемый в настоящем документе термин «бензил» относится к метильной группе, в которой один из атомов водорода замещен фенильной группой, причем указанная фенильная группа может быть необязательно замещена 1-5 группами, предпочтительно 1-3 группами, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H и CO₂CH₃. «Бензил» также может быть представлен формулой «Bn».

Термин «низший алкокси», «алкокси» или «алкилокси», «арилокси» или «аралкокси» относится к любой из вышеуказанных алкильных, аралкильных или арильных групп, связанных с атомом кислорода. Термин «(С₁-С₆)алкокси» или «С₁₋₆-алкокси» (или алкилокси) предназначен для включения С₁, С₂, С₃, С₄, С₅ и С₆

алкоксигрупп. Примеры алкоксигрупп включают, но без ограничения, метокси, этокси, пропокси (*например*, н-пропокси и изопропокси) и *трет*-бутокси. Аналогично, «низший алкилтио», «алкилтио», «тиоалкокси», «арилтио» или «аралкилтио» представляет алкильную, арильную или аралкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенных через серный мостик; например, метил-S- и этил-S-.

Термин «алканоил» или «алкилкарбонил», используемый в настоящем документе отдельно или как часть другой группы, относится к алкилу, связанному с карбонильной группой. Например, алкилкарбонил может быть представлен алкил-C(O)-. Термин «(C₁-C₆)алкилкарбонил» (или алкилкарбонил) предназначен для включения C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкил-C(O)- групп.

Термин «алкилсульфонил» или «сульфонамид», используемый в настоящем документе отдельно или как часть другой группы, относится к алкилу или аминогруппе, связанной с сульфонильной группой. Например, алкилсульфонил может быть представлен -S(O)₂R', тогда как сульфонамид может быть представлен -S(O)₂NR^cR^d. R' представляет собой (C₁-C₆)алкил; и R^c и R^d являются такими, как определено ниже для «амино».

Термин «карбамат», используемый в настоящем документе отдельно или как часть другой группы, относится к кислороду, связанному с амидогруппой. Например, карбамат может быть представлен N(R^cR^d)-C(O)-O-, и R^c и R^d являются такими, как определено ниже для «амино».

Термин «амидо», используемый в настоящем документе отдельно или как часть другой группы, относится к аминогруппе, связанной с карбонильной группой. Например, амидо может быть представлен N(R^cR^d)-C(O)-, и R^c и R^d являются такими же, как определено ниже для «амино».

Термин «амино» определяется как -NR^{c1}R^{c2}, где R^{c1} и R^{c2} независимо представляют собой H или C₁₋₆-алкил; или альтернативно, R^{c1} и R^{c2}, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-8-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одной или несколькими группами, выбранными из галогено, циано, гидроксила, amino, оксо, C₁₋₆-алкила, алкокси и аминоалкила. Когда R^{c1} или R^{c2} (или оба из них) представляет собой C₁₋₆-алкил, аминогруппа также может называться как алкиламино. Примеры алкиламиногруппы включают, но без ограничения, -NH₂, метиламино, этиламино, пропиламино, изопрониламино и т.п.

Термин «аминоалкил» относится к алкильной группе, в которой один из атомов водорода замещен аминогруппой. Например, аминоалкил может быть представлен как $N(R^{c1}R^{c2})$ -алкилен-. Предполагается, что «С₁-С₆» или «С₁₋₆» аминоалкил (или аминоалкил) включает С₁, С₂, С₃, С₄, С₅ и С₆ аминоалкильные группы.

Термин «галоген» или «галогено», используемый в настоящем документе отдельно или как часть другой группы, относится к хлору, бром, фтору и йоду, причем хлор или фтор являются предпочтительными.

Предполагается, что «галогеналкил» включает насыщенные алифатические углеводородные группы как с разветвленной, так и прямой цепью, содержащие указанное число атомов углерода, замещенных одним или несколькими галогенами. Термин «(С₁-С₆)галогеналкил» или «С₁₋₆-галогеналкил» (или галогеналкил) предназначен для включения С₁, С₂, С₃, С₄, С₅ и С₆ галогеналкильных групп. Примеры галогеналкила включают, но без ограничения, фторметил, дифторметил, трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил, пентахлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, гептафторпропил и гептахлорпропил. Примеры галогеналкила также включают «фторалкил», который предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп как с разветвленной, так и прямой цепью, имеющих указанное число атомов углерода, замещенных 1 или более атомами фтора. Используемый в настоящем документе термин «полигалогеналкил» относится к «алкильной» группе, как определено выше, которая включает 2-9, предпочтительно 2-5 галогенозаместителей, таких как F или Cl, предпочтительно F, таких как, например, полифторалкил, например, CF_3CH_2 , CF_3 или $CF_3CF_2CH_2$.

«Галогеналкокси» или «галогеналкилокси» представляет галогеналкильную группу, как определено выше, содержащую указанное число атомов углерода, присоединенных через кислородный мостик. Например, термин «(С₁-С₆)галогеналкокси» или «С₁₋₆-галогеналкокси» предназначен для включения С₁, С₂, С₃, С₄, С₅ и С₆ галогеналкоксигрупп. Примеры галогеналкокси включают, но без ограничения, трифторметокси, 2,2,2 трифторэтоксид и пентафторэтоксид. Аналогично, «галогеналкилтио» или «тиогоалоалкокси» представляет галогеналкильную группу, как определено выше, содержащую указанное число атомов углерода, присоединенных через серный мостик; например, трифторметил-S- и пентафторэтил-S-. Используемый в настоящем документе термин «полигалогеналкилокси» относится к «алкокси» или «алкилокси» группе, как определено выше, которая включает от 2 до 9,

предпочтительно от 2 до 5 галогенозаместителей, таких как F или Cl, предпочтительно F, таких как полифторалкокси, например, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$, CF_3O или $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{O}$.

Термин «гидроксиалкил» предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп как с разветвленной, так и прямой цепью, имеющих указанное число атомов углерода, замещенных 1 или более гидроксильными (ОН). Предполагается, что «(C₁-C₆)гидроксиалкил» (или гидроксиалкил) включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ гидроксиалкильные группы.

Термин «циклоалкил» относится к циклизованным алкильным группам, включая моно-, би- или полициклические кольцевые системы. Термин «(C₃-C₇)циклоалкил» или «C₃₋₇-циклоалкил» предназначен для включения C₃, C₄, C₅, C₆ и C₇ циклоалкильных групп. Примеры циклоалкильных групп включают, но без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и норборнил. Разветвленные циклоалкильные группы, такие как 1-метилциклопропил и 2-метилциклопропил, включены в определение «циклоалкил».

Термин «циклогетероалкил» относится к циклизованным гетероалкильным группам, включая моно-, би- или полициклические кольцевые системы. Термин «(C₃-C₇)циклогетероалкил» или «C₃₋₇-циклогетероалкил» предназначен для включения C₃, C₄, C₅, C₆ и C₇ циклогетероалкильных групп. Примеры циклогетероалкильных групп включают, но без ограничения, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил и пиперазинил. Разветвленные циклогетероалкильные группы, такие как пиперидинилметил, пиперазинилметил, морфолинилметил, пиридинилметил, пиридилметил, пиримидилметил и пиперазинилметил, включены в определение «циклогетероалкил».

Используемый в настоящем документе термин «азациклил» относится к циклогетероалкилу, содержащему один или несколько атомов азота в кольце. Примеры азациклильных групп включают, но без ограничения, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил и пиперазинил.

Используемый в настоящем документе термин «карбоцикл», «карбоциклил» или «карбоциклический» предназначен для включения любого стабильного 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членного моноциклического, или 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12- или 13-членного полициклического (включая бициклическое или трициклическое) углеводородного кольца, любое из которых может быть насыщенным или частично ненасыщенным. То есть термин «карбоцикл», «карбоциклил» или «карбоциклический» включает, но без ограничения, циклоалкил и циклоалкенил. Примеры таких карбоциклов включают, но

без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогептенил, циклогептил, циклогептенил, адамантил, циклооктил, циклооктенил, циклооктаденил, [3.3.0]бициклооктан, [4.3.0]бициклононан, [4.4.0]бициклодекан (декалин), [2.2.2]бициклооктан, флуоренил, инданил, адамантил и тетрагидронафтил (тетралин). Как показано выше, мостиковые кольца также включены в определение карбоцикла (*например*, [2.2.2]бициклооктан). Предпочтительными карбоциклами, если не указано иное, являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, инданил и тетрагидронафтил. Мостиковое кольцо возникает, когда один или несколько, предпочтительно один-три атома углерода связывают два несмежных атома углерода. Предпочтительными мостиками являются один или два атома углерода. Отмечается, что мостик всегда превращает моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Когда кольцо является мостиковым, заместители, указанные для кольца, также могут присутствовать на мостике.

Кроме того, термин «карбоциклил», в том числе «циклоалкил» и «циклоалкенил», используемый в настоящем документе отдельно или как часть другой группы, включает насыщенные или частично ненасыщенные (содержащие 1 или 2 двойные связи) циклические углеводородные группы, содержащие 1-3 кольца, включая моноциклический алкил, бициклический алкил и трициклический алкил, содержащие в общей сложности 3-20 атомов углерода, образующих кольца, предпочтительно 3-10 атомов углерода или 3-6 атомов углерода, образующих кольцо, и которые могут быть конденсированы с 1 или 2 ароматическими кольцами, как описано для арила, которые включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклодецил и циклододецил, циклогексенил,



при этом любая из этих групп может быть необязательно замещена 1-4 заместителями, такими как галоген, алкил, алкокси, гидроксильный, арил, арилокси, арилалкил, циклоалкил, алкиламидо, алканоиламино, оксо, ацил, арилкарбониламино, нитро, циано, тиол и/или алкилтио, и/или любым из алкильных заместителей.

Используемый в настоящем документе термин «бициклический карбоцикл» или «бициклическая карбоциклическая группа» означает стабильную 9- или 10-членную

карбоциклическую кольцевую систему, которая содержит два конденсированных кольца и состоит из атомов углерода. Из двух конденсированных колец одно кольцо представляет собой бензо-кольцо, конденсированное со вторым кольцом; и второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное углеродное кольцо, которое является насыщенным или частично ненасыщенным. Бициклическая карбоциклическая группа может быть присоединена к его боковой группе по любому атому углерода, что приводит к образованию стабильной структуры. Бициклическая карбоциклическая группа, описанная в настоящем документе, может быть замещена по любому атому углерода, если полученное в результате соединение является стабильным. Примерами бициклической карбоциклической группы являются, но без ограничения, 1,2-дигидронафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил и инданол.

Термин «арил», используемый в настоящем документе отдельно или как часть другой группы, относится к моноциклическим или полициклическим (включая бициклические и трициклические) ароматическим углеводородам, включая, например, фенил, нафтил, антраценил и фенантранил. Арильные фрагменты хорошо известны и описаны, например, в Lewis, R.J., ed., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 13th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (1997). В одном варианте осуществления термин «арил» означает моноциклические и бициклические ароматические группы, содержащие 6-10 атомов углерода в кольцевой части (такие как фенил или нафтил, включая 1-нафтил и 2-нафтил). Например, «C₆- или C₁₀-арил» или «C₆₋₁₀-арил» относится к фенилу и нафтилу. Если не указано иное, «арил», «C₆- или C₁₀-арил», «C₆₋₁₀-арил» или «ароматический остаток» может быть незамещенным или замещенным 1-5 группами, предпочтительно 1-3 группами, выбранными из -OH, -OCH₃, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -NH₂, -N(CH₃)H, -N(CH₃)₂, -CF₃, -OCF₃, -C(O)CH₃, -SCH₃, -S(O)CH₃, -S(O)₂CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CO₂H и -CO₂CH₃.

Используемый в настоящем документе термин «гетероцикл», «гетероциклил» или «гетероциклическая группа» означает стабильное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное моноциклическое, или 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- или 14-членное полициклическое (включая бициклическое и трициклическое) гетероциклическое кольцо, которое является насыщенным или частично ненасыщенным, и которое содержит атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S; и включающее любую полициклическую группу, в которой любые из вышеуказанных гетероциклических колец являются

конденсированными с карбоциклическим или арильным (например, бензольным) кольцом. То есть, термин «гетероцикл», «гетероциклил» или «гетероциклическая группа» включает неароматические кольцевые системы, такие как гетероциклоалкил и гетероциклоалкенил. Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены (*m.e.* $N \rightarrow O$ и $S(O)_p$, где p равно 0, 1 или 2). Атом азота может быть замещенным или незамещенным (*m.e.* N или NR , где R представляет собой H или другой заместитель, если он определен). Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к его боковой группе при любом гетероатоме или атоме углерода, что в результате приводит к стабильной структуре. Гетероциклические кольца, описанные в настоящем документе, могут быть замещены по атому углерода или по атому азота, если полученное в результате соединение является стабильным. Азот в гетероцикле необязательно может быть кватернизован. Предпочтительно, что когда общее количество атомов S и O в гетероцикле превышает 1, тогда эти гетероатомы не являются смежными по отношению друг к другу. Предпочтительно, чтобы общее количество атомов S и O в гетероцикле не превышало 1. Примеры гетероциклила включают, но без ограничения, азетидинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, пиперонил, пиранил, морфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрофинолин, морфолинил, дигидрофуоро[2,3-*b*]тетрагидрофуран.

Используемый в настоящем документе термин «бициклический гетероцикл» или «бициклическая гетероциклическая группа» означает стабильную 9- или 10-членную гетероциклическую кольцевую систему, которая содержит два конденсированных кольца и состоит из атомов углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N , O и S . Из двух конденсированных колец, одно кольцо представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее 5-членное гетероарильное кольцо, 6-членное гетероарильное кольцо или бензольное кольцо, каждое из которых конденсировано со вторым кольцом. Второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным, и содержит 5-членный гетероцикл, 6-членный гетероцикл или карбоцикл (при условии, что первое кольцо не является бензольным, когда второе кольцо представляет собой карбоцикл).

Бициклическая гетероциклическая группа может быть присоединена к его боковой группе с помощью любого гетероатома или атома углерода, что в результате приводит к стабильной структуре. Описанная в настоящем документе бициклическая гетероциклическая группа может быть замещена по атому углерода или по атому азота,

если полученное в результате соединения является стабильным. Предпочтительно, что когда общее количество атомов S и O в гетероцикле превышает 1, эти гетероатомы не являются смежными по отношению друг к другу. Предпочтительно, чтобы общее количество атомов S и O в гетероцикле не превышало 1. Примерами бициклической гетероциклической группы являются, но без ограничения, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил, 2,3-дигидробензофуранил, хроманил, 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил и 1,2,3,4-тетрагидрохиназолинил.

Мостиковые кольца также включены в определение гетероцикла. Мостиковое кольцо образуется, когда один или несколько, предпочтительно один-три, атомов (*m.e.* C, O, N или S) связывают два несмежных атома углерода или азота. Примеры мостиковых колец включают, но без ограничения, один атом углерода, два атома углерода, один атом азота, два атома азота и группу углерод-азот. Следует отметить, что мостиковая связь всегда преобразует моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Когда кольцо соединяется мостиковой связью, заместители, перечисленные для кольца, также могут присутствовать в мостиковой связи.

Используемый в настоящем документе термин «гетероарил» означает стабильные моноциклические и полициклические (включая бициклические и трициклические) ароматические углеводороды, которые включают по меньшей мере один гетероатом в гетероцикле, такой как атом серы, кислорода или азота. Гетероарильные группы включают, но без ограничения, пиридил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, триазинил, фурил, хинолил, изохинолил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индолил, пирроил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензотиазолил, изоксазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, индазолил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, пуринил, карбазолил, бензимидазолил, индолинил, бензодиоксоланил и бензодиоксан. Гетероарильные группы являются замещенными или незамещенными. Атом азота является замещенным или незамещенным (*m.e.* N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель, если он определен). Гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены (*m.e.* N → O и S(O)_p, где p равно 0, 1 или 2).

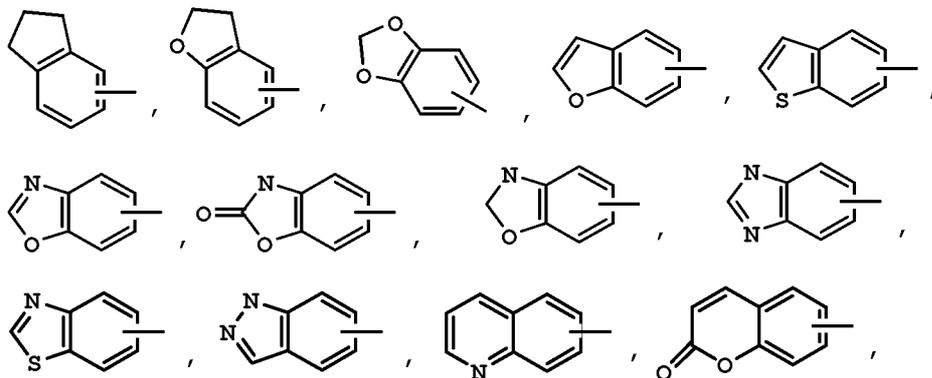
Примеры гетероарила включают, но без ограничения, акридинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2H,6H-1,5,2-дитиазинил,

фуранил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1*H*-индазолил, имидазолопиридинил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3*H*-индолил, изатиноил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изотиазоллопиридинил, изоксазолил, изоксазоллопиридинил, метилендиоксифенил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазоллопиридинил, оксазолидинилперимидинил, оксиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатианил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолопиридинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазолил, пиридоимидазолил, пиридотиазолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2-пирролидонил, 2*H*-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4*H*-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетразолил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, 6*H*-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиазоллопиридинил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил.

Примеры 5-10-членного гетероарила включают, но без ограничения, пиридинил, фуранил, тиенил, пиразолил, имидазолил, имидазолидинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тиадиазинил, тиадиазолил, тиазолил, триазинил, триазолил, бензимидазолил, 1*H*-индазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензтетразолил, бензотриазолил, бензизоксазолил, бензоксазолил, оксиндолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензизотиазолил, изатиноил, изохинолинил, октагидроизохинолинил, изоксазоллопиридинил, хиназолинил, хинолинил, изотиазоллопирридинил, тиазоллопиридинил, оксазоллопиридинил, имидазоллопиридинил и пиразолопиридинил. Примеры 5-6-членных гетероциклов включают, но без ограничения, пиридинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, пиразинил, имидазолил, имидазолидинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тиадиазинил, тиадиазолил, тиазолил, триазинил и триазолил.

Если не указано иное, «карбоциклил» или «гетероциклил» включает одно-три дополнительных кольца, конденсированных с карбоциклическим кольцом или

гетероциклическим кольцом (таким как, например, арильные, циклоалкильные, гетероарильные или циклогетероалкильные кольца),



и может быть необязательно замещен через доступные атомы углерода 1, 2 или 3 группами, выбранными из водорода, галогено, галогеналкила, алкила, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, трифторметила, трифторметокси, алкинила, циклоалкилалкила, циклогетероалкила, циклогетероалкилалкила, арила, гетероарила, арилалкила, арилокси, арилоксиалкила, арилалкокси, алкоксикарбонила, арилкарбонила, арилалкенила, аминокарбониларила, арилтио, арилсульфинила, арилазо, гетероарилалкила, гетероарилалкенила, гетероарилгетероарила, гетероарилокси, гидрокси, нитро, циано, тиола, алкилтио, арилтио, гетероарилтио, арилтиоалкила, алкоксиарилтио, алкилкарбонила, арилкарбонила, алкиламинокарбонила, ариламинокрбонила, алкоксикарбонила, аминокрбонила, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкилкарбониламино, арилкарбониламино, арилсульфинила, арилсульфинилалкила, арилсульфониламино и арилсульфонаминокарбонила, и/или любого из алкильных заместителей, изложенных в настоящем документе.

Когда любые из терминов алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил используются как часть другой группы, число атомов углерода и членов кольца является таким же, как определено в самих терминах. Например, алкокси, галогеналкокси, алкиламино, галогеналкил, гидроксилалкил, аминоалкил, галогеналкокси, алкоксиалкокси, галогеналкиламино, алкоксиалкиламино, галогеналкоксиалкиламино, алкилтио и т.п., каждый, независимо содержит число атомов углерода, которое являются такими же, как определено для термина «алкил», такое как 1-4 атома углерода, 1-6 атомов углерода, 1-10 атомов углерода и т.д. Аналогично, каждый циклоалкокси, гетероциклокси, циклоалкиламино,

гетероциклиламино, аралкиламино, ариламино, арилокси, аралкилокси, гетероарилокси, гетероарилалкилокси и т.п. независимо содержит члены кольца, которые являются такими же, как определено для терминов «циклоалкил», «гетероцикл», «арил» и «гетероарил», таких как 3-6-членный, 4-7-членный, 6-10-членный, 5-10-членный, 5- или 6-ти членный и т.д.

В соответствии с конвенцией, используемой в данной области, связь, указывающая на жирную линию, такую как , используемая в структурных формулах в настоящем документе, изображает связь, которая является точкой присоединения фрагмента или заместителя к структуре ядра или основной цепи.

В соответствии с конвенцией, используемой в данной области, волнистая или изогнутая связь в структурной формуле, такая как , используется для обозначения стереогенного центра атома углерода, к которому присоединены X', Y' и Z', и предназначена для представления обоих энантиомеров в одной фигуре. То есть структурная формула с такой как волнистой связью обозначает каждый из

энантиомеров в отдельности, таких как  или , а также их рацемическую смесь. Когда волнообразная или изогнутая связь присоединена к фрагменту с двойной связью (такой как C=C или C=N), она включает *цис*- или *транс*- (или *E*- и *Z*-) геометрические изомеры или их смесь.

В настоящем документе следует понимать, что если карбоциклический или гетероциклический фрагмент связан или иным образом присоединен к обозначенному субстрату через различные атомы кольца без обозначения конкретной точки присоединения, то предполагаются все возможные точки, будь то через атом углерода или, например, трехвалентный атом азота. Например, термин «пиридил» означает 2-, 3- или 4-пиридил, термин «тиенил» означает 2- или 3-тиенил и т.д.

Если показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, то такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Если заместитель указан без указания атома, посредством которого такой заместитель связывается с остальной частью соединения данной формулы, то такой заместитель может быть связан посредством любого атома в данном заместителе. Комбинации заместителей и/или переменных являются допустимыми, только если такие комбинации приводят к получению стабильных соединений.

Специалист в данной области поймет, что заместители и другие фрагменты соединений по настоящему изобретению должны быть выбраны для того, чтобы обеспечить соединение, которое является достаточно стабильным, чтобы обеспечить фармацевтически полезное соединение, которое может быть составлено в приемлемо стабильную фармацевтическую композицию. Соединения по настоящему изобретению, которые обладают такой стабильностью, рассматриваются как подпадающие под объем настоящего изобретения.

Термин «противоион» используется для отображения отрицательно заряженных веществ, таких как хлорид, бромид, гидроксид, ацетат и сульфат. Термин «ион металла» относится к ионам щелочных металлов, таких как натрий, калий или литий, и ионам щелочноземельных металлов, таких как магний и кальций, а также цинк и алюминий.

Как указано в настоящем документе, термин «замещенный» означает, что по меньшей мере один атом водорода (присоединенный к атому углерода или гетероатому) заменен неводородной группой, при условии, что сохраняется нормальная валентность и что это замещение в результате приводит к образованию стабильного соединения. Когда заместитель представляет собой оксо (*m.e.* = O), тогда на атоме замещаются 2 атома водорода. Оксо-заместители не присутствуют в ароматических фрагментах. Когда указано, что кольцевая система (*например*, карбоциклическая или гетероциклическая) является замещенной карбонильной группой или двойной связью, предполагается, что карбонильная группа или двойная связь является частью (*m.e.* в пределах) этого кольца. Кольцевые двойные связи в контексте настоящего документа представляют собой двойные связи, которые образуются между двумя соседними атомами кольцевой группы (*например*, C=C, C=N или N=N). Термин «замещенный» по отношению к алкилу, циклоалкилу, гетероалкилу, циклогетероалкилу, алкилену, арилу, арилалкилу, гетероарилу, гетероарилалкилу, карбоциклилу и гетероциклилу означает алкил, циклоалкил, гетероалкил, циклогетероалкил, алкилен, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, карбоциклил и гетероциклил, соответственно, в которых один или несколько атомов водорода, которые присоединены либо к углероду, либо к гетероатому, каждый, независимо замещены одним или несколькими неводородными заместителями.

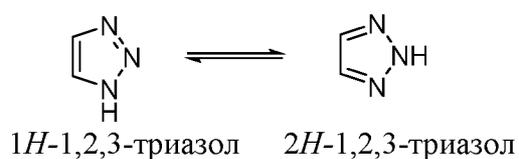
В случаях, где присутствуют атомы азота (*например*, амины) в соединениях по настоящему изобретению, они могут быть превращены в N-оксиды обработкой окисляющим веществом (*например*, mCPBA и/или пероксидами водорода) для

получения других соединений по настоящему изобретению. Таким образом, рассматриваются указанные и заявленные атомы азота, охватывающие как указанный азот, так и его производное N-оксид (N→O).

Когда любая переменная встречается более одного раза в любой составляющей или формуле соединения, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Таким образом, например, если группа, как показано, замещена 0, 1, 2 или 3 R группами, то указанная группа может быть незамещенной, когда она замещена 0 R группой, или может быть замещена R группами числом до трех, и в каждом случае R независимо выбран из определения для R.

Кроме того, комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к образованию стабильных соединений.

Используемый в настоящем документе термин «таутомер» относится к любому из двух или более изомеров соединения, которые существуют вместе в равновесии и легко взаимозаменяются посредством миграции атома или группы в пределах молекулы. Например, специалист в данной области легко поймет, что 1,2,3-триазол существует в двух таутомерных формах, как определено выше:



Таким образом, данное раскрытие предназначено для охвата всех возможных таутомеров, даже когда структура отражает только один из них.

Фраза «фармацевтически приемлемый» используется в настоящем документе для обозначения таких соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках обоснованного медицинского заключения приемлемы для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и/или другой проблемы или осложнения, соизмеримого с разумным соотношением польза/риск.

Соединения по настоящему изобретению могут присутствовать в виде солей, которые также входят в объем настоящего изобретения. Фармацевтически приемлемые соли являются предпочтительными. Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицируют путем получения их кислых или основных солей. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению

могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную группу, с помощью общепринятых химических методик. Как правило, такие соли могут быть получены путем реакции свободных кислотных или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или их смеси; обычно предпочтительной является неводная среда, такая как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечень подходящих солей содержится в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), раскрытие которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

Если соединения по настоящему изобретению имеют, например, по меньшей мере, один основной центр, то они могут образовывать кислотно-аддитивные соли. Они образуются, например, с сильными неорганическими кислотами, такими как минеральные кислоты, например, серная кислота, фосфорная кислота или галогенводородная кислота, с органическими карбоновыми кислотами, такими как алканкарбоновые кислоты, содержащие 1-4 атома углерода, например, уксусная кислота, которые являются незамещенными или замещенными, например, галогеном, как хлоруксусная кислота, такие как насыщенные или ненасыщенные дикарбоновые кислоты, например, щавелевая, малоновая, янтарная, малеиновая, фумаровая, фталевая или терефталевая кислота, такие как гидроксикарбоновые кислоты, например, аскорбиновая, гликолевая, молочная, яблочная, винная или лимонная кислота, такие как аминокислоты (например, аспарагиновая или глутаминовая кислота или лизин или аргинин), или бензойная кислота или с органическими сульфоновыми кислотами, такими как (C₁-C₄)алкил, или арилсульфоновыми кислотами, которые являются незамещенными или замещенными, например, галогеном, например, метил- или п-толуолсульфоновая кислота. Также, при желании, могут быть образованы соответствующие кислотно-аддитивные соли, имеющие дополнительно присутствующий основной центр. Соединения по настоящему изобретению, имеющие по меньшей мере одну кислотную группу (например, COOH), могут также образовывать соли с основаниями. Подходящими солями с основаниями являются, например, соли металлов, такие как соли щелочных или щелочноземельных металлов, например, соли натрия, калия или магния, или соли с аммонием или органическим амином, такие как морфолин, тиоморфолин, пиперидин, пирролидин, моно-, ди- или три-низшим алкиламином, например, этил, трет-бутил, диэтил, диизопропил, триэтил, трибутил или диметилпропиламин, или моно-, ди-или тригидрокси низшим

алкиламином, например, моно-, ди- или триэтаноламин. Кроме того, могут быть образованы соответствующие внутренние соли. Также, включены соли, которые не пригодны для фармацевтических применений, но которые могут быть использованы, например, для выделения или очистки свободных соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей.

Предпочтительные соли соединений формулы (I), которые содержат основную группу, включают моногидрохлорид, гидросульфат, метансульфонат, фосфат, нитрат или ацетат.

Предпочтительные соли соединений формулы (I), которые содержат кислотную группу, включают соли натрия, калия и магния, и фармацевтически приемлемые органические амины.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут находиться в формах пролекарств. Любое соединение, которое будет преобразовано *in vivo* с получением биологически активного агента, представляет собой пролекарство в пределах объема и сущности изобретения. Термин «пролекарство», используемый в настоящем документе, охватывает пролекарства на основе остатка карбоновой кислоты, то есть «сложные эфиры пролекарств», и пролекарства, на основе фрагмента миметиков аргинина, т.е. «пролекарства миметиков аргинина». Такие пролекарства предпочтительно вводят перорально, поскольку гидролиз во многих случаях происходит преимущественно под воздействием пищеварительных ферментов. Парентеральное введение может быть использовано, когда сложный эфир сам по себе является активным, или в тех случаях, когда гидролиз происходит в крови.

Соединения по настоящему изобретению, содержащие карбоксигруппу, могут образовывать физиологически гидролизуемые сложные эфиры, которые используются в качестве пролекарств, т.е. «пролекарственные сложные эфиры», будучи гидролизуемыми в организме с образованием соединений по настоящему изобретению *per se*. Примеры физиологически гидролизуемых сложных эфиров соединений по настоящему изобретению включают (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкилбензил, 4-метоксибензил, инданил, фталил, метоксиметил, C₁₋₆-алканоилокси-C₁₋₆-алкил (*например*, ацетоксиметил, пивалоилоксиметил или пропионилоксиметил), (C₁-C₆)алкоксикарбонилокси-(C₁-C₆)алкил (*например*, метоксикарбонилоксиметил или этоксикарбонилоксиметил, глицилоксиметил, фенилглицилоксиметил, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил) и другие хорошо известные физиологически гидролизуемые сложные эфиры, применяемые, например, в областях, связанных с

пенициллином и цефалоспорином. Такие сложные эфиры могут быть получены с помощью общепринятых методик, известных в данной области. «Сложные эфиры пролекарств» могут быть получены путем реакции фрагмента карбоновой кислоты соединений по настоящему изобретению с алкилом или ариловым спиртом, галогенидом или сульфонатом с использованием методик, известных специалистам в данной области. Кроме того, различные формы пролекарств хорошо известны в данной области. Для примеров таких производных пролекарств см.:

Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985), and Widder, K. et al., eds., *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985);

Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991);

Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992);

Bundgaard, H. et al., *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988); и

Takeya, N. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984).

Получение пролекарств хорошо известно в данной области и описано, например, в King, F.D., ed., *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994); Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, San Diego, CA (1999); Rautio, J. et al., *Nature Review Drug Discovery*, 17, 559-587, (2018).

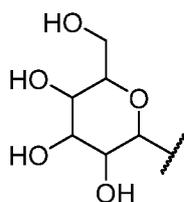
Настоящее изобретение предназначено для включения всех изотопов атомов, встречающихся в соединениях по настоящему изобретению. Изотопы включают такие атомы, которые имеют одинаковый атомный номер, но различные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничений изотопы водорода включают дейтерий (символ D или 2H) и тритий (символ T или 3H). Изотопы углерода включают ^{13}C и ^{14}C . Соединения по изобретению, меченные изотопами, обычно могут быть получены общепринятыми способами, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными описанным в настоящем документе, с использованием соответствующего меченого изотопами реагента вместо немеченого реагента, используемого в противном случае. Такие соединения имеют множество потенциальных областей применения, *например*, в виде стандартов и реагентов в определении способности потенциального фармацевтического соединения связываться

с белками-мишенями или рецепторами, или для исследования способности соединений по настоящему изобретению связываться с биологическими рецепторами *in vivo* или *in vitro*.

Термин «стабильное соединение» и «стабильная структура» предназначены для указания соединения, которое достаточно устойчиво, чтобы выдержать очистку до приемлемой степени чистоты из реакционной смеси и технологию составления в эффективное терапевтическое вещество. Предпочтительно, чтобы соединения по настоящему изобретению не содержали N-галоген, S(O)₂H или S(O)H группу.

Термин «сольват» означает физическую ассоциацию соединения по настоящему изобретению с одной или более молекулами растворителя, либо органического, либо неорганического. Эта физическая ассоциация предусматривает образование водородной связи. Молекулы растворителя в сольвате могут находиться в регулярном расположении и/или неупорядоченном расположении. Сольват может включать или стехиометрическое, или нестехиометрическое количество молекул растворителя. Термин «сольват» охватывает как жидкую фазу, так и поддающиеся отделению сольваты. Примеры сольватов включают, но без ограничения, гидраты, этанолаты, метанолаты и изопропанолаты. Способы сольватации, как правило, известны в данной области.

Термин «гликозил» означает одновалентный свободный радикал или фрагмент заместителя, полученный путем удаления полуацетальной гидроксильной группы из циклической формы моносахарида и путем удлинения низшего олигосахарида. В одном варианте осуществления гликозильная группа имеет следующую структуру:



Используемые в настоящем документе сокращения определяются следующим образом: «1x» однократно, «2x» дважды, «3x» трижды, «°C» для градусов Цельсия, «экв.» для эквивалента или эквивалентов, «г» для грамма или граммов, «мг» для миллиграмма или миллиграммов, «л» для литра или литров, «мл» для миллилитра или миллилитров, «мкл» для микролитра или микролитров, «N» для нормальности, «M» для молярности, «ммоль» для миллимоля или миллимолей, «мин» для минуты или минут, «ч» для часа или часов, «кт» для комнатной температуры, «RBF» для

круглодонной колбы, «атм» для атмосферы, «psi» для фунтов на квадратный дюйм, «конц.» для концентрированной, «RCM» для метатезисной циклизации, «насыщ.» или «насыщенный» для насыщенный, «SFC» для сверхкритической жидкостной хроматографии, «MW» для молекулярной массы, «mp» для точки плавления, «ee» для энантиомерного избытка, «MS» или «Mass Spec» для масс-спектрометрии, «ESI» для ионизации электрораспылением, «HR» для высокого разрешения, «HRMS» для масс-спектрометрии с высоким разрешением, «LCMS» для жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией, «HPLC» для жидкостной хроматографии высокого давления, «RP HPLC» для HPLC с обращенной фазой, «TLC» или «tlc» для тонкослойной хроматографии, «NMR» для ядерной магнитно-резонансной спектроскопии, «nOe» для спектроскопии ядерного эффекта Оверхаузера, «¹H» для протона, «δ» для дельты, «s» для синглета, «d» для дублета, «t» для триплета, «q» для квартета, «m» для мультиплета, «br» для широкого, «Hz» для герц, и «α», «β», «R», «S», «E» и «Z» представляют собой стереохимические обозначения, известные специалистам в данной области.

Сокращения

В схемах, примерах и в других местах в настоящем документе используют следующие сокращения:

AcOH = уксусная кислота

AIBN = азобисизобутиронитрил

BOP = (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино) фосфоний гексафторфосфат

CDI = 1,1'- карбонилдиимидазол

Cs₂CO₃ = карбонат цезия

DCE = дихлорэтан

DCM = CH₂Cl₂ = метиленхлорид

DDQ = 2,3-дихлор -5,6-дициано -1,4-бензохинон

DIBAL-H = диизобутилалюминийгидрид

DIEA = основание Хунига = *N,N*-диизопропилэтиламин

DMAP = 4-диметиламинопиридин

DME = 1,2-диметоксиэтан

DMF = *N,N*-диметилформамид

DMP = периодинан Десса-Мартина

DMSO = диметилсульфоксид

DPPA = дифенилфосфорилазид

dppf = 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен

EDC = 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид

EtOAc = этилацетат

EtOH = этанол

HATU = 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат

HBTU = *N,N,N',N'*-тетраметил-*O*-(1*H*-бензотриазол-1-ил)урионий гексафторфосфат

HCl = хлороводородная кислота

HOBT = гидроксibenзотриазол

H₂SO₄ = серная кислота

K₂CO₃ = карбонат калия

K₂HPO₄ = двухосновный фосфат калия

KMnO₄ = перманганат калия

KOH = гидроксид калия

KOtBu = *трет*-бутоксид калия

LAH = алюмогидрид лития

mCPBA = *мета*-хлорпероксибензойная кислота

MeCN = ацетонитрил

MeOH = метанол

MgSO₄ = сульфат магния

Na₂CO₃ = карбонат натрия

NaBH₄ = боргидрид натрия

NaHCO₃ = бикарбонат натрия

NBS = *N*-бромсукцинимид

NCS = *N*-хлорсукцинимид

NH₄Cl = хлорид аммония

NMP = *N*-метил-2-пирролидон

PCC = хлорхромат пиридиния

Pd₂(dba)₃ = трис(добензилиденацетон)дипалладий(0)

Аддукт Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ = [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном

Pd(PPh₃)₄ = тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)

PDC = дихромат пиридиния

PE = петролейный эфир

Ph₃P = трифенилфосфин

PuBOP = (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфоний гексафторфосфат

SiO₂ = диоксид кремния

TЗР = пропилфосфоновый ангидрид

TBTU = O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония тетрафторборат

TEA = Et₃N = триэтиламин

TFA = трифторуксусная кислота

THF = тетрагидрофуран

Xantphos = 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

IV. Способы получения

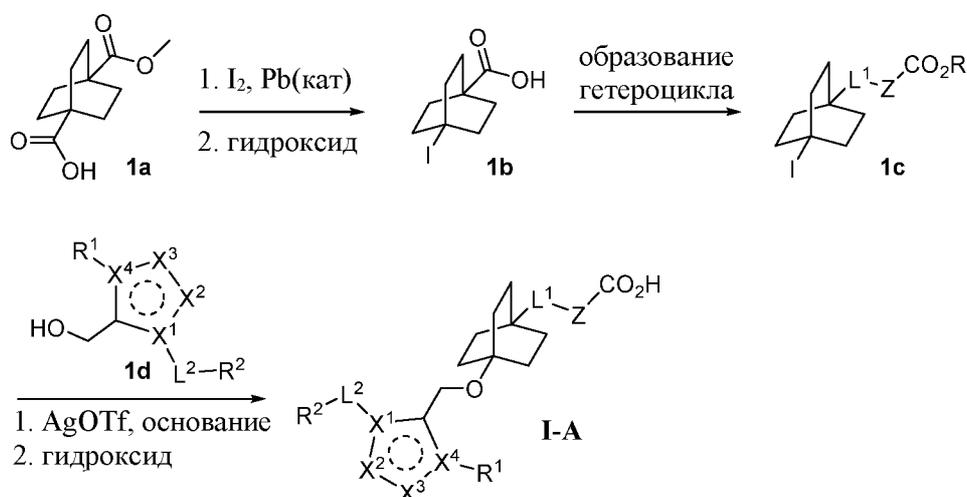
Соединения по настоящему изобретению можно получить рядом способов, хорошо известных специалисту в области органического синтеза, используя способы, описанные ниже, вместе со способами синтеза, известными в области синтетической органической химии, или их вариации, в которых разбирается специалист в данной области. Предпочтительные способы включают, но без ограничения, способы, описанные ниже. Все ссылки, упомянутые в настоящем документе, включены посредством ссылки во всей своей полноте. Реакции проводят в растворителе или смеси растворителей, подходящих для используемых реагентов и материалов, и подходящих для осуществления превращений. Специалистам в области органического синтеза понятно, что функциональная группа, присутствующая в молекуле, должна быть совместима с предложенными взаимодействиями. В некоторых случаях потребуется изменить порядок стадий синтеза или выбрать одну, а не другую схему конкретного процесса, чтобы получить целевое соединение по изобретению. Специалист в данной области легко поймет ограничения по заместителям, которые совместимы с условиями реакций, и может использовать альтернативные способы. Также является общепризнанным, что еще одним важным фактором при планировании любого пути синтеза в этой области является рациональный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в настоящем изобретении. Особенно полезный перечень способов синтеза, которые могут быть применимы для получения соединений по настоящему изобретению, можно найти в Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, New York (1989).

Соединения по настоящему изобретению можно получить, используя реакции и методики, описанные в этом разделе. Реакции проводят в растворителях, подходящих для используемых реагентов и материалов, и подходящих для осуществляемых превращений. Также, в синтетических способах, описанных ниже, имеется в виду, что все предложенные условия реакций, включая растворитель, реакционную атмосферу, температуру реакции, длительность эксперимента и методику обработки, выбирают таким образом, чтобы они были стандартными для данной реакции, которые легко поймет специалист в данной области. Специалисту в области органического синтеза понятно, что функциональные группы, присутствующие в различных частях молекулы лекарственного средства, должны быть совместимы с предложенными реагентами и взаимодействиями. Не все соединения формулы (I), подпадающие под данный класс, могут быть совместимы с некоторыми условиями реакций, необходимыми в некоторых из описанных способов. Специалист в данной области легко поймет такие ограничения по заместителям, которые совместимы с условиями реакций, и может использовать альтернативные способы. Особенно полезный перечень способов синтеза, которые могут быть применимы для получения соединений по настоящему изобретению, можно найти Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, New York (1989).

Общие схемы

Соединения по настоящему изобретению, представленные формулой (I), формулой (IIa), формулой (IIb), или любыми их подвидами или видами, могут быть получены в соответствии с общими путями, показанными ниже на схемах 1-18.

Схема 1



На схеме 1 описан синтез соединений формулы I-A (поднабор формулы I), где: L^1 = 5-членное гетероарильное кольцо. Z = 6-членное арильное или 5-10-членное гетероарильное кольцо.

Соединение 1d, гетероарилметильный спирт, может быть легко получено специалистом в данной области с использованием многочисленных и хорошо известных методик, репрезентативные примеры которых описаны в WO 2012/087519 (Tully, D.C., et al.), WO 2009/012125 (Genin, M.J., et al.) и WO 2008/051942 (Navas, F. et al.).

Исходное соединение 1a, 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота, коммерчески доступно или может быть получено специалистом в данной области с помощью известных методик (Kiesman W. F. et al. WO 2001/034610). Кислота 1a может быть иодирована посредством классической реакции Хундикера (Al Hussainy, R. et al. *J. Med. Chem.* 2011, 54, 3480-3491) или, альтернативно, посредством фотохимии, используя способы, описанные в *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 1936-1944 (см. Kuduva, S.S., et al.; photochemical iodination of bridgehead cubane). Последующий гидролиз сложного метилового эфира под действием основания, гидроксида щелочного металла, может обеспечить получение кислоты 1b.

Образование гетероцикла (L^1). Фрагмент карбоновой кислоты соединения 1b может быть превращен в различные гетероциклы (L^1) специалистом в данной области с использованием многочисленных известных способов, включая, но без ограничения, следующие:

L^1 = 1,2,4-оксадиазол (Z = 3-арил или 3-гетероарил) (L^1 присоединен к бицикло[2.2.2]октановому кольцу в 5-положении 1,2,4-оксадиазола). Кислота 1b может быть связана с различными арильными (или гетероарильными) амидоксимами с использованием общепринятого реагента, способствующего образованию амидной связи (например, CDI, BOP, EDC), в полярном апротонном растворителе (например, толуол, THF, 1,4-диоксан) при комнатной температуре. Полученное в результате ациклическое промежуточное соединение может быть последовательно циклизовано до 1,2,4-оксадиазола при повышенных температурах (60-110°C). Амидоксимы могут быть синтезированы из соответствующих арил (или гетероарил) нитрилов путем реакции с гидроксиламином (см. Hirawat, S., et al. WO 2006/110483; общая методика получения амидоксима).

L^1 = 1,3,4-оксадиазол (Z = 5-арил или 5-гетероарил) или L^1 = 1,3,4-тиадиазол (Z = 5-арил или 5-гетероарил) (L^1 присоединен к бицикло[2.2.2]октановому кольцу в 2-

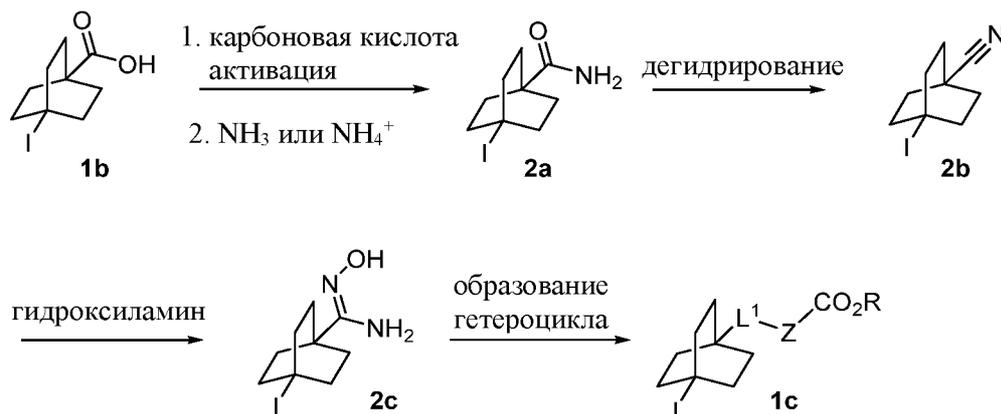
положении 1,3,4-окса(тиа)диазола). Кислота 1b может быть связана с метил-3-(гидразинкарбонил)бензоатом (Bradner, J.E., et al. WO 2014/071247) с использованием типичного реагента, способствующего образованию амидной связи (например, EDC, PyBOP, T3P) в полярном апротонном растворителе (например, DMF, MeCN). Затем ациклическое гидразидное промежуточное соединение может быть циклизовано в 1,3,4-оксадиазол или 1,3,4-тиадиазол с использованием, соответственно, 4-толуолсульфоновой кислоты (Stabile, P. et al. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 4801-4805) или пентасульфида фосфора (Yoshida, S., et al. *Org. Process Res. Dev.* 2013, 17, 1252-1260).

L^1 = оксазол или тиазол (Z = 2-арил или 2-гетероарил) (L^1 присоединен к бицикло[2.2.2]октановому кольцу в 4-положении оксазола или тиазола). Кислота 1b может быть активирована для ацилирования специалистом в данной области с использованием любого количества реагентов (например, тионилхлорид, оксалилхлорид) в полярном апротонном растворителе (например, DCM, THF) при температуре в диапазоне от -30°C до 25°C . Активированное кислотное промежуточное соединение может быть подвергнуто реакции с триметилсилилдиазометаном в полярном апротонном растворителе (например, диэтиловый эфир, THF, DCM) при температуре в интервале от -5°C до 5°C . Полученный в результате диазокетон может быть гидролизован в кислых условиях (HCl) с образованием промежуточного соединения 2-хлорэтанона. Циклизация до оксазола или тиазола может быть осуществлена путем последующей реакции фрагмента 2-хлорэтанона с арильным или гетероарильным первичным карбоксамидом (или тиокарбоксамидом, соответственно) в эфирном растворителе (1,4-диоксан) при повышенной температуре (175°C , герметично закрыт).

L^1 = 1*H*-имидазол (Z = 2-арил или 2-гетероарил) (L^1 присоединен к бицикло[2.2.2]октановому кольцу в 4-положении 1*H*-имидазола). Циклизация в 1*H*-имидазол может быть осуществлена путем взаимодействия арил- или гетероариламида с промежуточным продуктом 2-хлорэтанона, описанным для синтеза L^1 = оксазола или тиазола (см. выше). Реакция сочетания может быть выполнена в эфирном растворителе (например, THF, 1,4-диоксан) при повышенной температуре (60 - 105°C). Арил- или гетероариламидины могут быть получены специалистом в данной области с использованием любого из многочисленных известных способов. Одним из таких способов является взаимодействие соответствующего арил- или гетероарилнитрила с аммиаком (“Preparation of amidine salts by reaction of nitriles with ammonium salts in the presence of ammonia.” Schaefer, F.C. et al. *J. Org. Chem.* 1962, 27, 1255-1258).

Иодид **1c** может быть заменен спиртом **1d** в присутствии трифлата серебра и основания (например, пиридин, 2,6-лутиден, 2,6-ди-*трет*-бутилпиридин). Гидролиз сложного эфира **R** ($R = \text{Me}$, Et или другой подходящий алкильный заместитель) с использованием типичного основания, гидроксида щелочного металла, может обеспечить получение соединений формулы I-A.

Схема 2

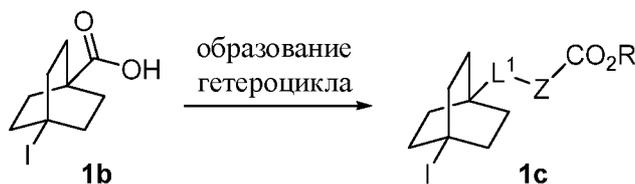


На схеме 2 описан альтернативный синтез соединения **1c** (см. схему 1), где: $L^1 = 1,2,4$ -оксадиазол. $Z = 5$ -арил или 5-гетероарил. L^1 присоединен к бицикло[2.2.2]-октановому кольцу в 3-положении 1,2,4-оксадиазола.

Кислота **1b** может быть активирована для ацилирования специалистом в данной области с использованием любого количества реагентов (например, тионилхлорид, оксалилхлорид, метил или этилхлорформиат) в полярном апротонном растворителе (например, DCM, THF) при температуре в интервале от -30°C до 0°C . Активированное кислотное промежуточное соединение может быть подвергнуто реакции с аммиаком или аммонием (например, $\text{NH}_3(\text{g})$, NH_4Cl) с образованием первичного амида **2a**. Амид **2a** может быть превращен в нитрил **2b** с использованием дегидрирующего агента (например, оксихлорид фосфора, пентоксид фосфора, трифторуксусный ангидрид). Нитрил **2b** может быть превращен в amidоксим **2c** с использованием гидроксиламина (см. Hirawat, S., et al. WO 2006/110483; общая методика превращения нитрилов в amidоксимы), затем подвергнут реакции сочетания с различными арильными или гетероарильными кислотами с использованием типичного реагента, способствующего образованию амидной связи (например, CDI, BOP, EDC) в полярном апротонном растворителе (например, толуол, THF, 1,4-диоксан). Циклизация может быть выполнена при повышенной температуре (60 - 100°C) с образованием соединения **1c**.

Способы, описанные на схеме 1, могут быть использованы для превращения 1с в соединения формулы I-A.

Схема 3



На схеме 4 описан альтернативный синтез соединения 1с (схема 1), где: L¹ = ковалентная связь. Z = 5-10-членное гетероарильное кольцо. Z присоединен к бицикло-[2.2.2]октановому кольцу в 2-положении гетероарила.

Образование гетероцикла. Фрагмент карбоновой кислоты соединения 1b может быть превращен в различные гетероциклы специалистом в данной области с использованием многочисленных известных и проверенных способов, включая, но без ограничения, следующие:

Бензотиазол. Способ А: Кислота 1b может быть подвергнута реакции сочетания с замещенным 2-аминобензолтиолом (см., в целом, Chedekel, M.R., et al. *Synth. Commun.* 1980, 10, 167-173; синтез различных 2-аминобензолтиолов) с использованием обычного реагента, способствующего образованию амидной связи (например, BOP, T3P, EDC) в полярном апротонном растворителе (например, DCE, THF). Реакция сочетания может быть проведена при повышенной температуре (60-80°C), тем самым осуществляя образование *in situ* циклизованного бензотиазола.

Способ В: Альтернативно, кислота 1b может быть подвергнута реакции сочетания с замещенным 2-хлоранилином (широкая коммерческая доступность) с использованием типичного реагента, способствующего образованию амидной связи (например, T3P, BOP), или путем активации кислоты 1b для ацилирования с использованием любого количества обычных реагентов (например, оксалилхлорид, тионилхлорид, оксихлорид фосфора). Полученный в результате карбоксамид может быть обработан реагентом Лавессона при повышенной температуре (120°C) для осуществления превращения карбоксамида в тиокарбоксамид. Циклизация с образованием бензотиазола может быть осуществлена путем обработки гидридом натрия в полярном апротонном растворителе (например, DMF, NMP) при повышенной температуре (130°C).

Бензоксазол. Кислота 1b может быть подвергнута реакции сочетания с замещенным 2-аминофенолом (широкая коммерческая доступность) с использованием обычного реагента, способствующего образованию амидной связи (например, BOP, EDC) в полярном апротонном растворителе (например, DMF, THF). Циклизация может быть осуществлена при повышенной температуре (115°C) в присутствии каталитического количества кислоты (p-толуолсульфоновой кислоты).

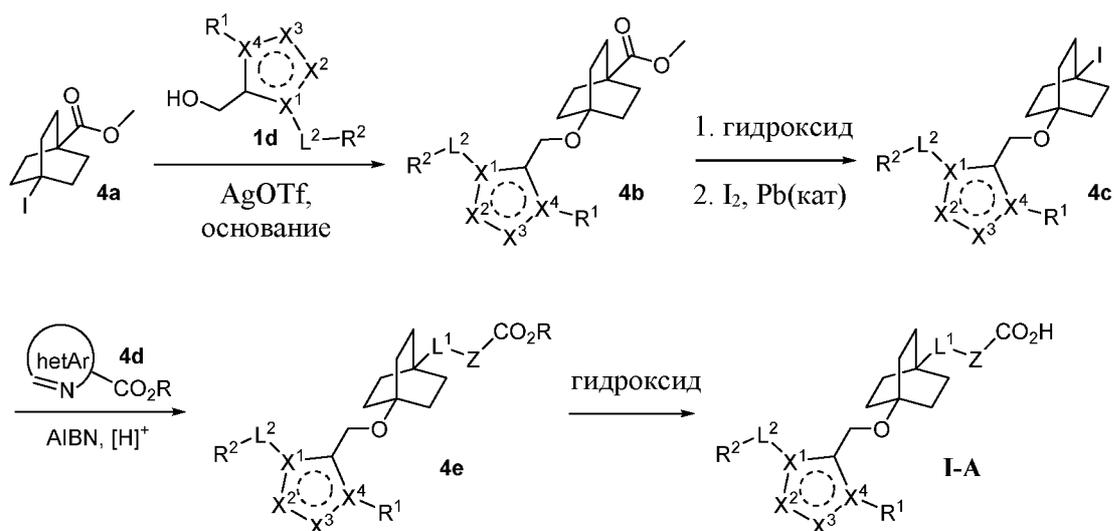
1*H*-Бензимидазол. Кислота 1b может быть подвергнута реакции сочетания с этил 3,4-диаминобензоатом с использованием общепринятого реагента, способствующего образованию амидной связи (например, TBTU, T3P, PyBOP) в полярном апротонном растворителе (например, DMF, NMP), с последующей циклизацией в бензимидазол в кислых условиях (чистая AcOH) при повышенной температуре (115°C).

Хиназолин. Кислота 1b может быть подвергнута реакции сочетания с дигидрохлоридом 4-амино-3-(аминометил)бензоата (Pascal, R. et al. *Eur. J. Org. Chem.* 2000, 22, 3755-3761) с использованием реагента, способствующего образованию амидной связи (например, HBTU, EDC, PyBOP) в полярном апротонном растворителе (например, MeCN, THF). Циклизация может быть осуществлена в кислых условиях (чистая AcOH) при повышенной температуре (115°C). Полученное в результате промежуточное соединение дигидрохиназолина может быть окислено до хиназолина с использованием окисляющего агента, такого как DDQ.

Тиазол. Кислота 1b может быть активирована для ацилирования специалистом в данной области с использованием любого количества реагентов (например, тионилхлорид, оксалилхлорид, метил или этилхлорформиат) в полярном апротонном растворителе (например, THF, толуол) при температуре в интервале от -30°C до 0°C. Активированный кислотный промежуточный продукт может быть подвергнут реакции с аммиаком или аммонием (например, NH₃(g), NH₄Cl) с образованием первичного амида, который может быть обработан реагентом Лавессона при повышенной температуре (60-120°C) для превращения карбоксамида в тиокарбоксамида. Затем тиокарбоксамида может быть циклизован до тиазола путем реакции с различными электрофилами (например, 3-бром-2-оксопропановая кислота, этил 2-хлорацетоацетат) при повышенной температуре (60-100°C).

Соединение 1c может быть подвергнута реакции с соединением 1d с использованием способов, описанных на схеме 1, с получением соединений формулы I-A.

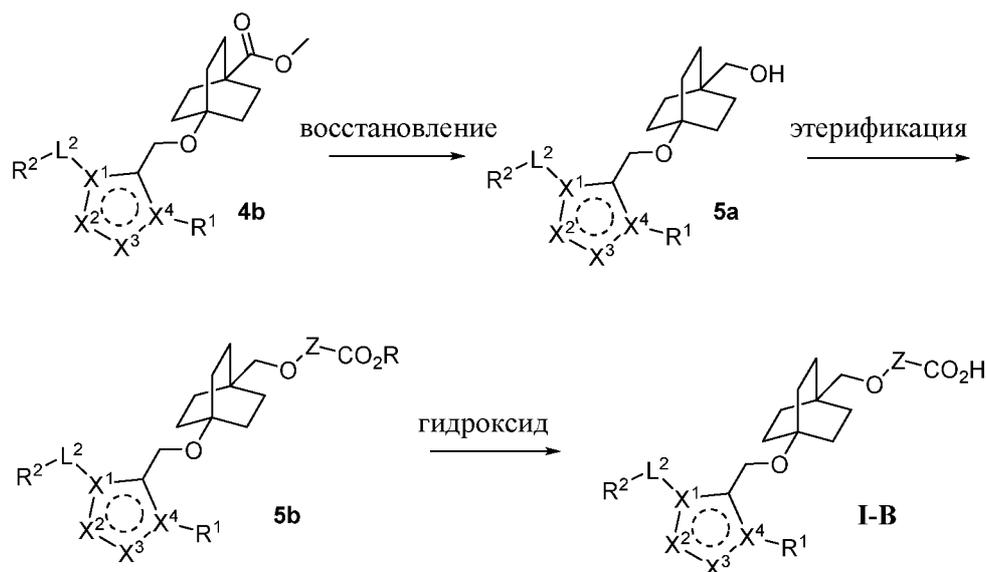
Схема 4



На схеме 4 описан альтернативный путь синтеза для получения соединений Формулы I-A (поднабор формулы I), где: L^1 = ковалентная связь. Z = 9-10-членное гетероарильное кольцо.

Соединение 4a может быть синтезировано в соответствии со способами, описанными на схеме 1. Замещение соединения иодида 4a спиртом 1d в присутствии трифлата серебра и основания (например, пиридин, 2,6-лутиден, 2,6-ди-*трет*-бутилпиридин) может обеспечить получение соединения 4b. Сложный эфир 4b может быть гидролизован с использованием типичного основания, гидроксида щелочного металла, и полученная в результате кислота может быть превращена в йодосодержащее соединение 4c с помощью способов, описанных на схеме 1. Применяя способы, описанные Togo, H. et al. ("Radical alkylation of heteroaromatic bases with polysilane compounds." *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1994, 67, 2522-2527), соединение 4c может подвергаться радикальному замещению на азотсодержащее гетероароматическое соединение 4d (например, замещенный пиридин, хиолин, 1,5-нафтиридин и т.д.) в присутствии радикального инициатора (AIBN) с получением соединения 4e. Гидролиз сложного эфира R ($R = \text{Me}$, Et или другой подходящий алкильный заместитель) с использованием типичного основания, гидроксида щелочного металла, может обеспечить получение соединений формулы I-A.

Схема 5



На схеме 7 описан синтез соединений формулы I-B (поднабор формулы I), где Z = 6-10-членное арильное или 5-10-членное гетероарильное кольцо.

Сложный эфир карбоновой кислоты 4b может быть легко превращен в спирт 5a специалистом в данной области с помощью обычного восстанавливающего агента (например, LAH, DIBAL-H, NaBH₄). Типичные растворители для этого превращения включают хлорированные или эфирные растворители (например, DCM, простой эфир, THF, 1,4-диоксан) и температура может изменяться от -78°C до 100°C.

Этерификация. Существует много подходов для образования эфирной связи из спирта 5a, которые приведут к получению соединений формулы I-B, включая, но без ограничения, следующие способы:

Реакция S_NAr. Спирт 5a может подвергаться реакции S_NAr с 2-галогензамещенным пиридином (или другими азотсодержащими гетероциклами). Это превращение обычно проводят в основных условиях с основаниями, такими как карбонат, амин, гидрид, силизид, алкоксид и алкиллитий. Используют апротонные растворители, такие как хлорированные или эфирные растворители (например, DCM, THF, 1,4-диоксан), и температура может изменяться от -78°C до 120°C.

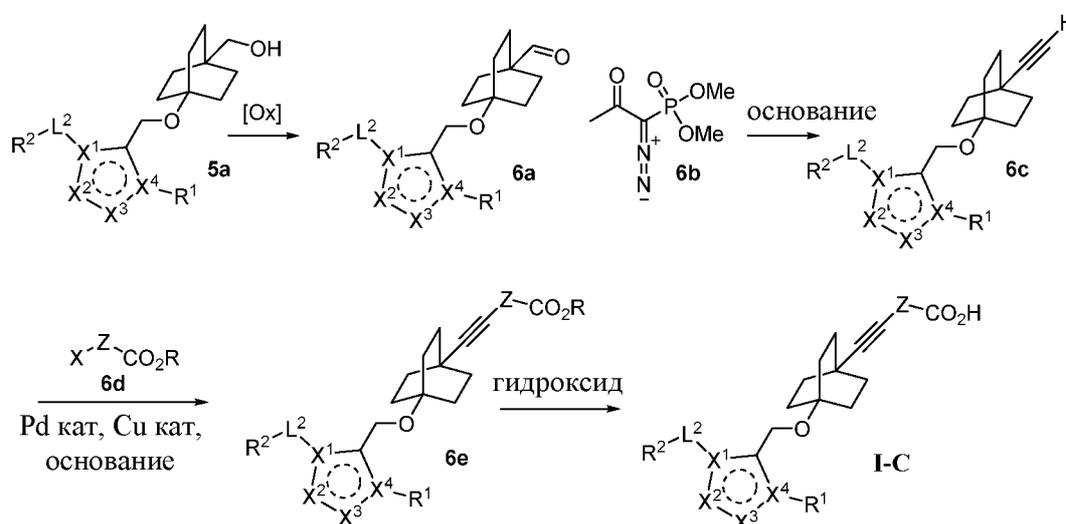
Реакция S_N2. Кроме того, спирт 5a может быть превращен в галогенид. Типичные реагенты, используемые для галогенирования, включают PPh₃/тетрабромид углерода, бром, трибромид фосфора, трихлорид фосфора и метансульфонилхлорид. Обычно используют апротонные хлорированные или эфирные растворители (например, DCM, четыреххлористый углерод, THF) и температура может изменяться от 0°C до 100°C. Галогенид может взаимодействовать с различными фенолами

посредством реакции S_N2 в аналогичных основных условиях, как описано выше для реакции S_NAr .

Реакция Мицунобу. Альтернативный способ конструирования эфирной связи заключается во взаимодействии спирта **5a** с различными фенолами посредством реакции Мицунобу (“The Mitsunobu reaction in the 21st century.” Fletcher, S. *Org. Chem. Front.* 2015, 2, 739-752).

Наконец, гидролиз сложного эфира **R** ($R = Me, Et$ или другой подходящий алкильный заместитель) соединения **5b** с использованием типичного основания, гидроксида щелочного металла, может обеспечить получение соединений формулы **I-B**.

Схема 6

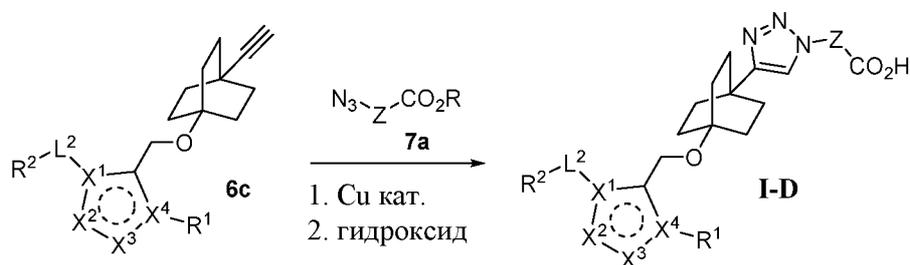


На схеме 6 описан синтез соединений формулы **I-C** (подгруппа формулы **I**), где $Z = 6-10$ -членное арильное или $5-10$ -членное гетероарильное кольцо.

Соединение **5a** (схема 5) может быть окислено до альдегида **6a** специалистом в данной области, используя обычные условия окисления (например, периодинан Десса-Мартина, окисление Сверна, PDC или PCC). Альдегид **6a** может вступать в реакцию с диметил 1-диазо-2-оксипропилфосфонатом **6b** в основных условиях (например, K_2CO_3 , $KOtBu$) с получением алкина **6c** (см. Seyferth, D., et al. *J. Org. Chem.* 1971, 36, 1379-1386; гомологизация Сейферта-Гильберта). Алкин **6c** может быть подвергнут реакции сочетания с арил- или гетероарилгалогенидами **6d** ($X = Cl, Br, I$) в типичных условиях реакции Соногашира (Sonogashira, K. *J. Organomet. Chem.* 2002, 653, 46-49) с получением соединения **6e**. Гидролиз сложного эфира **R** ($R = Me, Et$ или другой подходящий алкильный заместитель) с использованием типичного основания,

гидроксида щелочного металла, может обеспечить получение соединений формулы I-C.

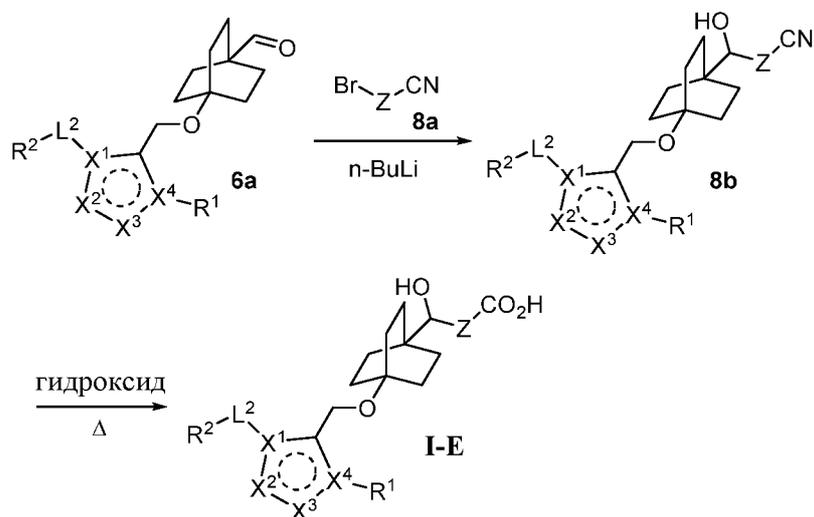
Схема 7



На схеме 9 описан синтез соединений формулы I-D (подгруппа формулы I), где: Z = 6-членное арильное или 5-10-членное гетероарильное кольцо.

Соединение 6с (схема 6) может вступать в реакцию с различными арильными или гетероарильными азидами 7а посредством «клик» химии в присутствии медного катализатора (например, йодид меди(I), сульфат пентагидрат меди(II)) (“Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions.” Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 2004-2021) с получением 1H-1,2,3-триазола. Гидролиз сложного эфира R (R = Me, Et или другой подходящий алкильный заместитель) с использованием типичного основания, гидроксида щелочного металла, может обеспечить получение соединений формулы I-D.

Схема 8

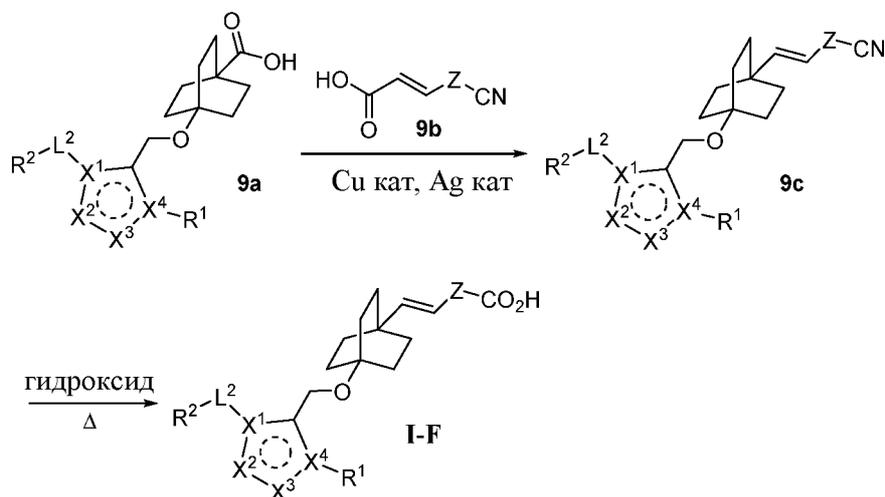


На схеме 8 описан синтез соединений формулы I-E (подгруппа формулы I), где: Z = 6-членное арильное или 5-10-членное гетероарильное кольцо.

Обмен литий-галоген соединения 8а может быть осуществлен с использованием алкиллитиевого реагента (например, *n*-бутиллитий, *трет*-бутиллитий) в эфирном растворителе (например, эфир, THF, 1,4-диоксан) при низкой температуре (от 0°C до -

78°C). Полученные в результате соединения ариллития могут взаимодействовать с альдегидом 8a с получением промежуточного соединения 8b. Нитрил 8b может быть гидролизован с использованием типичного основания, гидроксида щелочного металла, при повышенной температуре (60-100°C) с получением соединений формулы I-E.

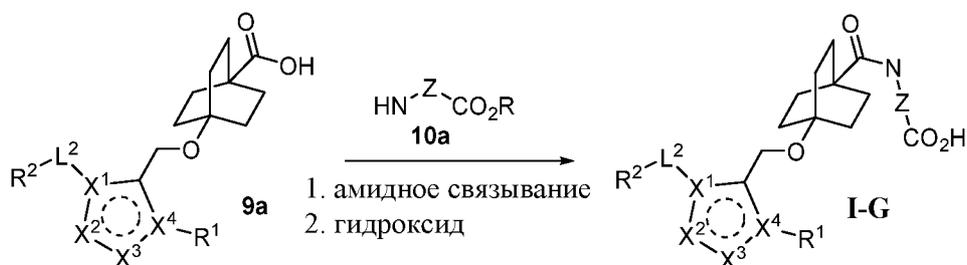
Схема 9



На схеме 9 описан синтез соединений формулы I-F (подгруппа формулы I), где: Z = 6-членное арильное или 5-10-членное гетероарильное кольцо.

Кислота 9a может быть легко получена специалистом в данной области путем гидролиза сложного эфира 4b (схема 4). Путем применения способов, описанных Mai, W.-P., et al. ("Cu/Ag-catalyzed double decarboxylative cross-coupling reaction between cinnamic acids and aliphatic acids in aqueous solution." *RSC Advances*, 2013, 3, 19264-19267), кислота 9a может вступать в реакцию с *транс*-арил (или гетероарил) акриловой кислотой 9b с получением соединения 9c. Нитрил 9c может быть гидролизован с использованием типичного основания, гидроксида щелочного металла, при повышенной температуре (60-100°C) с получением соединений формулы I-F.

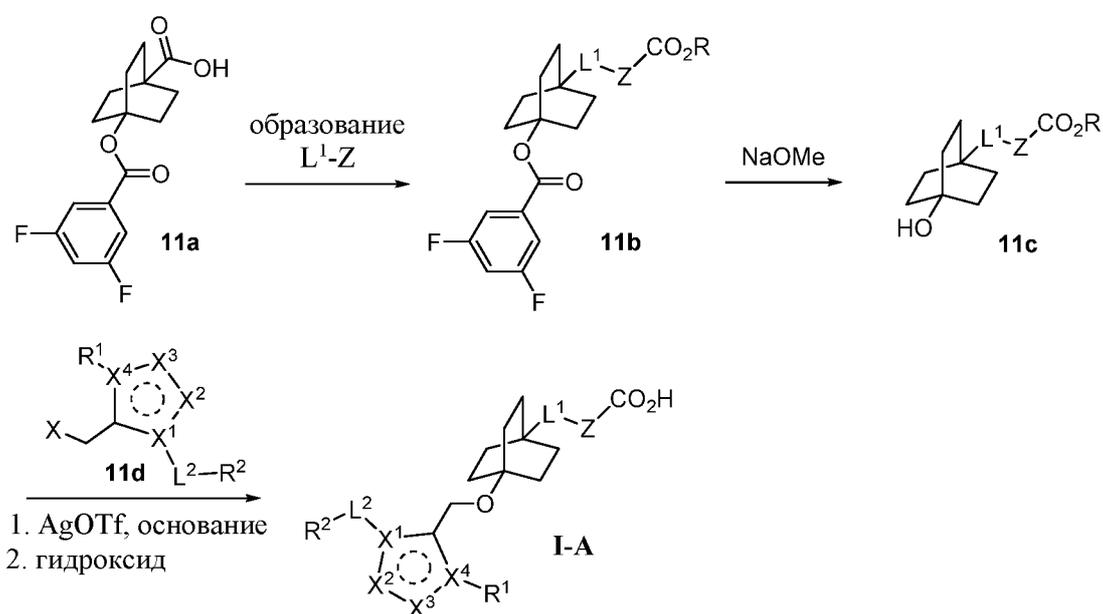
Схема 10



На схеме 10 описан синтез соединений формулы I-G (подгруппа формулы I), где $-C(=O)-N-Z$ -связь может содержать либо вторичный, либо третичный амид.

Кислота 9a может вступать в реакцию с различными первичными или вторичными аминами 10a, которую может провести специалист в данной области, с использованием обычного реагента, способствующего образованию амидной связи (например, EDC, PyBOP, CDI), с использованием или без использования катализатора (например, DMAP, НОВТ) в присутствии полярного апротонного растворителя (например, DCM, THF, DMF). Гидролиз сложного эфира R (R = Me, Et или другой подходящий алкильный заместитель) с использованием типичного основания, гидроксида щелочного металла, может обеспечить получение соединений формулы I-G.

Схема 11

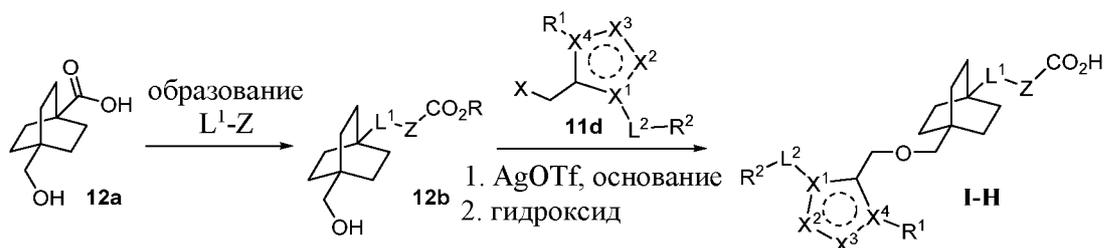


На схеме 11 описан альтернативный способ синтеза соединений формулы I-A (подгруппа формулы I).

Исходное соединение 11a, 4-((3,5-дифторбензоил)окси)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота, может быть получено в соответствии с методиками, описанными в WO 2014/159802 (Shi, Y. et al.). Из кислоты 11a образование L^1-Z может быть осуществлено в соответствии со способами, описанными на схемах 1-10. Метоксид натрия может быть использован для селективного расщепления соединения 11b, сложного эфира 3,5-дифторбензойной кислоты, в присутствии сложного эфира R (R = Me, Et или другой подходящий алкильный заместитель) с получением соединения 11c. Гетероарильные метилгалогениды 11d (X = Cl, Br, I) могут быть легко получены специалистом в данной области с использованием многочисленных и хорошо

проверенных методик, репрезентативные примеры которых описаны в WO 2012/087519 (Tully, D.C., et al.), WO 2009/012125 (Genin, M.J., et al.) и WO 2008/051942 (Navas, F. et al.). Используя общие методики, описанные в WO 2014/159802 (Shi, Y. et al.), спирт 11с может быть алкилирован галогенидами 11d в присутствии трифлата серебра и основания (например, пиридин, 2,6-лутиден, 2,6-ди-*трет*-бутилпиридин). Гидролиз сложного эфира R (R = Me, Et или другой подходящий алкильный заместитель) с использованием типичного основания, гидроксида щелочного металла, может обеспечить получение соединений формулы I-A.

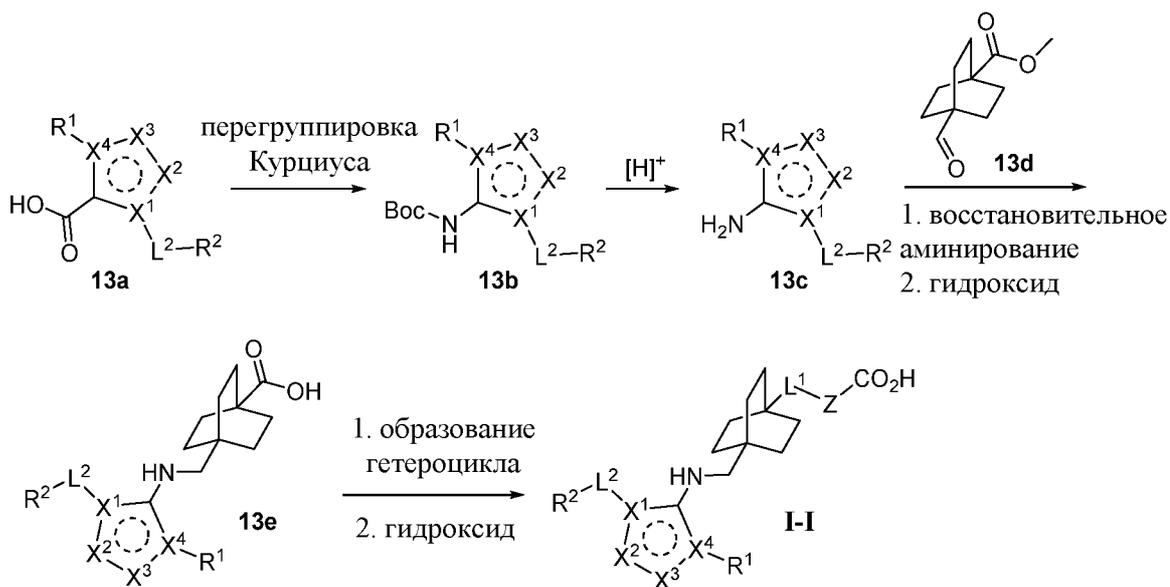
Схема 12



На схеме 6 описан синтез соединений формулы I-H (поднабор формулы I).

Исходное вещество 12a, 4-(гидроксиметил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота, может быть получено специалистом в данной области, следуя методикам, описанным в WO 2001/034610 (Kiesman W. F. et al.). Из кислоты 12a образование L^1-Z может быть осуществлено с помощью способов, описанных на схемах 1-10. Полученный спирт 12b может вступать в реакцию с галогенидом 11d в соответствии со способами, описанными на схеме 11, с получением соединений формулы I-H.

Схема 13

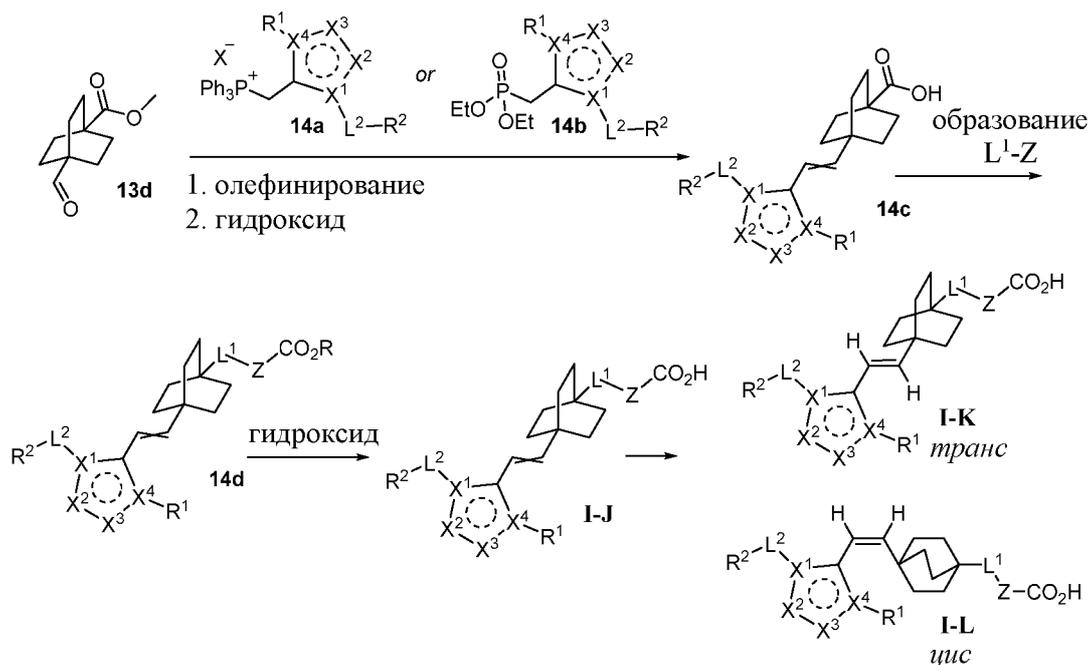


На схеме 13 описан синтез соединений формулы I-I (поднабор формулы I).

Гетероарильные карбоксилатные кислотные соединения 13а могут быть легко получены специалистом в данной области с использованием многочисленных и проверенных методик, репрезентативные примеры которых описаны в WO 2012/087519 (Tully, D.C., et al.), WO 2009/012125 (Genin, M.J., et al.) и WO 2008/051942 (Navas, F. et al.). Альдегид 13d может быть получен согласно методикам, описанным в US 2015/0133428 (Velaparathi, U. et al.).

Кислота 13а может вступать в реакцию с дифенилфосфорилазидом (“New convenient reagent for a modified Curtius reaction and for peptide synthesis.” Shioiri, T. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 6203–6205) в присутствии *трет*-бутанола при повышенных температурах (85°C) с образованием соединения 13b, *трет*-бутилкарбамата. Снятие защиты в кислотных условиях (например, TFA, HCl) может обеспечить получение амина 13с. Амин 13с может подвергаться восстановительному аминированию альдегидом 13d в присутствии полярного протонного растворителя (например, MeOH, EtOH) и восстанавливающего агента (например, цианоборогидрид натрия, триацетоксиборгидрид натрия) при температуре в диапазоне 0-80°C. Последующий гидролиз сложного метилового эфира с использованием типичного основания, гидроксида щелочного металла, может обеспечить получение кислоты 13е. Из кислоты 13е образование L¹-Z может быть осуществлено способами, описанными на схемах 1-10. Гидролиз сложного эфира R (R = Me, Et или другой подходящий алкильный заместитель) с использованием типичного основания, гидроксида щелочного металла, может обеспечить получение соединений формулы I-I.

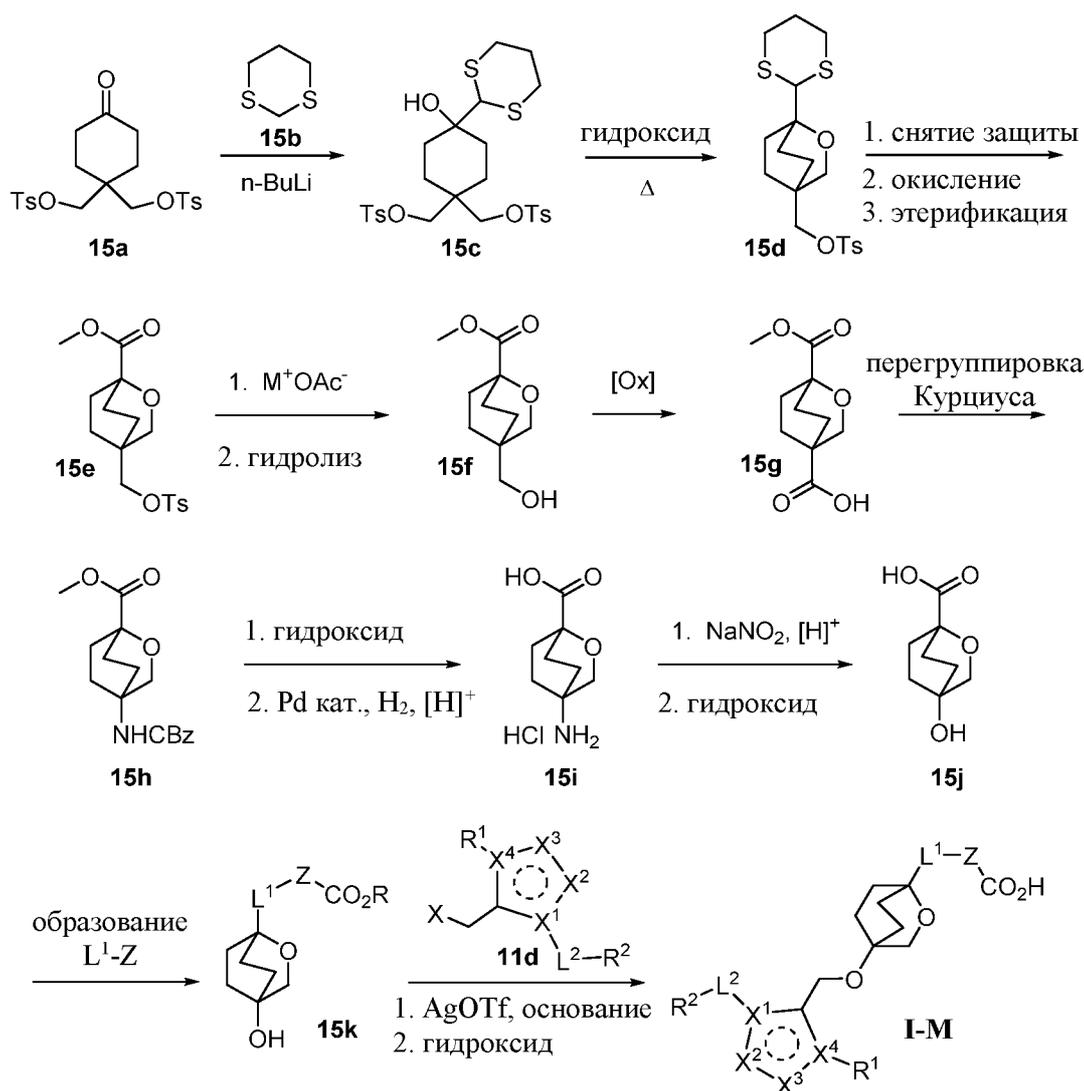
Схема 14



На схеме 14 описан синтез соединений формулы I-J, I-K и I-L (поднабор формулы I).

Фосфониевая соль 14a может быть получена из гетероарилметилгалогенидов 11d (схема 11) с помощью способов, описанных в международной заявке на патент РСТ 2010/127975 (Jakob-Roetne, R. et al.). Фосфонатный сложный эфир 14b может быть легко получен специалистом в данной области путем реакции 11d с триэтилфосфитом при повышенной температуре (100-160°C). Альдегид 13d может быть олефинирован с использованием фосфониевой соли 14a или фосфоната 14b в присутствии основания (например, бис(триметилсилил)амида лития, KOtBu, гидроксида натрия) в эфирном растворителе (например, THF, 1,4-диоксан) при температурах в диапазоне от -78°C до 60°C. Гидролиз сложного метилового эфира с использованием основания, гидроксида натрия, может обеспечить получение кислоты 14c. Из кислоты 14c образование L^1-Z может быть осуществлено с помощью способов, описанных на схемах 1-10, с получением соединения 14d. Гидролиз сложного эфира R (R = Me, Et или другой подходящий алкильный заместитель) с использованием типичного основания, гидроксида щелочного металла, может обеспечить получение соединений формулы I-J. Соединения формулы I-J могут быть разделены на *транс*- и *цис*-изомеры специалистом в данной области с использованием обычных методов очистки (например, флэш-колоночная хроматография на силикагеле, препаративная HPLC с обращенной фазой) с получением соединений формулы I-K и I-L, соответственно.

Схема 15

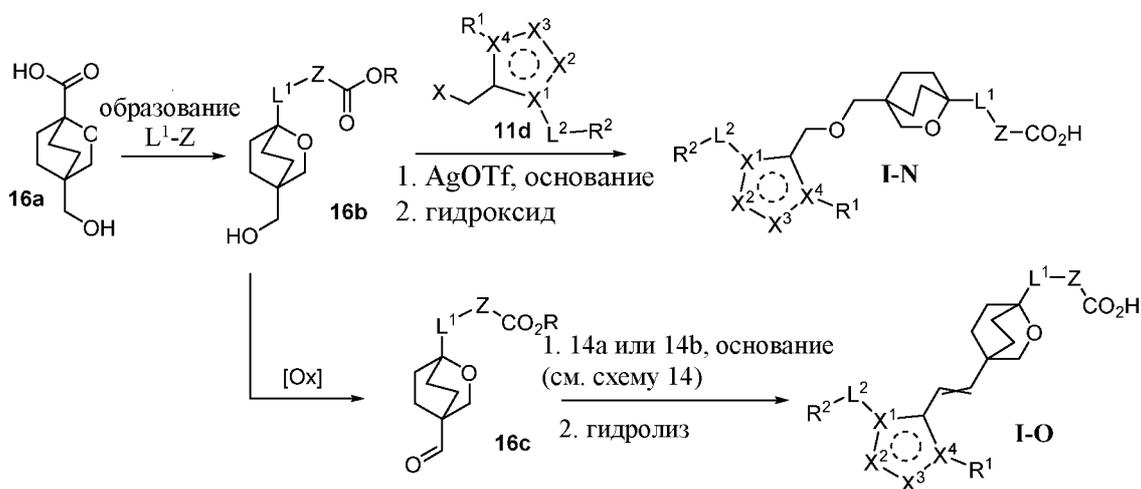


На схеме 15 описан синтез соединений формулы I-M (поднабор формулы I).

Соединение 15a может быть синтезировано в соответствии со способами, описанными Singh, S. B. et al. (*ACS Med. Chem. Lett.* 2014, 5, 609-614). Соединение 15b может быть депротонировано с использованием алкиллитиевого реагента (например, *n*-бутиллитий, *трет*-бутиллитий) в эфирном растворителе (например, THF, 1,4-диоксан) при температуре в диапазоне от -78°C до 0°C . Полученные в результате алкиллитиевые соединения могут вступать в реакцию с кетоном 15a с образованием промежуточного соединения 15c. Внутримолекулярная циклизация тозилата 15c может быть осуществлена в присутствии типичного основания, гидроксида щелочного металла, при повышенной температуре (70°C) с образованием оксобикало[2.2.2]октанового кольцевого соединения 15d. Снятие защиты тиоацеталей может быть осуществлено специалистом в данной области с использованием любого числа реагентов (например, NCS, $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$, DDQ) с получением альдегида, который

может быть окислен до кислоты путем использования типичного окисляющего агента (хлорит натрия, PCC или PDC, KMnO_4). Затем кислота может быть этерифицирована путем реакции с алкилиодидом (например, иодометаном) с получением соединения 15e. Тозилат 15e может быть замещен типичной ацетатной солью (например, ацетат цезия, ацетат калия) в полярном апротонном растворителе (например, DMF, NMP) при повышенных температурах (120°C) с получением соединения 15f. Последующий гидролиз ацетатного сложного эфира 15f в кислых условиях (HCl) с последующим окислением полученного спирта с использованием обычных окислительных условий (например, PCC или PDC, условия окисления по Сверну) могут обеспечить получение кислоты 15g. Кислота 15g может взаимодействовать с дифенилфосфилазидом (DPPA) (“New convenient reagent for a modified Curtius reaction and for peptide synthesis.” Shioiri, T. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 6203–6205) в присутствии бензилового спирта при температуре в диапазоне 10 – 120°C с получением бензилкарбаматного соединения 15h. Гидролиз сложного метилового эфира с использованием обычного основания, гидроксида щелочного металла, с последующим гидрированием бензилкарбамата в присутствии палладиевого катализатора (палладий на угле) может обеспечить получение амина 15i. Диазотирование амина с использованием нитрита натрия с последующим гидролизом соединений диазония под действием основания, гидроксида щелочного металла, может обеспечить получение соединения 15j. Из кислоты 15j образование L^1 -Z может быть осуществлено способами, описанными на схемах 1-10, с получением соединения 15k. Полученный спирт 15k может быть подвергнут реакции с галогенидом 11d способами, описанными на схеме 11, с получением соединений формулы I-M

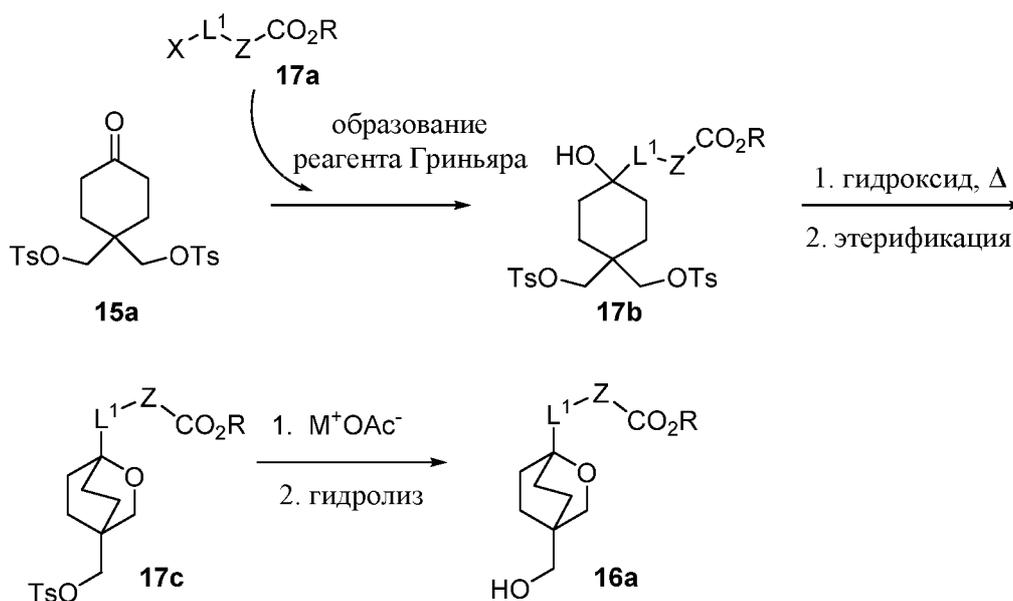
Схема 16



На схеме 16 описан синтез соединений формулы I-N и I-O (поднабор формулы I).

Соединение 16a может быть получено путем гидролиза сложного эфира соединения 15f (схема 15) с использованием типичного основания, гидроксида щелочного металла. Из кислоты 16a образование L^1-Z может быть осуществлено в соответствии со способами, описанными на схемах 1-10. Спирт 16b может вступать в реакцию с галогенидом 11d с использованием способов, описанных на схеме 11, с получением соединений формулы I-N. Альтернативно, соединение 16b может быть окислено до альдегида 16c с использованием способов, описанных на схеме 6. Альдегид 16c может вступать в реакцию с 14a или 14b с использованием способов, описанных на схеме 14, с получением соединений формулы I-O. Соединения формулы I-O могут быть разделены на *транс*- и *цис*-изомеры специалистом в данной области с помощью обычных методов очистки (например, флэш-колоночная хроматография на силикагеле, препаративная HPLC с обращенной фазой).

Схема 17



На схеме 17 описан альтернативный синтез соединения 16a, где: $L^1 =$ ковалентная связь. $Z =$ 6-10-членное арильное кольцо.

Арилгалогенид 17a ($X = Cl, Br, I$) может быть превращен в реагент Гриньяра специалистом в данной области с использованием многочисленных известных и проверенных способов (“The Grignard reagent: Preparation, structure, and some reactions.” Orchin, M. *J. Chem. Educ.*, 1989, 66, 586). Полученный реагент Гриньяра может

вступать в реакцию с кетоном 15а в эфирном растворителе (например, эфир, THF, 1,4-диоксан) при температуре в диапазоне от -78°C до 25°C с получением 17b. Промежуточное соединение 17b может быть циклизовано в присутствии типичного основания, гидроксида щелочного металла, при повышенной температуре (70°C) и затем повторно этерифицировано алкилиодидом (например, иодометан, иодэтан) с образованием оксобицикло[2.2.2]октанового кольцевого соединения 17с. Тозилат 17с может быть замещен обычной ацетатной солью (например, ацетатом цезия, ацетатом калия) в полярном апротонном растворителе (например, DMF, NMP) при повышенных температурах (120°C). Полученный ацетат может быть гидролизован метоксидом натрия с получением спирта 16а. Способы, описанные на схеме 16, могут быть использованы для превращения 16а в соединения формулы I-N и I-O.

Схема 18



На схеме 18 описан синтез соединений формулы I-P (поднабор формулы I), где B = бицикло[1.1.1]пентан или 1,4-замещенный кубан.

Кислота 18а может быть получена путем гидролиза предшественников сложного метилового эфира. Эти предшественники сложного метилового эфира коммерчески доступны или могут быть получены специалистом в данной области с использованием известных способов: метил 3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат (Goh, Y. L. et al. *ACS Med. Chem. Lett.* 2017, 8, 516-520); или метил (1r,2R,3R,4s,5s,6S,7S,8r)-4-(гидроксиметил)кубан-1-карбоксилат (Curry, K. et al. WO 99/54280). Из кислоты 18а образование L¹-Z может быть осуществлено с помощью способов, описанных на схемах 1-10. Полученный в результате спирт 18b может вступать в реакцию с галогенидом 11d с помощью способов, описанных на схеме 11, с получением соединений формулы I-P.

Примеры

Следующие далее примеры предлагаются в качестве иллюстрации, частичного объема и конкретных вариантов осуществления изобретения, и не предназначены для ограничения объема изобретения. Сокращения и химические символы имеют свои обычные и привычные смыслы, если не указано иное. Если не указано иное,

соединения, описанные в настоящем документе, получали, выделяли и характеризовали с использованием схем и других способов, раскрытых в настоящем документе, или могут быть получены с их использованием.

При необходимости реакции проводили в атмосфере сухого азота (или аргона). Для безводных реакций использовали растворители DRISOLV® от EM. Для других реакций использовали растворители чистые для анализа или степени чистоты «для HPLC». Если не указано иное, все реагенты, полученные коммерческим путем, использовали в том виде, в котором их получали.

Спектры ЯМР (ядерного магнитного резонанса) обычно получали на приборах Bruker или JEOL 400 МГц и 500 МГц в указанных растворителях. Все химические сдвиги приведены в миллионных долях (ppm) относительно тетраметилсилана с резонансным сигналом растворителя в качестве внутреннего стандарта. Данные ^1H ЯМР-спектра обычно представлены следующим образом: химический сдвиг, мультиплетность (s = синглет, br s = широкий синглет, d = дублет, dd = дублет дублетов, t = триплет, q = квартет, sep = септет, m = мультиплет, app = кажущийся), константы взаимодействия (Гц) и интеграция.

Примеры

Следующие примеры предлагаются в качестве иллюстрации, в качестве частичного объема и конкретных вариантов осуществления изобретения и не предназначены для ограничения объема изобретения. Сокращения и химические символы имеют свои обычные и привычные смыслы, если не указано иное. Если не указано иное, соединения, описанные в настоящем документе, получали, выделяли и характеризовали с использованием схем и других способов, раскрытых в настоящем документе, или могут быть получены с их использованием.

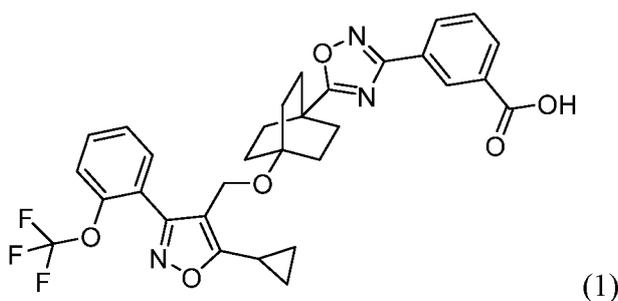
При необходимости реакции проводили в атмосфере сухого азота (или аргона). Для безводных реакций использовали растворители DRISOLV® от EM. Для других реакций использовали растворители чистые для анализа или степени чистоты «для HPLC». Если не указано иное, все реагенты, полученные коммерческим путем, использовали в том виде, в котором их получали.

Спектры ЯМР (ядерного магнитного резонанса) обычно получали на приборах Bruker или JEOL 400 МГц и 500 МГц в указанных растворителях. Все химические сдвиги приведены в миллионных долях (ppm) относительно тетраметилсилана с резонансным сигналом растворителя в качестве внутреннего стандарта. Данные ^1H ЯМР-спектра обычно представлены следующим образом: химический сдвиг,

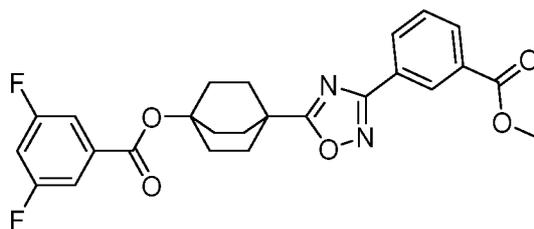
мультиплетность (s = синглет, br s = широкий синглет, d = дублет, dd = дублет дублетов, t = триплет, q = квартет, sep = септет, m = мультиплет, app = кажущийся), константы взаимодействия (Гц) и интеграция.

Пример 1

3-(5-(4-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота



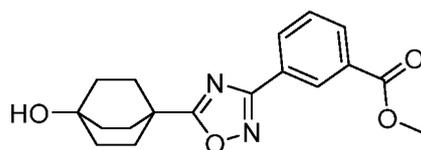
Стадия А. Промежуточное соединение 1А. Получение 3,5-дифторбензоата 4-(3-(метоксикарбонил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ила



В грушевидную колбу объемом 25 мл вносили 4-((3,5-дифторбензоил)окси)бицикло-[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту (0,20 г, 0,65 ммоль) (Shi, Y et al. WO 2014/159802) и DCM (2 мл). К этой смеси одной порцией добавляли CDI (0,16 г, 0,97 ммоль), при этом наблюдалось выделение газа. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем добавляли метил (Z)-3-(N'-гидроксикарбамимидайл)бензоат (0,23 г, 1,2 ммоль) (Tung, R.D. WO 2016/073545). После перемешивания в течение 18 ч в атмосфере N₂ растворитель концентрировали, остаток растворяли в толуоле (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником. Через 3 ч смесь охлаждали, растворитель концентрировали и остаток растворяли в EtOAc (50 мл). Органическую фазу промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем; А = Hex, В = EtOAc; 15 мин градиент; от 0% В до 20% В; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением

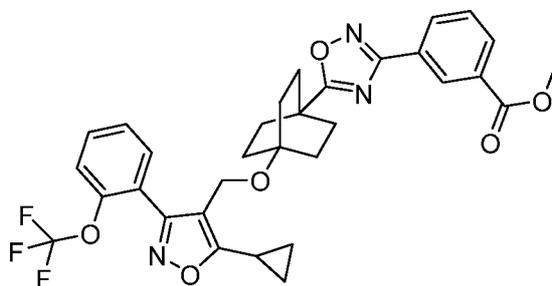
указанного в заголовке соединения (0,29 г, 0,62 ммоль, выход 96%) в виде бледно-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.75 (t, $J=1.5$ Гц, 1H), 8.28 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 8.20 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.59 (t, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.07-6.98 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.33 (s, 14H). MS (ESI) 469 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 1В. Получение метил-3-(5-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензоата



В круглодонную колбу объемом 250 мл вносили промежуточное соединение 1А (0,29 г, 0,62 ммоль), МЕОН (6 мл), THF (12 мл) и метоксид натрия (0,25 мл, 1,2 ммоль) (5N в MeOH). После перемешивания в течение 1 ч в атмосфере азота реакцию гасили 5% лимонной кислотой (водн.), затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем; А = Hex, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,16 г, 0,47 ммоль, выход 76%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.74 (t, $J=1.4$ Гц, 1H), 8.27 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 8.19 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.63-7.54 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.28-2.20 (m, 6H), 1.88-1.80 (m, 6H). MS (ESI) 329 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 1С. Получение метил-3-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]-октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензоата



В круглодонную колбу объемом 50 мл вносили промежуточное соединение 1В (0,050 г, 0,15 ммоль), трифторметансульфонат серебра (0,24 г, 0,91 ммоль), 2,6-ди-*трет*-бутилпиридин (0,20 мл, 0,91 ммоль) и DCM (2 мл). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол

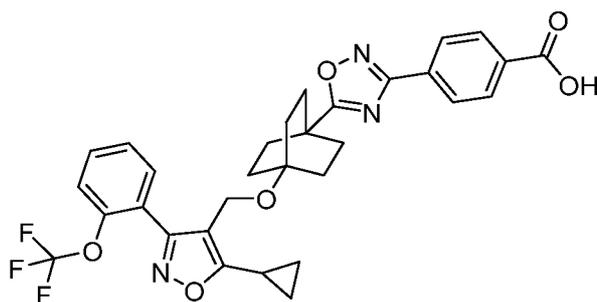
(0,083 г, 0,23 ммоль). После перемешивания в течение 18 ч в атмосфере азота смесь фильтровали и полученный фильтрат очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем; А = Нех, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,029 г, 0,048 ммоль, выход 31%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8.66 (s, 1H), 8.27-8.23 (m, 1H), 8.19-8.14 (m, 1H), 7.63-7.56 (m, 3H), 7.50-7.42 (m, 2H), 4.30-4.28 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.35-3.31 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 6H), 1.78-1.71 (m, 6H), 1.22-1.12 (m, 4H). MS (ESI) 610 (M+H).

Стадия D. Пример 1

В грушевидную колбу объемом 20 мл вносили промежуточное соединение 1C (0,020 г, 0,033 ммоль), MeOH (1 мл) и 1M NaOH (водн.) (0,33 мл, 0,33 ммоль). После перемешивания в течение 18 ч смесь разбавляли 1M HCl (водн.) (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19 × 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 25-100% в течение 15 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,017 г, 0,029 ммоль, выход 88%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.64-8.40 (m, 1H), 8.20-8.03 (m, 2H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.58-7.48 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 6H), 1.64 (br d, $J=7.3$ Гц, 6H), 1.20-1.09 (m, 4H). FXR EC_{50} (нМ) = 110. MS (ESI) 596 (M+H).

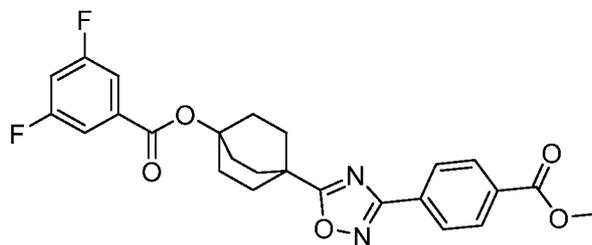
Пример 2

4-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота



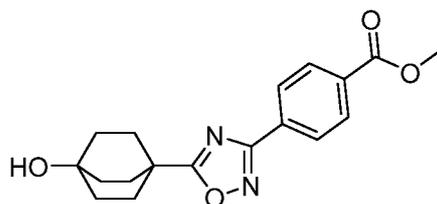
(2)

Стадия А. Промежуточное соединение 2А. Получение 3,5-дифторбензоата 4-(3-(4-(метоксикарбонил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ила



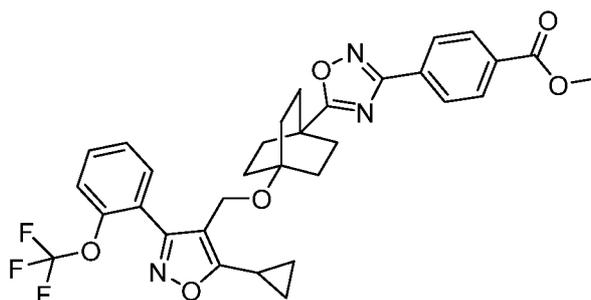
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 1А, заменяя при необходимости метил (Z)-4-(N'-гидроксикарбамимидаoil)бензоат (Tale, R.H., et al. *J. Chem. Pharm. Res.*, 2011, 3, 496-505): (0,33 г, 0,70 ммоль, выход 87%, белое твердое вещество). ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.20-8.13 (m, 4H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.07-6.97 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.32 (br d, J=1.3 Гц, 12H). MS (ESI) 469 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 2В. Получение метил 4-(5-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензоата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 1В, заменяя при необходимости промежуточное соединение 2А: (0,19 г, 0,58 ммоль, выход 82%, грязно-белое твердое вещество). ¹Н ЯМР (500 МГц, дихлорметан-d₂) δ 8.17 (d, J=0.8 Гц, 4H), 3.97 (s, 3H), 2.29-2.18 (m, 6H), 1.89-1.78 (m, 6H). MS (ESI) 329 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 2С. Получение метил 4-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензоата



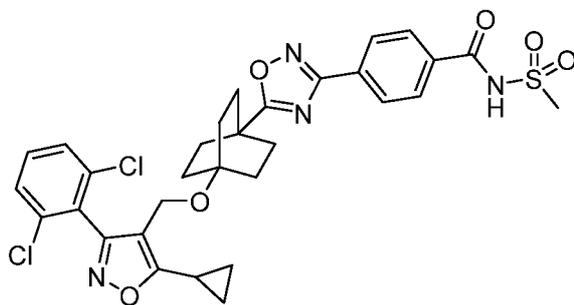
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 1С, заменяя при необходимости промежуточное соединение 2В: (0,027 г, 0,044 ммоль, выход 31%, бледно-желтое масло). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.17-8.07 (m, 4H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.05 (br s, 6H), 1.65 (br d, $J=7.6$ Гц, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). MS (ESI) 610 (M+H).

Стадия D. Пример 2

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза примера 1 (стадия D), заменяя при необходимости промежуточное соединение 2С: (17 мг, 0,028 ммоль, выход 80%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.07 (br s, 4H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.06 (br s, 6H), 1.71-1.58 (m, 6H), 1.22-1.03 (m, 5H). FXR EC₅₀ (нМ) = 170. MS (ESI) 596 (M+H).

Пример 3

4-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло-[2.2.2]-октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-*N*-(метилсульфонил)бензамид



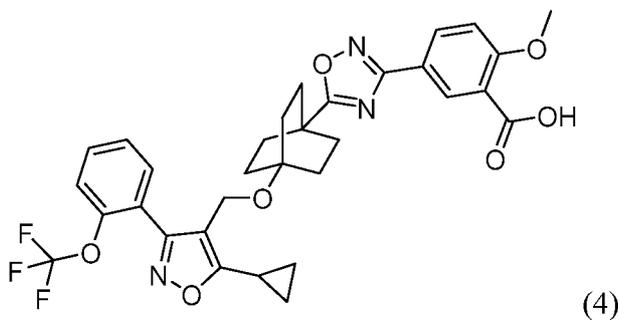
(3)

В 20 мл сцинтилляционный флакон вносили соединение по примеру 28 (0,017 г, 0,029 ммоль), метансульфонамид (5,6 мг, 0,059 ммоль), DMAP (7,2 мг, 0,059 ммоль) и DMF (1 мл). К этой смеси добавляли EDC (0,011 г, 0,059 ммоль) и реакционную смесь перемешивали. Через 2 ч реакционную смесь фильтровали и неочищенный фильтрат очищали препаративной HPLC (колонка: Waters Xbridge C-18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 45-90% В в течение 20 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,0095 г, 0,014 ммоль, выход 49%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.11-8.06 (m, 2H), 8.05-8.00 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.32-2.25

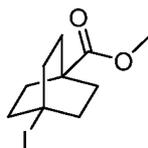
(m, 1H), 2.01 (br d, $J=8.2$ Гц, 6H), 1.59-1.48 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 890. MS (ESI) 596 (M+H).

Пример 4

5-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метоксибензойная кислота

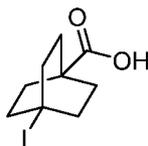


Стадия А. Промежуточное соединение 4А. Получение метил 4-йодбицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



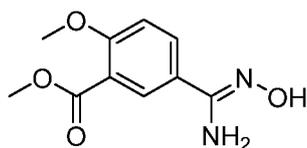
В грушевидную колбу объемом 500 мл вносили 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]-октан-1-карбоновую кислоту (1,0 г, 4,7 ммоль), хлорбензол (200 мл), тетраацетат свинца (2,7 г, 6,1 ммоль) с последующим йодом (2,6 г, 10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере N₂ и подвергали воздействию синего излучения LED (Kessil). Через 2,5 ч реакционную смесь охлаждали, фильтровали и осадок на фильтре промывали DCM. Объединенные фильтраты концентрировали и сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (120 г картридж с силикагелем; А = Нех, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 10% В; скорость потока = 80 мл/мин) (продукт является УФ-активным; TLC R_f = 0,5; 4:1 Нех:EtOAc). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 4,4 ммоль, выход 92%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3.65 (s, 3H), 2.61-2.31 (m, 6H), 2.04-1.84 (m, 6H).

Стадия В. Промежуточное соединение 4В. Получение 4-йодбицикло[2.2.2]-октан-1-карбоновой кислоты



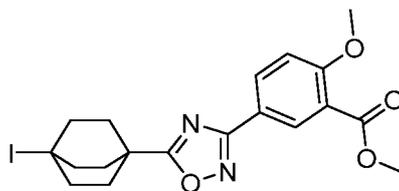
В грушевидную колбу объемом 100 мл вносили промежуточное соединение 4А (1,3 г, 4,4 ммоль), 1М NaOH (водн.) (31 мл, 31 ммоль) и THF (30 мл). После перемешивания в течение 18 ч реакционную смесь разбавляли 5% лимонной кислотой (водн.) (150 мл) и экстрагировали EtOAc (2×75 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 4,28 ммоль, выход 98%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 2.57-2.34 (m, 6H), 2.10-1.86 (m, 6H).

Стадия С. Промежуточное соединение 4С. Получение метил (Z)-5-(N'-гидроксикарбамимидоил)-2-метоксибензоата



В грушевидную колбу объемом 100 мл вносили метил 5-циано-2-метоксибензоат (0,23 г, 1,2 ммоль), гидрохлорид гидроксилamina (0,42 г, 6,0 ммоль), MeOH (12 мл) и TEA (0,84 мл, 6,0 ммоль). После перемешивания в течение 18 ч растворитель концентрировали и остаток растворяли в EtOAc (150 мл). Органическую фазу промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (80 г картридж с силикагелем; А = Hex, В = EtOAc; градиент 25 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 60 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (0,252 г, 1,124 ммоль, выход 93%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.55 (s, 1H), 7.98 (d, J=2.2 Гц, 1H), 7.87-7.78 (m, 1H), 7.16 (d, J=8.8 Гц, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H). MS (ESI) 225 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 4D. Получение метил 5-(5-(4-йодбидцикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метоксибензоата



Стадия 1: В грушевидную колбу объемом 100 мл вносили промежуточное соединение 4В (0,21 г, 0,75 ммоль) и DCM (3 мл). К этой смеси одной порцией добавляли CDI (0,18 г, 1,1 ммоль), после чего наблюдалось выделение газа. После перемешивания в течение 15 мин добавляли промежуточное соединение 4С (0,25 г, 1,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере N₂ в течение 18 ч.

Стадия 2. Растворитель концентрировали и остаток растворяли в толуоле (5 мл) и перемешивали при кипячении с обратным холодильником. Через 5 ч реакционную смесь охлаждали и растворитель концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл), промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем; А = Hex, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 20% В; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,30 г, 0,64 ммоль, выход 85%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8.64-8.47 (m, 1H), 8.35-8.14 (m, 1H), 7.44-7.23 (m, 1H), 7.21-7.01 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.79-2.57 (m, 6H), 2.36-2.16 (m, 6H). MS (ESI) 469 (M+H).

Стадия E. Пример 4

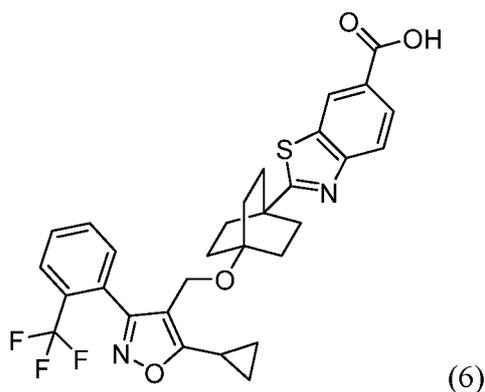
Стадия 1. В сцинтилляционный флакон объемом 20 мл, снабженный крышкой для сброса давления, вносили промежуточное соединение 4D (0,05 г, 0,11 ммоль), (5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метанол (0,096 г, 0,32 ммоль), трифторметансульфонат серебра (0,22 г, 0,85 ммоль) и 2,6-ди-*трет*-бутилпиридин (0,48 мл, 2,1 ммоль). Сосуд продували азотом, закрывали и перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли смесью DCM:MeOH (1:1; 4 мл), твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток фильтровали через слой SiO₂, элюируя сначала гексаном, затем EtOAc, чтобы собрать неочищенный продукт. Фильтрат концентрировали и остаток использовали на следующей стадии.

Стадия 2. Продукт, полученный выше на стадии 1, растворяли в 1М NaOH (водн.) (10 мл) и THF (10 мл) и перемешивали при 45°C. Через 1 ч реакционную смесь охлаждали, разбавляли 5% лимонной кислотой (водн.) (50 мл) и экстрагировали EtOAc

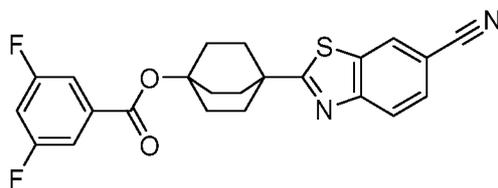
(2×25 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 57-82% В в течение 20 минут, затем 2-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 0,021 ммоль, выход 19%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.21 (s, 1H), 8.10-8.04 (m, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (br s, 2H), 7.29 (d, *J*=8.9 Гц, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 6H), 1.68-1.59 (m, 6H), 1.17-1.10 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 110. MS (ESI) 626 (M+H).

Пример 6

2-(4-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота



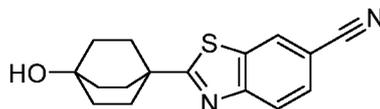
Стадия А. Получение 3,5-дифторбензоата 4-(6-цианобензо[d]тиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ила



В скintилляционный флакон объемом 20 мл, снабженный крышкой для сброса давления, вносили 4-((3,5-дифторбензоил)окси)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту (0,3 г, 0,97 ммоль), 4-амино-3-меркаптобензонитрил (0,17 г, 1,2 ммоль) (см., в целом, Chedekel, M.R., et al. *Synth. Commun.* 1980, 10, 167-173; синтез различных 2-аминобензолтиолов), пиридин (0,24 мл, 2,9 ммоль) и DCE (4 мл). К этой смеси

добавляли ТЗР (1,4 мл, 2,4 ммоль) (50% масса/объем раствор в EtOAc) и флакон закрывали крышкой и гомогенный раствор перемешивали при 80°C. Через 18 ч наблюдалось образование желтоватого осадка. Реакционную смесь охлаждали, растворитель концентрировали и неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г картридж с силикагелем; А = Hex, В = EtOAc; градиент 20 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,39 г, 0,92 ммоль, выход 95%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.26-8.19 (m, 1H), 8.08-8.03 (m, 1H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.06-6.99 (m, 1H), 2.40-2.27 (m, 12H). MS (ESI) 425 (M+H).

Стадия В. Промежуточный продукт 6В. Получение 2-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензо[d]тиазол-6-карбонитрила



В грушевидную колбу объемом 100 мл вносили промежуточное соединение 6А (0,39 г, 0,92 ммоль), THF (9 мл) и MeOH (9 мл). К этой смеси добавляли метоксид натрия (0,37 мл, 1,8 ммоль) (5N раствор в THF) и реакционную смесь перемешивали. Через 1 ч реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), подкисляли 5% лимонной кислотой (водн.) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г картридж с силикагелем; А = Hex, В = EtOAc; градиент 20 мин; от 0% В до 60% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,35 г, 0,92 ммоль, выход 75%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8.44 (d, J=1.1 Гц, 1H), 8.06 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.80 (dd, J=8.4, 1.5 Гц, 1H), 2.28-2.18 (m, 6H), 1.87-1.83 (m, 6H). MS (ESI) 285 (M+H).

Стадия С. Пример 6

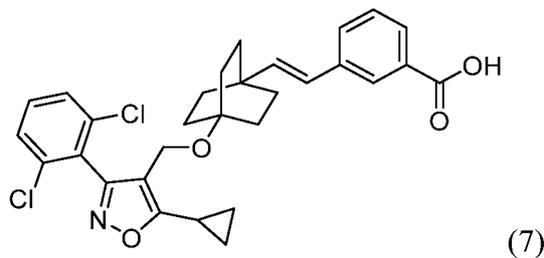
Стадия 1. В 50 мл сосуд вносили промежуточное соединение 6В (0,11 г, 0,30 ммоль), трифторметансульфонат серебра (0,46 г, 1,8 ммоль), 2,6-ди-*трет*-бутилпиридин (0,39 мл, 1,8 ммоль) и THF (6 мл). Сосуд продували N₂ и охлаждали до 0°C. К этой смеси добавляли 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)-фенил)изоксазол (0,16 г, 0,45 ммоль), сосуд снова продували N₂ и смесь перемешивали

при комнатной температуре. Через 48 ч реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г картридж с силикагелем; А = Нех, В = EtOAc; градиент 25 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo*. Продукт использовали на следующей стадии без определения характеристик.

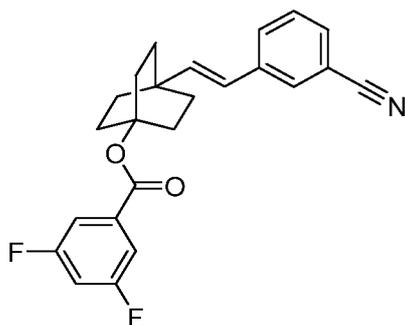
Стадия 2. Продукт, полученный выше на стадии 1, растворяли в MeOH (5 мл), THF (5 мл) и 1M NaOH (водн.) (5 мл). После перемешивания при 90°C в течение 18 ч реакционную смесь охлаждали, разбавляли 5% лимонной кислотой (водн.) (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонок: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 40-80% В в течение 24 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (2,4 мг, 4,1 мкмоль, выход 1%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.65 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.98-7.94 (m, 1H), 7.92 (d, *J*=7.6 Гц, 1H), 7.82 (br d, *J*=7.3 Гц, 1H), 7.77 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 7.57 (d, *J*=7.3 Гц, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 6H), 1.59 (br s, 6H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 4200. MS (ESI) 569 (M+H).

Пример 7

(*E*)-3-(2-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)бензойная кислота

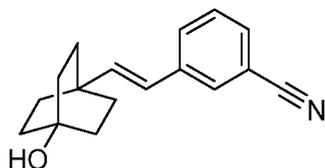


Стадия А. Промежуточное соединение 7А. Получение 3,5-дифторбензоата (*E*)-4-(3-цианостирил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ила



В грушевидную колбу объемом 25 мл вносили 4-((3,5-дифторбензоил)окси)-бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту (0,27 г, 0,87 ммоль), (*E*)-3-(3-цианофенил)-акриловую кислоту (0,10 г, 0,58 ммоль), порошок меди (1,8 мг, 0,029 ммоль), нитрат серебра (0,020 г, 0,12 ммоль), персульфат калия (0,16 г, 0,56 ммоль), ацетонитрил (2 мл) и воду (2 мл). Реакционную колбу снабжали обратным холодильником и смесь перемешивали при 90°C без крышки и на открытом воздухе. Через 18 ч реакцию смесь охлаждали, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г картридж с силикагелем; А = Нех, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 50% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (98 мг, 0,25 ммоль, выход 43%) в виде бледно-желтого масла. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.66-7.62 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.54-7.47 (m, 3H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 6.31-6.17 (m, 2H), 2.28-2.18 (m, 6H), 1.90-1.82 (m, 6H). MS (ESI) 394 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 7В. Получение (*E*)-3-(2-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)бензонитрила



В круглодонную колбу объемом 250 мл вносили промежуточное соединение 7А (0,36 г, 0,92 ммоль), MeOH (10 мл), THF (10 мл) и метоксид натрия (0,37 мл, 1,8 ммоль) (5М в MeOH). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N₂. Через 1 ч реакцию гасили 5% лимонной кислотой (водн.), разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной

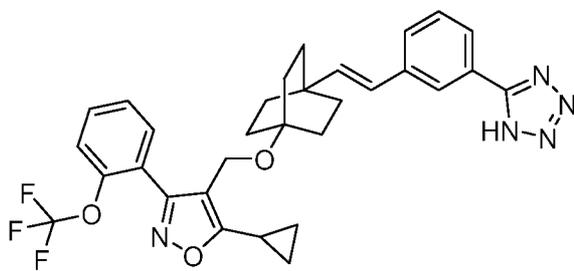
флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем; А = Нех, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,21 г, 0,83 ммоль, выход 91%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7.65-7.61 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 1H), 6.30-6.16 (m, 2H). MS (ESI) 254 (M+H).

Стадия С. Пример 7.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 6 (стадия С), путем реакции промежуточного соединения 7В и 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-изоксазола: (2,4 мг, 4,5 мкмоль, выход 2%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.02-7.94 (m, 1H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.38-7.29 (m, 1H), 6.26-6.18 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 2.27 (br s, 1H), 1.63-1.52 (m, 6H), 1.44-1.34 (m, 6H), 1.13 (br d, $J=8.2$ Гц, 2H), 1.06 (br d, $J=2.7$ Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 150. MS (ESI) 539 (M+H).

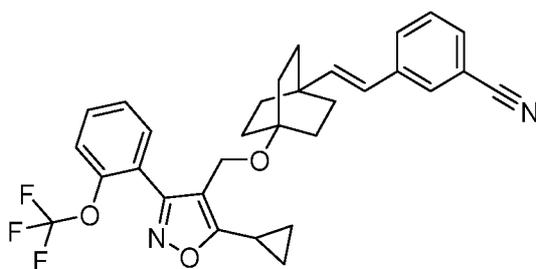
Пример 8

(*E*)-4-(((4-(3-(1H-тетразол-5-ил)стирил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)окси)метил)-5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол



(8)

Стадия А. Промежуточное соединение 8А. Получение (*E*)-3-(2-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)бензонитрила



В круглодонную колбу объемом 100 мл вносили промежуточное соединение 7В (0,15 г, 0,59 ммоль), трифторметансульфонат серебра (0,91 г, 3,6 ммоль), 2,6-ди-*трет*-

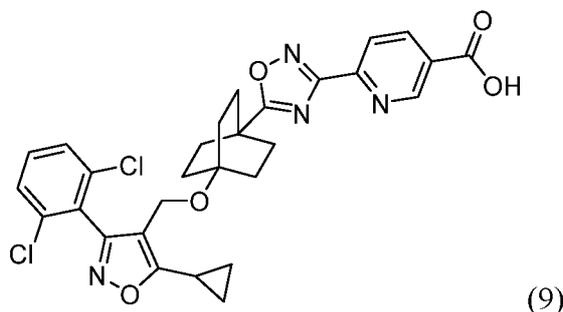
бутилпиридин (0,78 мл, 3,6 ммоль) и DCM (8 мл). Смесь продували N₂ и охлаждали до 0°C. К этой смеси добавляли 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)-фенил)изоксазол (0,32 г, 0,89 ммоль), и сосуд снова продували N₂ и перемешивали. Через 18 ч смесь разбавляли смесью DCM:MeOH (4 мл; 1:1), фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем; A = Hex, B = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% B до 50% B; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,060 г, 0,11 ммоль, выход 19%) в виде бесцветного остатка. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.54-7.48 (m, 2H), 7.47-7.35 (m, 3H), 7.34-7.21 (m, 3H), 6.09 (d, J=3.7 Гц, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.59 (br d, J=5.3 Гц, 12H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.04-0.97 (m, 2H). MS (ESI) 535 (M+H).

Стадия В. Пример 8

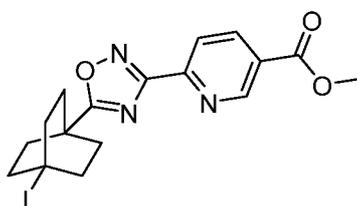
В 20 мл сцинтилляционный флакон, снабженный крышкой для сброса давления, вносили промежуточное соединение 8A (0,060 г, 0,11 ммоль), толуол (5 мл), оксид дибутилолова (0,028 г, 0,11 ммоль) и азидотриметилсилан (0,13 г, 1,1 ммоль). Сосуд закрывали крышкой и перемешивали при 100°C. Через 18 ч реакционную смесь охлаждали, разбавляли EtOAc (50 мл) и медленно гасили нитратом церия-аммония (0,68 г, 1,2 ммоль), растворенным в воде (50 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин, слои разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонок: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 60-85% B в течение 25 минут, затем удерживание в течение 2 минут при 85% B; скорость потока: 20 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (4,7 мг, 8,0 моль, выход 7%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.07-7.97 (m, 1H), 7.87-7.79 (m, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.58-7.48 (m, 4H), 6.38-6.21 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.63 (br d, J=8.8 Гц, 6H), 1.54 (br d, J=8.0 Гц, 5H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 380. MS (ESI) 578 (M+H).

Пример 9

6-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]-октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотиновая кислота



Стадия А. Промежуточное соединение 9А. Получение метил 6-(5-(4-йодбицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотината



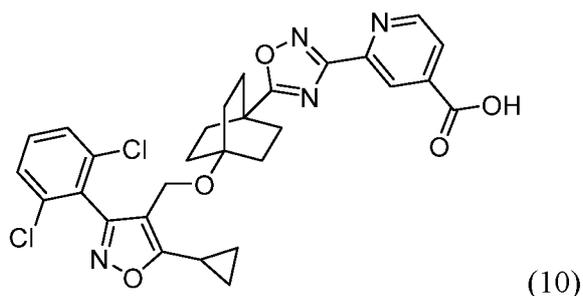
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 4D, начиная с промежуточного соединения 4В и заменяя при необходимости метил (Z)-6-(N'-гидроксикарбамимидоил)никотинат (Но, J.Z. et al. WO 2001/079261): (0,085 г, 0,19 ммоль, выход 19%, бесцветное масло). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 9.38 (s, 1H), 8.47 (dd, $J=8.3, 1.9$ Гц, 1H), 8.22 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.69-2.55 (m, 6H), 2.28-2.20 (m, 6H). MS (ESI) 440 (M+H).

Стадия В. Пример 9

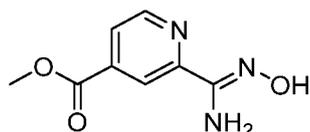
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 4 (стадия Е), путем реакции промежуточного соединения 9А и (5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метанола (12 мг, 0,020 ммоль, выход 22%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.27-9.05 (m, 1H), 8.50-8.32 (m, 1H), 8.18-7.98 (m, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.60-7.54 (m, 1H), 4.21-4.14 (m, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 6H), 1.54-1.45 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 950. MS (ESI) 582 (M+H).

Пример 10

2-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]-октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)изоникотиновая кислота

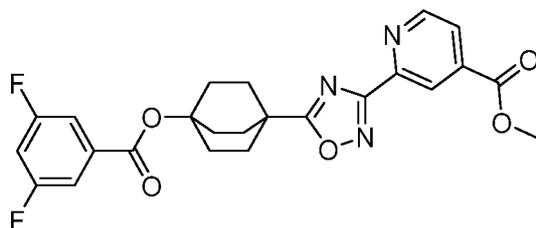


Стадия А. Получение метил (Z)-2-(*N*'-гидроксикарбамимидоил)изоникотината



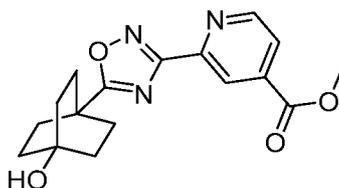
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 4С, используя метил-2-цианоизоникотинат в качестве исходного вещества: (0,51 г, 2,6 ммоль, выход 85%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 11.06-11.06 (m, 1H), 8.75 (d, $J=5.2$ Гц, 1H), 8.50-8.35 (m, 1H), 7.95-7.80 (m, 1H), 3.98 (s, 3H). MS (ESI) 196 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 10В. Получение метил 2-(5-(4-((3,5-дифторбензоил)окси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)изоникотината



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 1А, заменяя при необходимости промежуточное соединение 10А: (0,14 г, 0,30 ммоль, выход 31%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, THF) δ 7.07 (d, $J=5.0$ Гц, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.14 (dd, $J=5.0$, 1.7 Гц, 1H), 5.75-5.65 (m, 2H), 5.49-5.37 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 0.57-0.46 (m, 12H). MS (ESI) 470 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 10С. Получение метил 2-(5-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)изоникотината



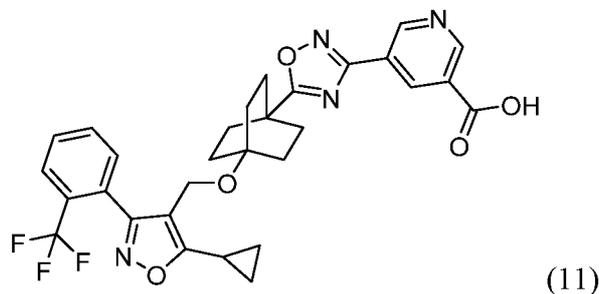
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 1В: (0,097 г, 0,30 ммоль, выход 99%, бесцветное масло). ^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 8.93-8.87 (m, 1H), 8.65-8.57 (m, 1H), 8.13-8.05 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.29-2.19 (m, 6H), 1.88-1.78 (m, 6H). MS (ESI) 330 (M+H).

Стадия D. Пример 10

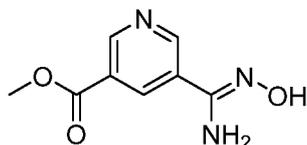
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 1 (стадия С и D) путем взаимодействия промежуточного соединения 10С и 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазола (0,026 г, 0,045 ммоль, выход 15%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.85-8.77 (m, 1H), 8.40-8.32 (m, 1H), 7.97-7.88 (m, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 1H), 4.22-4.12 (m, 2H), 2.35-2.23 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 6H), 1.56-1.42 (m, 6H), 1.15 (br s, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 2700. MS (ESI) 582 (M+H).

Пример 11

5-(5-(4-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло-[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотиновая кислота

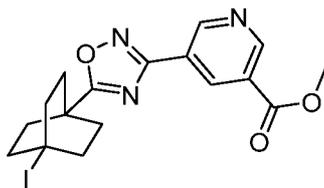


Стадия А. Промежуточное соединение 11А. Получение метил (Z)-5-(N'-гидроксикарбамимидоил)никотината



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 4С, используя метил 5-цианоникотинат в качестве исходного вещества: (1,2 г, 6,1 ммоль, выход 98%, белое твердое вещество). ^1H NMR (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10.06-9.92 (m, 1H), 9.15-9.00 (m, 2H), 8.61-8.43 (m, 1H), 6.19-6.02 (m, 2H), 3.92 (s, 3H). MS (ESI) 196 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 11В. Получение метил 5-(5-(4-йодбицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотината



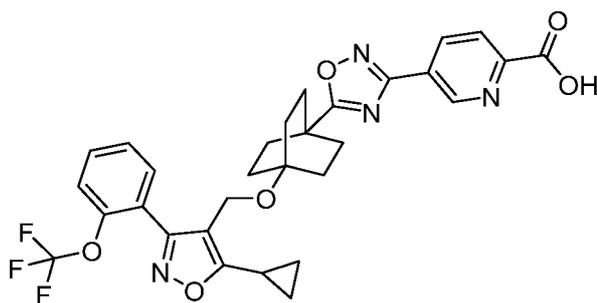
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 4D, начиная с промежуточного соединения 4B, и заменяя при необходимости промежуточное соединение 11A: (0,59 г, 1,3 ммоль, выход 94%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, дихлорметан- d_2) δ 9.43 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 9.32 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 8.90 (t, $J=2.1$ Гц, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.68-2.58 (m, 6H), 2.30-2.19 (m, 6H). MS (ESI) 330 (M+H).

Стадия С. Пример 11

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 4 (стадия Е), путем реакции промежуточного соединения 11В и (5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)метанола (49 мг, 0,083 ммоль, выход 73%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9.33-9.27 (m, 1H), 9.26-9.18 (m, 1H), 8.73-8.63 (m, 1H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.60-7.51 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 6H), 1.62-1.51 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 2900. MS (ESI) 581 (M+H).

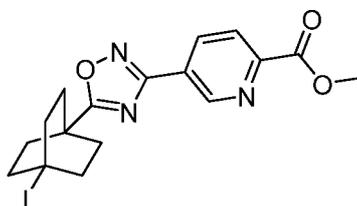
Пример 12

5-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиколиновая кислота



(12)

Стадия А. Промежуточное соединение 12А. Получение метил 5-(5-(4-йодбицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиколината



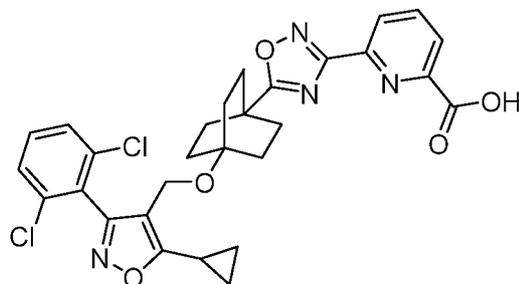
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 4D, начиная с промежуточного соединения 4B и заменяя при необходимости метил (Z)-5-(N'-гидроксикарбамимидоил)пиколинат (Quattropani, A. et al. WO 2010/100142): (0,43 г, 0,98 ммоль, выход 69%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, дихлорметан- d_2) δ 9.37 (d, $J=1.4$ Гц, 1H), 8.54-8.46 (m, 1H), 8.28-8.20 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.69-2.60 (m, 6H), 2.29-2.20 (m, 6H). MS (ESI) 330 (M+H).

Стадия В. Пример 12

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 4 (стадия Е), путем взаимодействия промежуточного соединения 12А и (5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)-изоксазол-4-ил)метанола: (15 мг, 0,024 ммоль, выход 21%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9.16 (br s, 1H), 8.42 (br d, $J=7.6$ Гц, 1H), 8.20-8.08 (m, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.59-7.50 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.29-2.23 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 6H), 1.69-1.59 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.06 (br d, $J=2.7$ Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 1200. MS (ESI) 597 (M+H).

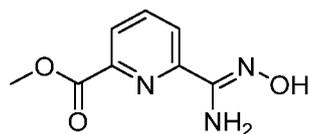
Пример 13

6-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]-октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиколиновая кислота



(13)

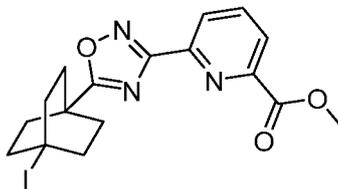
Стадия А. Промежуточное соединение 13А. Получение метил (Z)-6-(N'-гидроксикарбамимидоил)пиколината



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 4С, используя метил 6-циано-пиколинат в качестве исходного вещества: (1,1 г, 5,5 ммоль, выход 89%, белое

твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10.16-10.09 (m, 1H), 8.12-8.06 (m, 2H), 8.05-7.97 (m, 1H), 5.93-5.78 (m, 2H), 3.92 (s, 3H). MS (ESI) 196 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 13В. Получение метил 6-(5-(4-йодбицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиколината



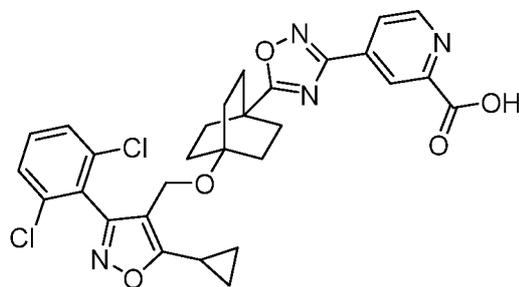
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 4D, начиная с промежуточного соединения 4В, и заменяя при необходимости промежуточное соединение 13А: (0,23 г, 0,52 ммоль, выход 54%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, дихлорметан- d_2) δ 8.32-8.23 (m, 2H), 8.07-8.01 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.70-2.60 (m, 6H), 2.32-2.24 (m, 6H). MS (ESI) 330 (M+H).

Стадия С. Пример 13

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 4 (стадия Е) путем взаимодействия промежуточного соединения 13В и (5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метанола (17 мг, 0,029 ммоль, выход 32%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.16-7.99 (m, 3H), 7.66-7.55 (m, 3H), 4.24-4.14 (m, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.03 (br s, 6H), 1.52 (br s, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 270. MS (ESI) 582 (M+H).

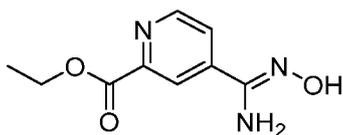
Пример 14

4-(5-(4-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиколиновая кислота



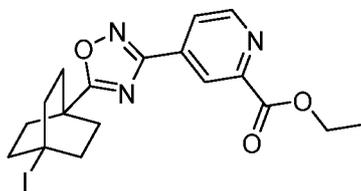
(14)

Стадия А. Промежуточное соединение 14А. Получение этил (Z)-4-(N'-гидроксикарбамимидоил)пиколината



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 4C с использованием этил 4-цианопиколината в качестве исходного материала: (0,30 г, 1,4 ммоль, выход 100 %, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.23-10.16 (m, 1H), 8.77-8.69 (m, 1H), 8.39-8.30 (m, 1H), 7.92-7.81 (m, 1H), 6.21-6.09 (m, 2H), 4.52-4.26 (m, 2H), 1.35 (t, $J=7.2$ Гц, 3H). MS (ESI) 210 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 14В. Получение этил 4-(5-(4-йодбicyclo[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиколината



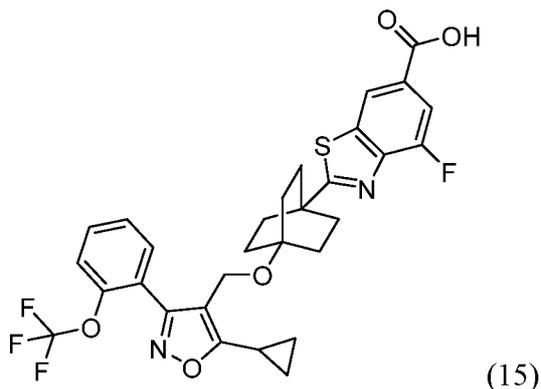
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 4D, начиная с промежуточного соединения 4В и заменяя при необходимости промежуточное соединение 14А: (0,34 г, 0,75 ммоль, выход 78%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, дихлорметан- d_2) δ 8.92-8.86 (m, 1H), 8.72-8.67 (m, 1H), 8.15-8.08 (m, 1H), 4.50 (d, $J=7.2$ Гц, 2H), 2.71-2.55 (m, 6H), 2.29-2.20 (m, 6H), 1.48 (t, $J=7.2$ Гц, 3H). MS (ESI) 454 (M+H).

Стадия С. Пример 14

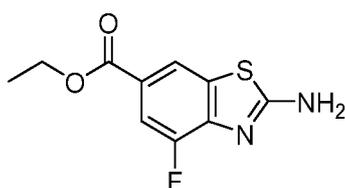
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 4 (стадия Е) путем реакции промежуточного соединения 14В и (5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метанола: (6,8 мг, 0,012 ммоль, выход 13%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.91-8.80 (m, 1H), 8.50-8.41 (m, 1H), 8.08-7.98 (m, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.61-7.51 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.35-2.26 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 6H), 1.56-1.47 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 130. MS (ESI) 582 (M+H)..

Пример 15

2-(4-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бicyclo[2.2.2]октан-1-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота

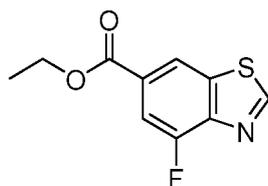


Стадия А. Промежуточное соединение 15А. Получение этил 2-амино-4-фторбензо[d]-тиазол-6-карбоксилата



В грушевидную колбу объемом 200 мл вносили этил-4-амино-3-фторбензоат (3,7 г, 20 ммоль), тиоцианат натрия (6,5 г, 80 ммоль) и ледяную АсОН (25 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C. К этой смеси добавляли бром (1 мл), растворенный в ледяной АсОН (5 мл), в течение 5 минут. Смесь перемешивали при 30°C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали, твердые вещества удаляли вакуумной фильтрацией и осадок на фильтре промывали DCM (2×10 мл). Фильтрат концентрировали, остаток разбавляли водой (50 мл) и добавляли конц. NH₄ОН до pH ~ 9 (приблизительно 5 мл). Суспензию перемешивали в течение 2 ч и твердый продукт собирали вакуумной фильтрацией, и осадок на фильтре промывали водой (3×10 мл). Продукт сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (3,0 г, 12 ммоль, выход 62%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.35-8.00 (m, 2H), 7.57 (dd, J=11.4, 1.5 Гц, 1H), 4.30 (q, J=7.1 Гц, 2H), 1.32 (t, J=7.0 Гц, 3H). MS (ESI) 241 (M+H).

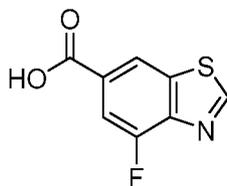
Стадия В. Промежуточное соединение 15В. Получение этил 4-фторбензо[d]-тиазол-6-карбоксилата



В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли промежуточное соединение 15А (1,5 г, 6,2 ммоль), THF (20 мл), а затем изоамилнитрит (2,5 мл, 19 ммоль).

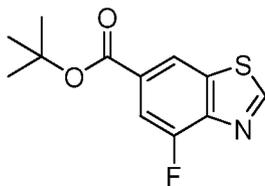
Суспензию перемешивали при кипячении с обратным холодильником в атмосфере N_2 в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Растворитель концентрировали и неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на колонке (40 г картридж с силикагелем; А = Hex, В = EtOAc; градиент 20 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 4,6 ммоль, выход 74%) в виде бледно-желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.17 (d, $J=0.7$ Гц, 1H), 8.52 (d, $J=1.1$ Гц, 1H), 7.91 (dd, $J=10.6, 1.3$ Гц, 1H), 4.46 (d, $J=7.0$ Гц, 2H), 1.46 (t, $J=7.2$ Гц, 4H). MS (ESI) 226 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 15С. Получение 4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновой кислоты



В круглодонную колбу объемом 250 мл вносили промежуточное соединение 15В (1,0 г, 4,6 ммоль), THF (23 мл), а затем 1М NaOH (водн.) (23 мл, 23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч и разбавляли 5% лимонной кислотой (водн.) (100 мл). Суспензию экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (0,90 г, 4,6 ммоль, выход 99%) в виде бледно-желтого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 13.62-12.50 (br s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.68 (d, $J=1.4$ Гц, 1H), 7.82 (dd, $J=11.3, 1.4$ Гц, 1H). MS (ESI) 198 (M+H).

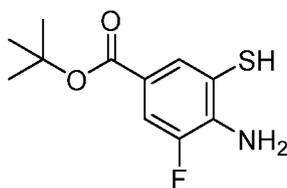
Стадия D. Промежуточное соединение 15D. Получение *трет*-бутил 4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксилата



В круглодонную колбу объемом 250 мл вносили промежуточное соединение 15С (0,90 г, 4,6 ммоль) и *трет*-бутанол (11 мл). К реакционной смеси добавляли *трет*-бутил (Z)-N,N'-диизопропилкарбамимидат (9,2 г, 46 ммоль) (Mathias, L.J. *Synthesis* 1979,

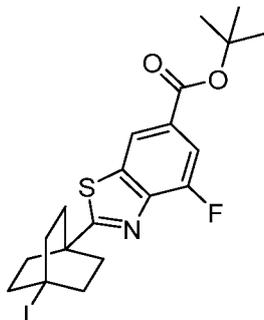
1979, 561-576.), растворенный в THF (11 мл). После перемешивания в течение 18 ч реакцию смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г картридж с силикагелем; А = Нех, В = EtOAc; градиент 20 мин; от 0% В до 50% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,75 г, 3,0 ммоль, выход 65%) в виде желто-коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.17-9.12 (m, 1H), 8.47-8.41 (m, 1H), 7.89-7.81 (m, 1H), 1.66 (s, 11H). MS (ESI) 254 (M+H).

Стадия Е. Промежуточное соединение 15Е. Получение *трет*-бутил-4-амино-3-фтор-5-меркаптобензоата



В грушевидную колбу объемом 100 мл вносили промежуточное соединение 15D (0,75 г, 3,0 ммоль), 95% EtOH (водн.) (10 мл) и гидразингидрат (6,4 мл, 100 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч, растворитель концентрировали и неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем; А = Нех, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,38 г, 1,5 ммоль, выход 52%) в виде бледно-желтого масла. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7.88-7.83 (m, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 4.67-4.53 (m, 2H), 3.14-2.95 (m, 1H), 1.59 (s, 9H). MS (ESI) 244 (M+H).

Стадия F. Промежуточное соединение 15F. Получение *трет*-бутил 4-фтор-2-(4-йодбицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензо[d]тиазол-6-карбоксилата



В грушевидную колбу объемом 100 мл вносили промежуточное соединение 15Е (0,35 г, 1,3 ммоль), промежуточное соединение 4В (0,46 г, 1,5 ммоль), пиридин (0,30

мл, 3,8 ммоль) и DCE (8 мл). К этой смеси добавляли ТЗР (1,9 мл, 3,1 ммоль) (50% масса\объем раствор в EtOAc) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере N₂ в течение 5 ч. Растворитель концентрировали и неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на колонке (40 г картридж силикагеля; А = Hex, В = EtOAc; градиент 20 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,17 г, 0,35 ммоль, выход 28%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, дихлорметан-d₂) δ 8.35 (d, J=1.4 Гц, 1H), 7.84-7.72 (m, 1H), 2.70-2.62 (m, 6H), 2.30-2.21 (m, 6H), 1.64 (s, 9H). MS (ESI) 488 (M+H).

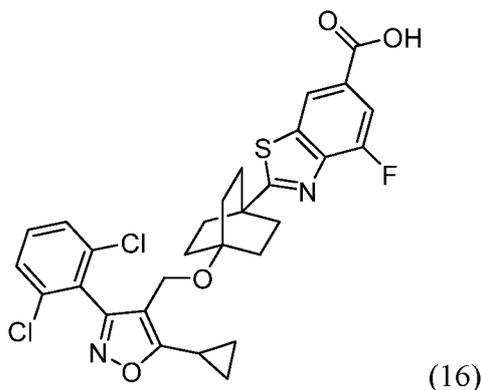
Стадия G. Пример 15

Стадия 1. Во флакон объемом 7,5 мл, снабженный крышкой для сброса давления, вносили промежуточное соединение 15F (0,030 г, 0,062 ммоль), (5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)метанол (0,055 г, 0,19 ммоль), трифторметансульфонат серебра (0,13 г, 0,49 ммоль) и 2,6-ди-*трет*-бутилпиридин (0,28 мл, 1,2 ммоль). Сосуд продували N₂, закрывали крышкой и перемешивали при 80°C. Через 18 ч реакционную смесь охлаждали, разбавляли DCM/MeOH, фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток фильтровали через слой SiO₂, элюируя сначала гексанами, затем EtOAc для сбора неочищенного продукта. Фильтрат концентрировали и неочищенный остаток использовали на следующей стадии.

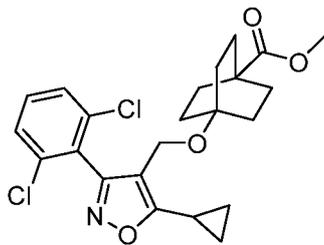
Стадия 2. Продукт, полученный выше на стадии 1, растворяли в KOH (5 мл) (2 M в MeOH) и THF (5 мл) и перемешивали. Через 2 ч реакционную смесь разбавляли 5% лимонной кислотой (водн.) (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 30-70% В в течение 20 минут, затем удерживание в течение 4 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (1,4 мг, 2,3 мкмоль, выход 4%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.44-8.31 (m, 1H), 7.77-7.61 (m, 3H), 7.57 (br t, J=6.7 Гц, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.31-2.27 (m, 1H), 2.07 (br s, 6H), 1.68 (br d, J=7.3 Гц, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 210. MS (ESI) 603 (M+H).

Пример 16

2-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]-октан-1-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота

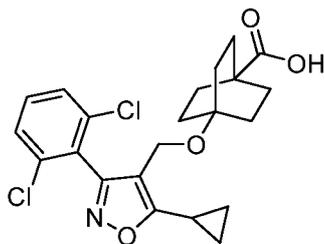


Стадия А. Промежуточное соединение 16А. Получение метил 4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



В круглодонную колбу объемом 25 мл вносили промежуточное соединение 4А (280 мг, 0,97 ммоль), (5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метанол, а затем 2,6-ди-*трет*-бутилпиридин (2,6 мл, 12 ммоль) и трифторметансульфонат серебра (2,0 мг, 7,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли смесью DCM/MeOH (20 мл; 1:1). Полученную суспензию фильтровали, осадок на фильтре промывали DCM (10 мл) и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г картридж с силикагелем; А = Нех, В = EtOAc; градиент 20 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 0,56 ммоль, выход 58%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7.46-7.39 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 6H), 1.55-1.42 (m, 6H), 1.30-1.22 (m, 2H), 1.15-1.07 (m, 2H). MS (ESI) 451 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 16В. Получение 4-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



В грушевидную колбу объемом 100 мл вносили промежуточное соединение 16А (150 мг, 0,22 ммоль), 1М NaOH (водн.) (2,2 мл, 2,2 ммоль) и THF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 18 ч, после чего реакционную смесь охлаждали, разбавляли 5% лимонной кислотой (водн.) (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 0,19 ммоль, выход 87%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7.57-7.46 (m, 3H), 4.86 (s, 2H), 2.28-2.19 (m, 1H), 1.87-1.79 (m, 6H), 1.51-1.43 (m, 6H), 1.20-1.14 (m, 4H). MS (ESI) 437 (M+H).

Стадия С. Пример 16

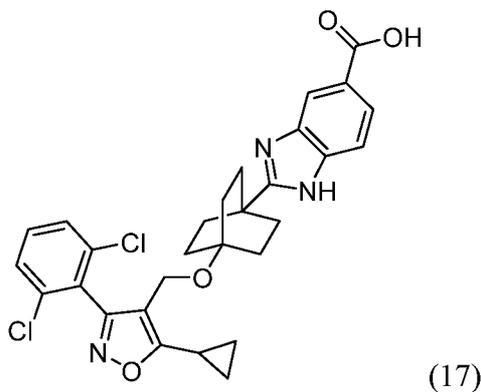
Стадия 1: В грушевидную колбу объемом 100 мл вносили промежуточное соединение 16В (110 мг, 0,19 ммоль), промежуточное соединение 15Е (100 мг, 0,42 ммоль), пиридин (0,046 мл, 0,57 ммоль) и DCE (2 мл). К этой смеси добавляли ТЗР (0,28 мл, 0,47 ммоль) (50% масса/объем раствор в EtOAc) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере N₂. Через 18 ч реакционную смесь охлаждали, растворитель концентрировали и неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; А = DCM, В = EtOAc; градиент 20 мин; от 0% В до 10% В; скорость потока = 12 мл/мин). Чистые фракции объединяли и концентрировали. Остаток использовали на следующей стадии без определения характеристик.

Продукт, полученный выше на стадии 1, растворяли в КОН (5 мл) (2М в MeOH) и THF (5 мл), и перемешивали. Через 1,5 ч реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и MeOH азеотропно удаляли путем ротационного выпаривания. Полученный водный слой подкисляли 5% лимонной кислотой (водн.) и водную фазу экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 24-64% В в течение 22 минут,

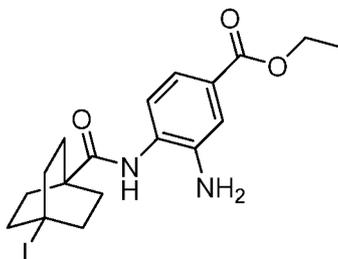
затем удерживание в течение 4 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (37 мг, 0,062 ммоль, выход 33%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.55-8.50 (m, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 6H), 1.57-1.49 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.12-1.06 (m, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 36. MS (ESI) 588 (M+H).

Пример 17

2-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбоновая кислота



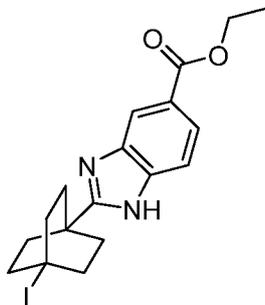
Стадия А. Промежуточное соединение 17А. Получение этил 3-амино-4-(4-йодбицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамидо)бензоата



В сцинтилляционный флакон объемом 20 мл вносили промежуточное соединение 4В (0,30 г, 1,1 ммоль), этил 3,4-диаминобензоат (0,29 г, 1,6 ммоль), DMAP (0,26 г, 2,1 ммоль) с последующим добавлением DMF (5 мл). К этой смеси добавляли EDC (0,41 г, 2,1 ммоль), флакон закрывали и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г картридж с силикагелем; А = Hex , В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения

(0,17 г, 0,38 ммоль, выход 36%) в виде бледно-желтого масла. ^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 7.73-7.68 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 6.87-6.77 (m, 1H), 4.37-4.25 (m, 2H), 2.60-2.51 (m, 6H), 2.13-2.05 (m, 6H), 1.42-1.32 (m, 3H). MS (ESI) 443 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 17В. Получение этил 2-(4-йодбицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата



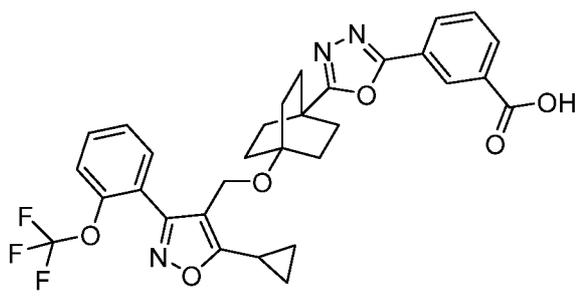
В круглодонную колбу объемом 100 мл вносили промежуточное соединение 17А (0,17 г, 0,38 ммоль) и ледяную AcOH (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при 115°C в атмосфере N_2 . Через 18 ч реакционную смесь охлаждали, растворитель концентрировали и неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г картридж с силикагелем; А = Hex , В = EtOAc ; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,16 г, 0,38 ммоль, выход 98%) в виде желто-коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8.34-8.11 (m, 1H), 7.94-7.87 (m, 1H), 7.66-7.43 (m, 1H), 4.42-4.36 (m, 2H), 2.68-2.58 (m, 6H), 2.19 (br d, $J=8.1$ Гц, 6H), 1.41 (t, $J=7.2$ Гц, 3H). MS (ESI) 425 (M+H).

Стадия С. Пример 17

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 4 (стадия Е), путем реакции промежуточного соединения 17В и (5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метанола: (24 мг, 0,043 ммоль, выход 37%). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.17-7.95 (m, 1H), 7.82-7.71 (m, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.55-7.41 (m, 1H), 4.23-4.16 (m, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 6H), 1.54-1.44 (m, 6H), 1.18-1.13 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 2700. MS (ESI) 553 (M+H).

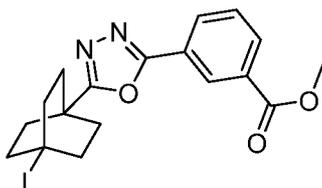
Пример 18

3-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензойная кислота



(18)

Стадия А. Промежуточное соединение 18А. Получение метил-3-(5-(4-йодбисцикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензоата



К смеси промежуточного соединения 4В (0,24 г, 0,84 ммоль), метил 3-(гидразинкарбонил)бензоата (0,16 г, 0,84 ммоль) (Bradner, J.E. et al. WO 2014/071247) и DIEA (0,44 мл, 2,5 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли TBTU (0,30 г, 0,92 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч последовательно добавляли DIEA (0,29 мл, 1,7 ммоль), а затем п-толуолсульфонилхлорид (0,48 г, 2,5 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в атмосфере N₂. Через 18 ч смесь разбавляли 1М K₂HPO₄ (водн.) (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г картридж с силикагелем; А = Нех, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,063 г, 0,14 ммоль, выход 17%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (500 МГц, дихлорметан-d₂) δ 8.69-8.60 (m, 1H), 8.31-8.19 (m, 2H), 7.69-7.60 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.70-2.61 (m, 6H), 2.24 (br d, J=8.3 Гц, 6H). MS (ESI) 439 (M+H).

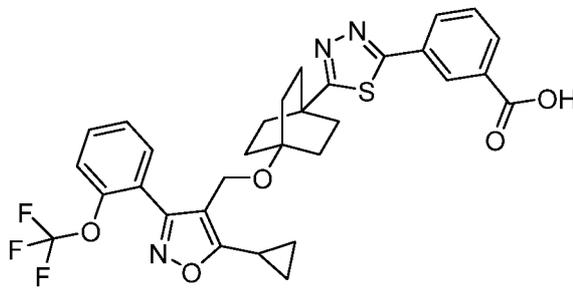
Стадия В. Пример 18

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 4 (стадия Е), путем реакции промежуточного соединения 18А и (5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)-изоксазол-4-ил)метанола: (19 мг, 0,033 ммоль, выход 47%). ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.48-8.42 (m, 1H), 8.19-8.11 (m, 2H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 6H), 1.69-1.59 (m, 6H), 1.17-1.11 (m,

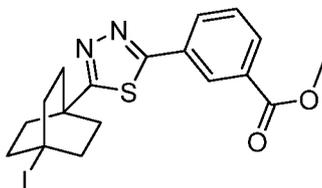
2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 1100. MS (ESI) 596 (M+H).

Пример 19

3-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензойная кислота



Стадия А. Промежуточное соединение 19А. Получение метил 3-(5-(4-йодбицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензоата



Стадия 1. К смеси промежуточного соединения 4В (0,24 г, 0,84 ммоль), метил 3-(гидразинкарбонил)бензоата (0,16 г, 0,84 ммоль) (Bradner, J.E. et al. WO 2014/071247), ТЕА (0,18 мл, 1,3 ммоль) и НОВТ (0,039 г, 0,25 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли EDC (0,24 г, 1,3 ммоль) и полученную смесь перемешивали. Через 2 ч реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток сушили *in vacuo* и использовали на следующей стадии без определения характеристик.

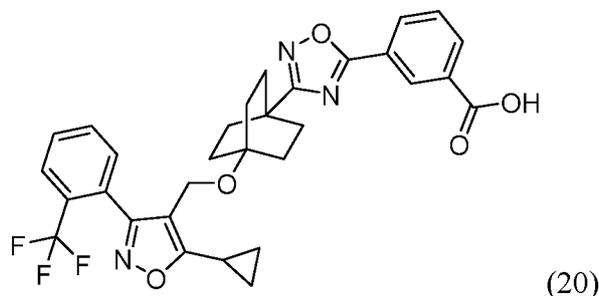
Стадия 2. Продукт, полученный на стадии 1, растворяли в THF (5 мл), добавляли пентасульфид фосфора (0,48 г, 2,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C. Через 18 ч реакционную смесь охлаждали, фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г картридж с силикагелем; А = Нех, В = EtOAc; градиент 20 мин; от 0% В до 60% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 0,13 ммоль, выход 16%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, дихлорметан-d₂) δ 8.41 (t, J=1.5 Гц, 1H), 8.05 (td, J=7.9, 1.4 Гц, 2H), 7.48 (t, J=7.8 Гц, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.58-2.50 (m, 6H), 2.17-2.05 (m, 6H). MS (ESI) 455 (M+H).

Стадия В. Пример 19

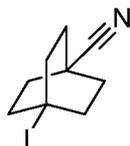
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 4 (стадия Е), путем реакции промежуточного соединения 19А и (5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метанола: (4,1 мг, 0,0067 ммоль, выход 10%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.40 (br s, 1H), 8.08 (br t, $J=9.0$ Гц, 2H), 7.71-7.60 (m, 3H), 7.56 (br t, $J=7.0$ Гц, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 6H), 1.71-1.59 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 1700. MS (ESI) 612 (M+H).

Пример 20

3-(3-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензойная кислота



Стадия А. Промежуточное соединение 20А. Получение 4-йодбицикло[2.2.2]-октан-1-карбонитрила



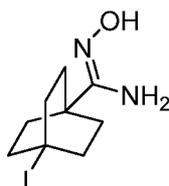
Стадия 1. В круглодонную колбу объемом 250 мл вносили промежуточное соединение 4В (0,56 г, 2,0 ммоль), THF (20 мл) и TEA (0,42 мл, 3,0 ммоль). Смесь охлаждали до -30°C , затем по каплям добавляли этилхлорформиат (0,23 мл, 2,4 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при -30°C . Реакционную смесь фильтровали, колбу и осадок на фильтре промывали дополнительным количеством ледяного THF (15 мл), и реакционную смесь охлаждали до -20°C .

Стадия 2. Полученную выше смесь охлаждали до -20°C и газообразный аммиак пропускали через смесь в течение 10 мин. После перемешивания при этой температуре в течение 40 мин растворитель концентрировали и остаток использовали на следующей стадии без очистки или определения характеристик.

Стадия 3. Остаток, полученный выше, растворяли в THF (12 мл), добавляли пиридин (0,53 мл, 6,6 ммоль) и смесь охлаждали до 0°C . К этой смеси добавляли

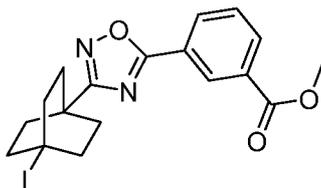
трифторуксусный ангидрид (0,57 мл, 4,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. К этой смеси добавляли MeOH (5 мл) и 1M K₂HPO₄ (водн.) (5 мл), и перемешивали в течение 30 мин. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Органическую фазу объединяли, промывали 1M HCl (водн.), рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г картридж с силикагелем; A = Hex, B = EtOAc; градиент 20 мин; от 0% B до 50% B; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,37 г, 1,4 ммоль, выход 71%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 2.56-2.46 (m, 6H), 2.14-2.04 (m, 6H).

Стадия В. Получение (Z)-N'-гидрокси-4-йодбицикло[2.2.2]октан-1-карбоксимидамида



В грушевидную колбу объемом 100 мл добавляли промежуточное соединение 20A (0,37 г, 1,4 ммоль), гидрохлорид гидроксиламина (0,49 г, 7,1 ммоль), MeOH (14 мл) и TEA (0,99 мл, 7,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Органическую фазу объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,40 г, 1,4 ммоль, выход 96%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7.26-7.14 (br s, 1H), 4.55-4.33 (br s, 2H), 2.51 (br d, J=8.3 Гц, 6H), 1.93-1.85 (m, 6H).

Стадия С. Промежуточное соединение 20С. Получение метил 3-(3-(4-йодбицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензоата



Стадия 1. В грушевидную колбу объемом 100 мл вносили 3-(метоксикарбонил)-бензойную кислоту (0,14 г, 0,75 ммоль) и DCM (4 мл). К этой смеси добавляли CDI

(0,13 г, 0,82 ммоль) одной порцией, после чего наблюдалось выделение газа. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, добавляли промежуточное соединение 20В (0,20 г, 0,68 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере N₂.

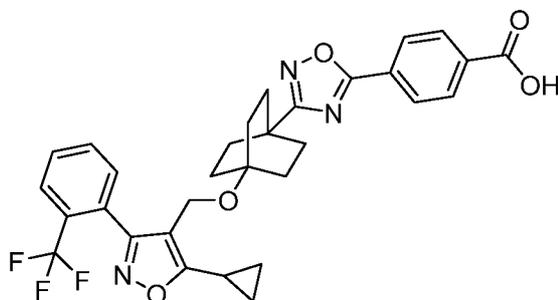
Стадия 2. Растворитель концентрировали и остаток растворяли в толуоле (5 мл) и перемешивали при кипячении с обратным холодильником. Через 2 ч реакционную смесь охлаждали, растворитель концентрировали и неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г картридж с силикагелем; А = Нех, В = EtOAc; градиент 20 мин; от 0% В до 50% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,25 г, 0,57 ммоль, выход 84%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8.80-8.75 (m, 1H), 8.33-8.24 (m, 2H), 7.67-7.60 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.67-2.58 (m, 6H), 2.23-2.13 (m, 6H). MS (ESI) 439 (M+H).

Стадия D. Пример 20

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 4 (стадия E) путем реакции промежуточного соединения 20С и (5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)-изоксазол-4-ил)метанола (27 мг, 0,047, выход 41%). ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.59-8.54 (m, 1H), 8.29-8.25 (m, 1H), 8.24-8.20 (m, 1H), 7.93-7.88 (m, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.79-7.72 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.04-1.91 (m, 6H), 1.64-1.51 (m, 6H), 1.15 (br d, J=2.3 Гц, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 510. MS (ESI) 580 (M+H).

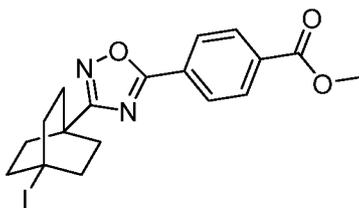
Пример 21

4-(3-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензойная кислота



(21)

Стадия А. Промежуточное соединение 21А. Получение метил 4-(3-(4-йодбицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензоата



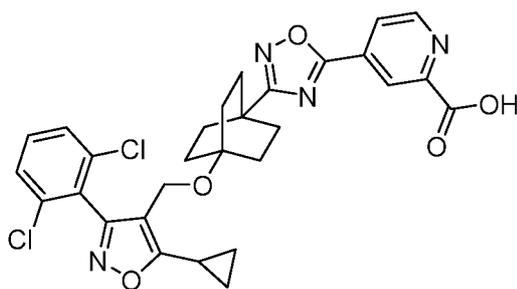
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 20С, путем реакции промежуточного соединения 20В и 4-(метоксикарбонил)бензойной кислоты: (240 мг, 0,55 ммоль, выход 81%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8.25-8.15 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 2.68-2.58 (m, 6H), 2.23-2.13 (m, 6H). MS (ESI) 439 (M+H).

Стадия В. Пример 21

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 4 (стадия Е), путем реакции промежуточного соединения 21А и (5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)-изоксазол-4-ил)метанола (41 мг, 0,070 ммоль, выход 60%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.13 (s, 4H), 7.93-7.88 (m, 1H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.30-2.24 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 6H), 1.62-1.53 (m, 6H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 880. MS (ESI) 580 (M+H).

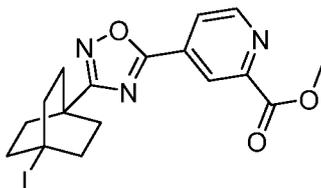
Пример 22

4-(3-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]-октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиколиновая кислота



(22)

Стадия А. Промежуточное соединение 22А. Получение метил 4-(3-(4-йодбицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиколината



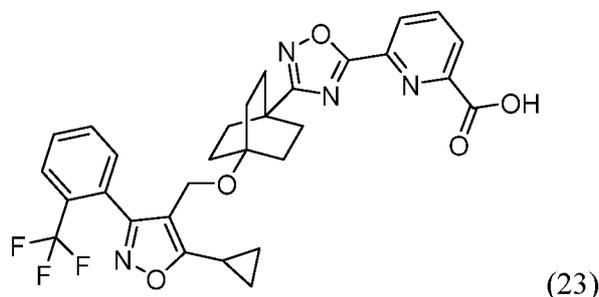
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 20С, путем реакции промежуточного соединения 20В и 2-(метоксикарбонил)изоникотиновой кислоты: (0,25 г, 0,57 ммоль, выход 76%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8.39-8.31 (m, 2H), 8.12-8.06 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.66-2.60 (m, 6H), 2.22-2.16 (m, 6H). MS (ESI) 440 (M+H).

Стадия В. Пример 22

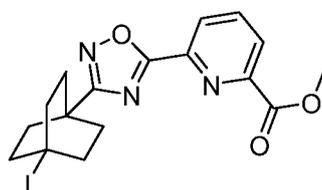
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 4 (стадия Е), путем реакции промежуточного соединения 22А и (5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метанола: (2,4 мг, 0,0041, выход 4%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.02-8.94 (m, 1H), 8.54-8.45 (m, 1H), 8.23-8.15 (m, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 6H), 1.56-1.44 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 210. MS (ESI) 582 (M+H).

Пример 23

6-(3-(4-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиколиновая кислота



Стадия А. Промежуточное соединение 23А. Получение метил 6-(3-(4-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиколината



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 20С, путем реакции промежуточного соединения 20В и 6-(метоксикарбонил)пиколиновой кислоты: (0,24 г, 0,55 ммоль, выход 73%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ

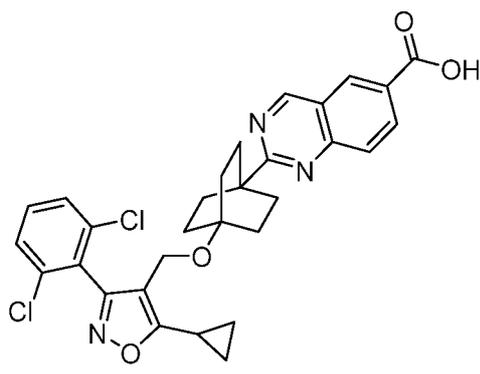
9.03-8.97 (m, 1H), 8.82-8.76 (m, 1H), 8.18-8.12 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.67-2.60 (m, 6H), 2.22-2.13 (m, 6H). MS (ESI) 440 (M+H).

Стадия В. Пример 23

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 4 (стадия Е), путем реакции промежуточного соединения 22А и (5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)-изоксазол-4-ил)метанола (12 мг, 0,020 ммоль, выход 17%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.37-8.31 (m, 1H), 8.29-8.19 (m, 2H), 7.94-7.90 (m, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 6H), 1.61-1.51 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.08 (br d, J=2.7 Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 2800. MS (ESI) 581 (M+H).

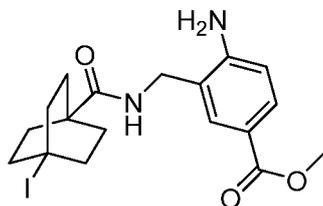
Пример 24

2-(4-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)хиназолин-6-карбоновая кислота



(24)

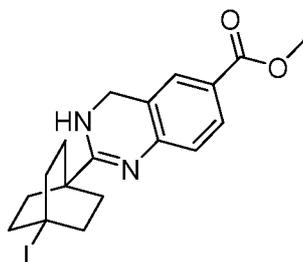
Стадия А. Промежуточное соединение 24А. Получение метил 4-амино-3-((4-йодбицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамидо)метил)бензоата



В круглодонную колбу объемом 50 мл вносили промежуточное соединение 4В (0,19 г, 0,69 ммоль), MeCN (7 мл) и НВТУ (0,31 г, 0,83 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин добавляли раствор дигидрохлорида метил-4-амино-3-(аминометил)бензоата (0,26 г, 0,69 ммоль) (Pascal, R. et al. *Eur. J. Org. Chem.* 2000, 22, 3755-3761) и DIEA (0,48 мл, 2,8 ммоль) в MeCN (3 мл), и реакционную смесь перемешивали в атмосфере N₂. Через 2 ч растворитель концентрировали и

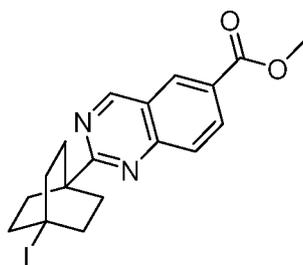
неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г картридж с силикагелем; А = Нех, В = EtOAc; градиент 20 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,29 г, 0,66 ммоль, выход 95%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.81-7.77 (m, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 6.63-6.56 (m, 1H), 5.85-5.73 (m, 1H), 4.94-4.84 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.53-2.45 (m, 6H), 1.95-1.86 (m, 6H). MS (ESI) 443 (M+H)

Стадия В. Промежуточное Соединение 24В. Получение метил 2-(4-йодбицикло-[2.2.2]октан-1-ил)-3,4-дигидрохиназолин-6-карбоксилата



В круглодонную колбу объемом 50 мл вносили промежуточное соединение 24А (0,29 г, 0,66 ммоль) и ледяную AcOH (7 мл). Смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником. Через 18 ч реакционную смесь охлаждали, концентрировали, остаток растворяли в MeOH (5 мл) и разбавляли 1М K_2HPO_4 (водн.) (50 мл). Полученную суспензию экстрагировали EtOAc (2×25 мл), органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,24 г, 0,57 ммоль, выход 86%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 7.79 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.96 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.57-2.52 (m, 6H), 1.99 (br s, 6H). MS (ESI) 425 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 24С. Получение метил 2-(4-йодбицикло-[2.2.2]октан-1-ил)хиназолин-6-карбоксилата



В круглодонную колбу объемом 25 мл вносили промежуточное соединение 24В (0,24 г, 0,57 ммоль), THF (6 мл) и DDQ (0,13 г, 0,57 ммоль). Реакционную смесь

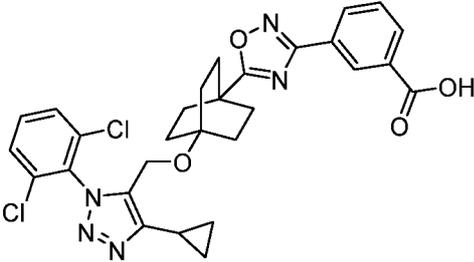
перемешивали в атмосфере N₂ в течение 25 минут, после чего реакционную смесь вносили порциями в 1М К₂НРО₄ (водн.) (75 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем; А = Нех, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 70% В; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,17 г, 0,40 ммоль, выход 71%) в виде бледно-желтого масла. ¹Н ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 9.44-9.42 (m, 1H), 8.69-8.63 (m, 1H), 8.51-8.43 (m, 1H), 8.05-7.98 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.72-2.64 (m, 6H), 2.34-2.24 (m, 6H). MS (ESI) 423 (M+H).

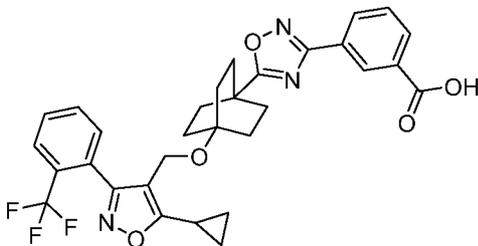
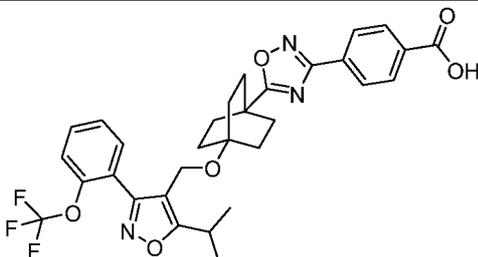
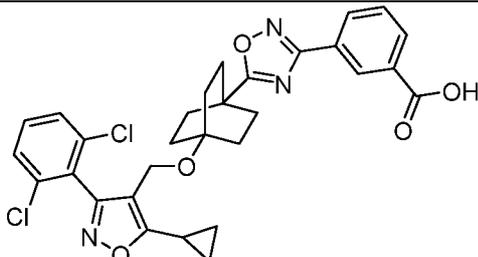
Стадия D. Пример 24

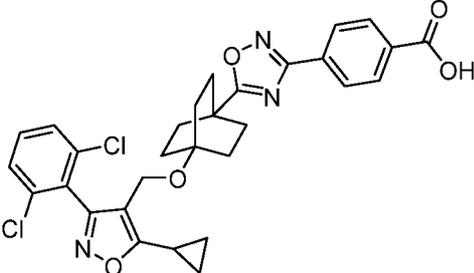
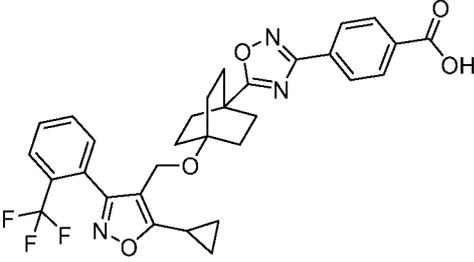
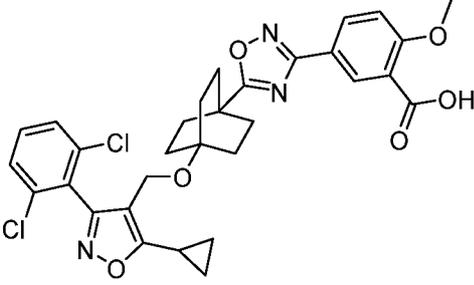
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 4 (стадия E), путем реакции промежуточного соединения 24С и (5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метанола: (41 мг, 0,072 ммоль, выход 60%). ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.64 (s, 1H), 8.71-8.65 (m, 1H), 8.44-8.34 (m, 1H), 7.96-7.91 (m, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.61-7.57 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 6H), 1.56-1.45 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 250. MS (ESI) 565 (M+H).

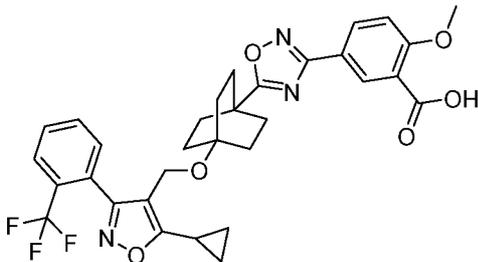
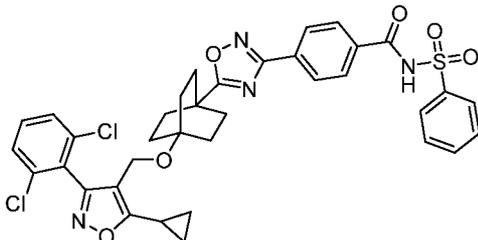
Соединения по следующим примерам в таблице 1 получали в соответствии со способами, описанными в настоящем документе, с использованием соответствующих исходных материалов, реагентов и условий.

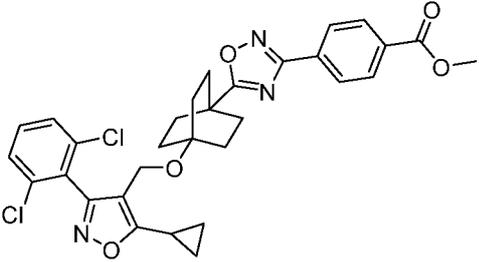
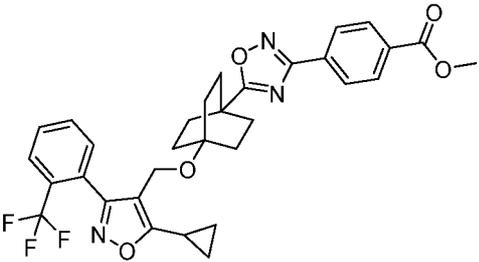
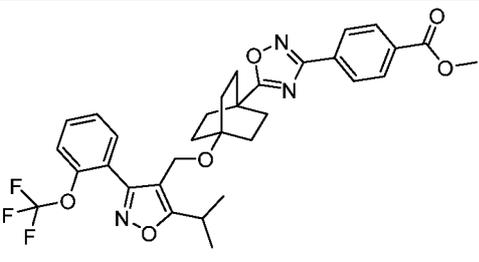
Таблица 1

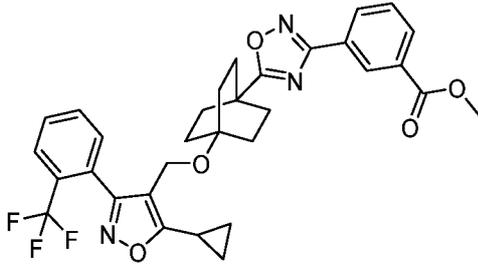
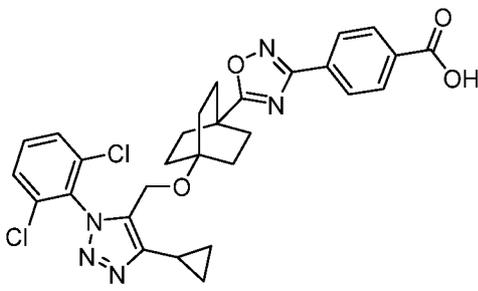
№ Пр.	Структура и название	¹ Н ЯМР, FXR EC ₅₀ & MS (ESI)	Метод
5	 <p>3-(5-(4-((4-циклопропил-1-(2,6-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная</p>	¹ Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.53-8.49 (m, 1H), 8.22-8.16 (m, 1H), 8.16-8.10 (m, 1H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.74-7.65 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.09-2.05 (m, 1H), 2.04-1.98 (m, 6H), 1.55-1.46 (m, 6H), 1.02 (s, 2H),	Пр. 4

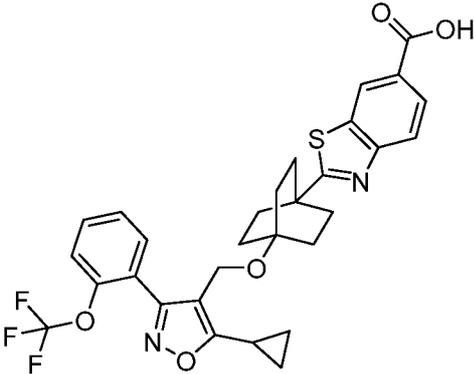
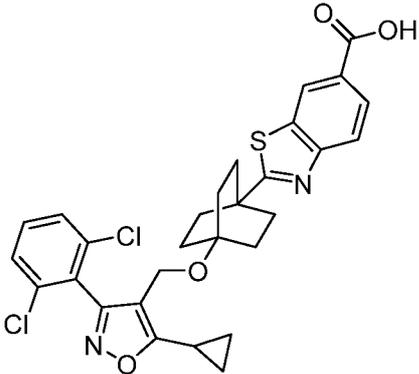
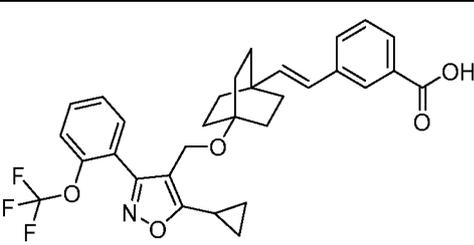
	кислота	0.97-0.92 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 71. MS (ESI) 581 (M+H).	
25	 <p>3-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.52-8.48 (m, 1H), 8.16-8.08 (m, 2H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.01 (br d, J=8.5 Гц, 6H), 1.56 (br d, J=7.9 Гц, 6H), 1.18-1.05 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 300. MS (ESI) 580 (M+H).	Пр. 1
26	 <p>4-(5-(4-((5-изопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.11-7.99 (m, 4H), 7.73-7.63 (m, 2H), 7.62-7.51 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.39-3.25 (m, 1H), 2.12-1.99 (m, 6H), 1.72-1.59 (m, 6H), 1.32 (br d, J=6.9 Гц, 6H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 980. MS (ESI) 598 (M+H).	Пр. 1
27	 <p>3-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.46-7.94 (m, 3H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 4.20-4.12 (m, 2H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.00 (br d,	Ex. 1

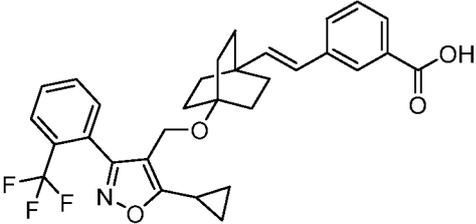
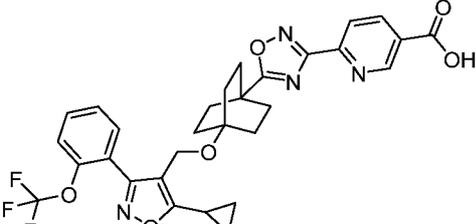
	<p>дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота</p>	<p>$J=7.0$ Гц, 6H), 1.55-1.40 (m, 6H), 1.06 (br s, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) = 26. MS (ESI) 581 (M+H).</p>	
28	 <p>4-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 8.18-8.09 (m, 4H), 7.59-7.48 (m, 3H), 4.30-4.25 (m, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 6H), 1.68-1.59 (m, 6H), 1.21-1.15 (m, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) = 40. MS (ESI) 581 (M+H).</p>	Ex. 1
29	 <p>4-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.40-8.04 (m, 3H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.06 (br s, 6H), 1.59 (br s, 6H). FXR EC₅₀ (нМ) = 330. MS (ESI) 580 (M+H).</p>	Ex. 1
30	 <p>5-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.23 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 8.08 (dd, $J=8.7, 2.0$ Гц, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.31 (d, $J=8.9$ Гц, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.04-</p>	Ex. 4

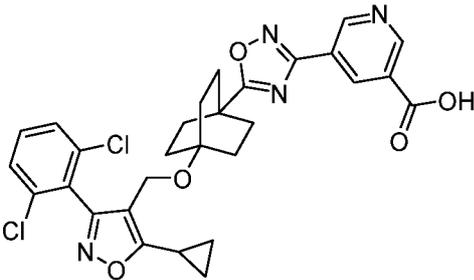
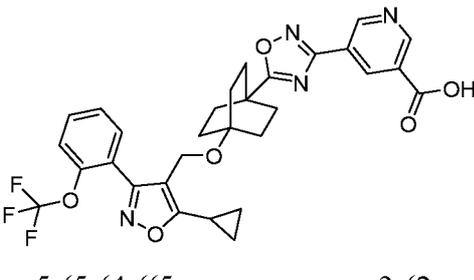
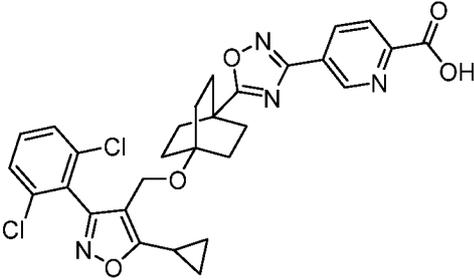
	ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метоксибензойная кислота	1.94 (m, 6H), 1.50 (br s, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 37. MS (ESI) 611 (M+H).	
31	 <p>5-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метоксибензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.24-8.19 (m, 1H), 8.10-8.04 (m, 1H), 7.95-7.88 (m, 1H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 6H), 1.60-1.50 (m, 6H), 1.13 (br d, J=8.2 Гц, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 370. MS (ESI) 610 (M+H).	Ex. 4
32	 <p>4-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-(фенилсульфонил)бензамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.04-8.00 (m, 2H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 3H), 4.21-4.13 (m, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 6H), 1.53-1.43 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.09-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 300. MS (ESI) 720	Ex. 3

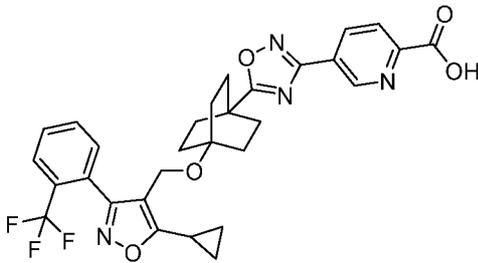
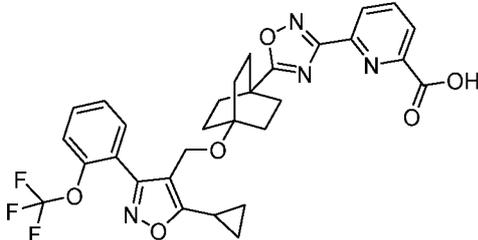
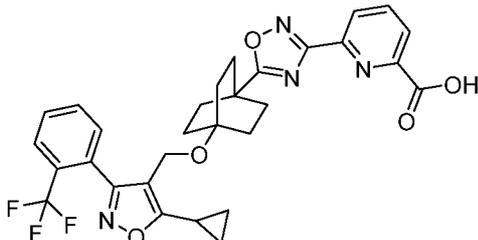
		(M+H).	
33	 <p>метил 4-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензоат</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.17-8.06 (m, 4H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 4.20-4.13 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.98 (br d, <i>J</i> =8.5 Гц, 6H), 1.56-1.41 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 170. MS (ESI) 595 (M+H).	Ex. 1
34	 <p>метил 4-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензоат</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.11 (s, 4H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.60-7.50 (m, 1H), 4.16-4.08 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 6H), 1.62-1.50 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 5100. MS (ESI) 594 (M+H).	Ex. 1
35	 <p>метил 4-(5-(4-((5-изопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.11 (s, 4H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.37-3.28 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 6H), 1.70-	Ex. 1

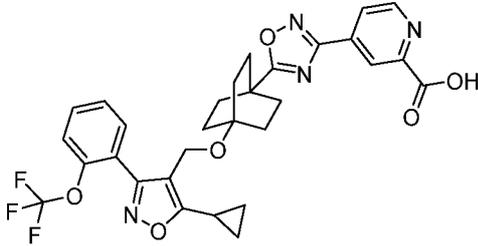
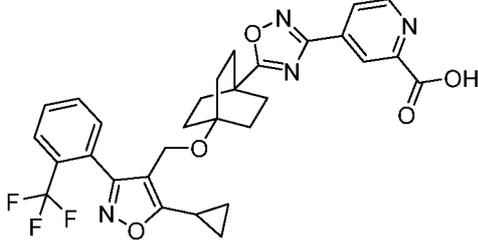
	ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензоат	1.60 (m, 6H), 1.31 (d, $J=7.0$ Гц, 6H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 2400. MS (ESI) 612 (M+H).	
36	 <p>метил 3-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензоат</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.54-8.48 (m, 1H), 8.26-8.21 (m, 1H), 8.18-8.12 (m, 1H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 6H), 1.63-1.51 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 3500. MS (ESI) 594 (M+H).	Ex. 1
37	 <p>4-(5-(4-((4-циклопропил-1-(2,6-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.76-7.92 (m, 4H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.74-7.66 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.97 (br s, 6H), 1.47 (br s, 6H), 1.01 (d, $J=6.1$ Гц, 2H), 0.93 (br d, $J=2.7$ Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 190. MS (ESI) 581 (M+H).	Ex. 4

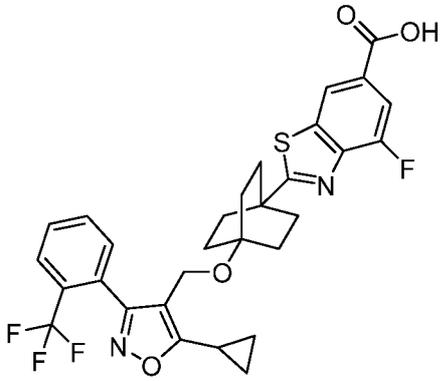
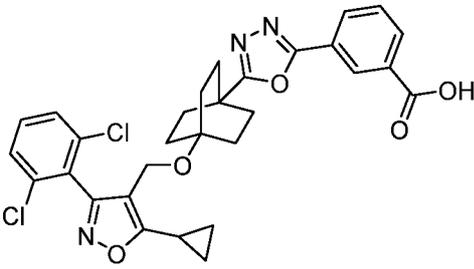
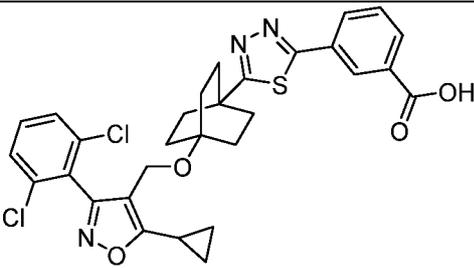
38	 <p>2-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.74-8.61 (m, 1H), 8.00 (br s, 2H), 7.72-7.61 (m, 2H), 7.57 (br s, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.06 (br s, 6H), 1.68 (br d, <i>J</i> =7.6 Гц, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 360. MS (ESI) 585 (M+H).	Ex. 6
39	 <p>2-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.66 (s, 1H), 7.99 (br d, <i>J</i> =11.3 Гц, 2H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.59 (br d, <i>J</i> =7.3 Гц, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 6H), 1.53 (br d, <i>J</i> =7.6 Гц, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 140. MS (ESI) 570 (M+H).	Ex. 6
40	 <p>(<i>E</i>)-3-(2-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.23-7.83 (m, 3H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.50-7.31 (m, 1H), 6.43-6.21 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 2.29-2.20 (m, 1H), 1.74-1.62 (m, 6H), 1.61-1.52	Ex. 7

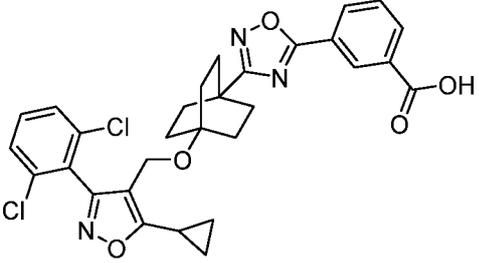
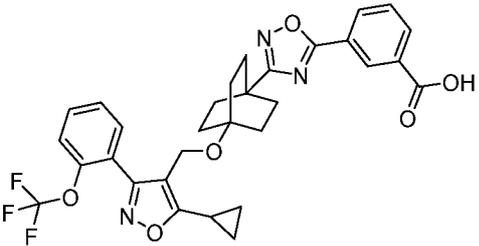
		(m, 6H), 1.15-1.10 (m, 2H), 1.09-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 100. MS (ESI) 554 (M+H).	
41	 <p>(<i>E</i>)-3-(2-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.57-8.23 (m, 2H), 7.98-7.89 (m, 2H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.47-7.28 (m, 1H), 6.39-6.16 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.71-1.54 (m, 6H), 1.52-1.41 (m, 6H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.09-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 470. MS (ESI) 538 (M+H).	Ex. 7
42	 <p>6-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотиновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.20-9.13 (m, 1H), 8.45-8.38 (m, 1H), 8.15-8.07 (m, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.27 (br d, <i>J</i> =4.9 Гц, 1H), 2.12-1.99 (m, 6H), 1.70-1.57 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.06 (br d, <i>J</i> =2.7 Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 1500. MS (ESI) 597 (M+H).	Ex. 4

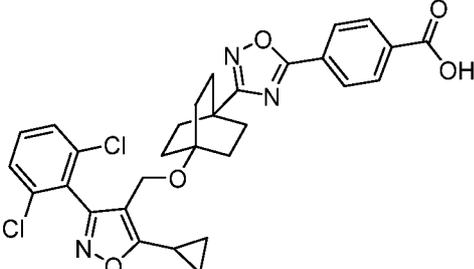
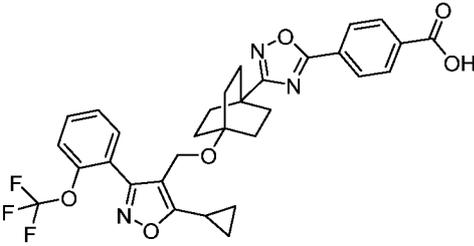
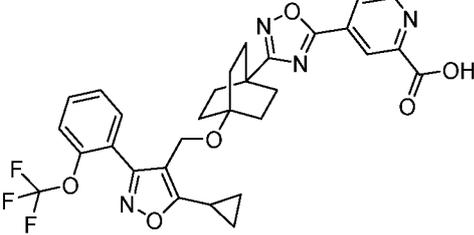
43	 <p>5-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотиновая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9.33-9.27 (m, 1H), 9.25-9.19 (m, 1H), 8.71-8.64 (m, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.61-7.54 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 6H), 1.55-1.47 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 230. MS (ESI) 582 (M+H).	Ex. 4
44	 <p>5-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотиновая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9.31 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.77-7.61 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.14-2.02 (m, 6H), 1.72-1.61 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 870. MS (ESI) 597 (M+H).	Ex. 4
45	 <p>5-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)никотиновая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9.19-9.10 (m, 1H), 8.45-8.36 (m, 1H), 8.17-8.07 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.33-2.27 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 6H), 1.51 (br d, $J=7.3$ Гц, 6H), 1.17-1.12	Ex. 4

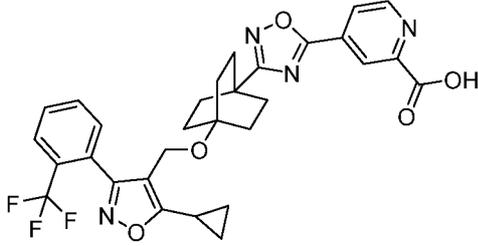
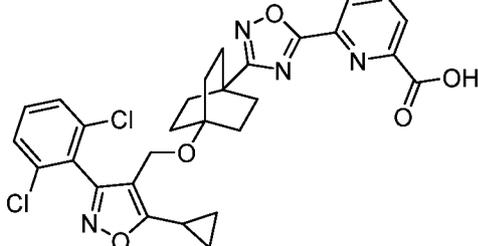
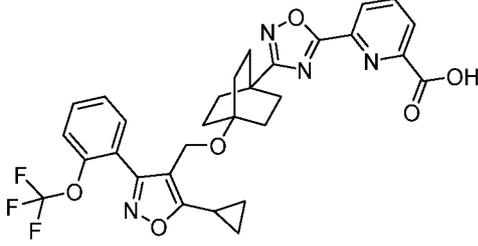
	ил)пиколиновая кислота	(m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 490. MS (ESI) 582 (M+H).	
46	 <p>5-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиколиновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.80-8.70 (m, 1H), 8.68-8.50 (m, 1H), 8.42-8.25 (m, 1H), 8.00-7.88 (m, 1H), 7.86-7.68 (m, 2H), 7.64-7.47 (m, 1H), 4.24-4.01 (m, 2H), 2.27 (br s, 1H), 2.02 (br s, 6H), 1.56 (br s, 6H), 1.21-1.00 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 2700. MS (ESI) 581 (M+H).	Ex. 4
47	 <p>6-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиколиновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.15-8.04 (m, 3H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.61-7.51 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 6H), 1.69-1.60 (m, 6H), 1.15 (br s, 2H), 1.08 (br d, J=3.1 Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 550. MS (ESI) 597 (M+H).	Ex. 4
48		¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.16-8.07 (m, 3H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.59-	Ex. 4

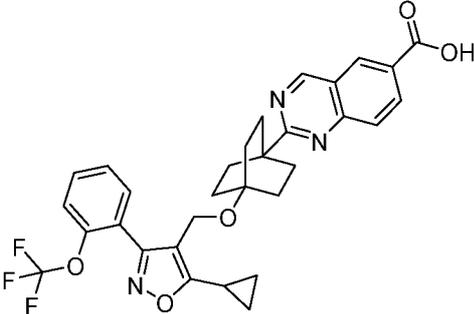
	6-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиколиновая кислота	7.53 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 6H), 1.61-1.49 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.07 (br d, $J=2.7$ Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 2100. MS (ESI) 581 (M+H).	
49	 <p>4-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиколиновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.83-8.74 (m, 1H), 8.48-8.38 (m, 1H), 7.98-7.90 (m, 1H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 6H), 1.71-1.60 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, $J=2.7$ Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 1200. MS (ESI) 597 (M+H).	Ex. 4
50	 <p>4-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиколиновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.94-8.75 (m, 1H), 8.50-8.41 (m, 1H), 8.03-7.95 (m, 1H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.87-7.80 (m, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.62-7.52 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.09-1.96 (m, 6H), 1.64-1.49 (m, 6H), 1.14 (br d, $J=7.9$ Гц,	Ex. 4

		2H), 1.08 (br d, $J=2.7$ Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 2100. MS (ESI) 581 (M+H).	
51	 <p>2-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.48 (s, 1H), 7.92 (br d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.57 (br d, $J=7.3$ Гц, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 6H), 1.63-1.53 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, $J=2.7$ Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 500. MS (ESI) 587 (M+H).	Ex. 15
52	 <p>3-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.47-8.40 (m, 1H), 8.17-8.08 (m, 2H), 7.63 (s, 3H), 7.61-7.55 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 6H), 1.55-1.44 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 170. MS (ESI) 581 (M+H).	Ex. 18
53	 <p>3-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.43-8.37 (m, 1H), 8.09-8.00 (m, 2H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.60 (br d, $J=8.5$ Гц, 2H),	Ex. 19

	3-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,3,4-гиадиазол-2-ил)бензойная кислота	4.20 (s, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.06-1.94 (m, 6H), 1.60-1.46 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.12-1.06 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 100. MS (ESI) 597 (M+H).	
54	 <p>3-(3-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.56 (s, 1H), 8.26 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 8.22 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 7.75 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 6H), 1.55-1.45 (m, 6H), 1.15 (br d, J=7.9 Гц, 2H), 1.09 (br d, J=3.1 Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 24. MS (ESI) 597 (M+H).	Ex. 20
55	 <p>3-(3-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.57 (s, 1H), 8.24 (br dd, J=20.0, 7.8 Гц, 2H), 7.78-7.63 (m, 3H), 7.58 (br t, J=7.2 Гц, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 5H), 1.71-1.59 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.09 (br d, J=2.7 Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 250. MS (ESI) 596 (M+H).	Ex. 20

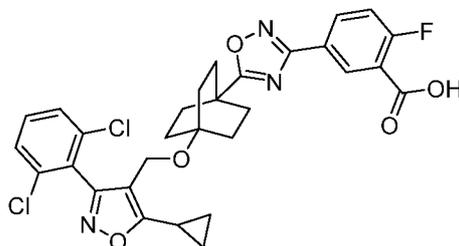
56	 <p>4-(3-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензойная кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.16 (q, $J=8.2$ Гц, 4H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.61-7.56 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 6H), 1.56-1.45 (m, 6H), 1.18-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, $J=3.1$ Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 75. MS (ESI) 581 (M+H).	Ex. 20
57	 <p>4-(3-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензойная кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.19-8.08 (m, 4H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 6H), 1.71-1.59 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 650. MS (ESI) 596 (M+H).	Ex. 20
58	 <p>4-(3-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиколиновая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.70-8.45 (m, 1H), 8.26-8.09 (m, 1H), 7.99-7.93 (m, 1H), 7.72-7.60 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 2H), 4.26-4.20 (m, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 6H), 1.74-1.56 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.11-1.05	Ex. 20

		(m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 4000. MS (ESI) 597 (M+H).	
59	 <p>4-(3-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиколиновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.01-8.94 (m, 1H), 8.52-8.47 (m, 1H), 8.23-8.17 (m, 1H), 7.99-7.95 (m, 1H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.80-7.73 (m, 1H), 7.62-7.54 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.97 (br s, 6H), 1.58 (br d, J=7.6 Гц, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, J=2.7 Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 3800. MS (ESI) 581 (M+H).	Ex. 20
60	 <p>6-(3-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиколиновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.40-8.17 (m, 3H), 7.69-7.50 (m, 3H), 4.22-4.12 (m, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.97-1.83 (m, 6H), 1.52-1.41 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 220. MS (ESI) 582 (M+H).	Ex. 20
61		¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.18 (br s, 2H), 8.12-8.06 (m, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.62-7.55	Ex. 20

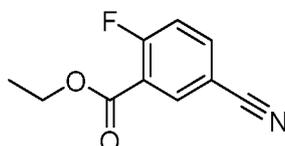
	6-(3-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиколиновая кислота	(m, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 6H), 1.64 (br d, $J=7.6$ Гц, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 840. MS (ESI) 597 (M+H).	
62	 <p>2-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)хиназолин-6-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.68 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.42-8.36 (m, 1H), 8.00-7.96 (m, 1H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 6H), 1.71-1.61 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 1300. MS (ESI) 580 (M+H).	Ex. 24

Пример 64

5-(5-(4-(5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]-октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-фторбензойная кислота

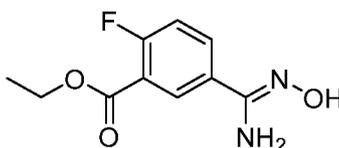


Стадия А. Промежуточное соединение 64А. Получение этил 5-циано-2-фторбензоата



К раствору 5-циано-2-фторбензойной кислоты (0,50 г, 3,0 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли тионилхлорид (0,51 мл, 7,0 ммоль). Смесь перемешивали при 65°C. Через 18 ч реакционную смесь охлаждали, растворитель концентрировали и неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г картридж с силикагелем, А = Нех, В = EtOAc; градиент 25 мин; поток от 0% В до 25% В, скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,50 г, 2,6 ммоль, выход 85%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8.29 (dd, $J = 6.6, 2.2$ Гц, 1H), 7.82 (ddd, $J = 8.6, 4.3, 2.2$ Гц, 1H), 7.36-7.21 (m, 1H), 4.44 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 1.42 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H). MS (ESI) 194 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 64В. Получение этил (*Z*)-2-фтор-5-(*N'*-гидроксикарбамимидоил)бензоата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 4С, используя промежуточное соединение 64А в качестве исходного вещества: (0,51 г, 2,3 ммоль, выход 88%, светло-желтое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.77 (s, 1H), 8.19 (dd, $J = 7.2, 2.5$ Гц, 1H), 7.92 (ddd, $J = 8.7, 4.5, 2.5$ Гц, 1H), 7.36 (dd, $J = 10.6, 8.7$ Гц, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.33 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H). MS (ESI) 227 (M+H).

Стадия С. Пример 64

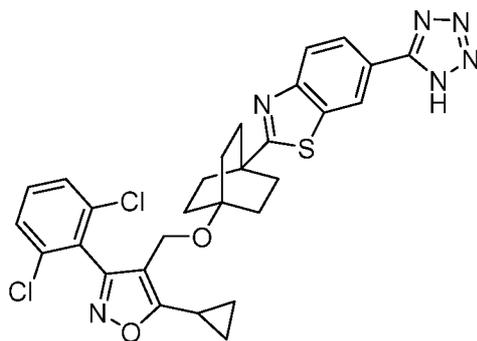
Стадия 1. К раствору промежуточного соединения 16В (33 мг, 0,076 ммоль), промежуточного соединения 64В (17 мг, 0,076 ммоль) и ВОР (37 мг, 0,083 ммоль) в DMF (0,10 мл) добавляли ТЕА (32 мкл, 0,23 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере N₂. Через 18 ч реакционную смесь охлаждали, разбавляли EtOAc, промывали 10% хлоридом лития (водн.), водой и рассолом. Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки или определения характеристик.

Стадия 2. Продукт, полученный выше на стадии 1, растворяли в 1М NaOH (водн.) (1,5 мл) и THF (1,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Через 7 ч реакционную смесь подкисляли 5% лимонной кислотой (водн.) и водную фазу

экстрагировали EtOAc (2x). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 28-68% В в течение 20 минут, затем удерживание в течение 4 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 0,023 ммоль, выход 30%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.48-8.20 (m, 1H), 8.03 (br d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.46 (br s, 1H), 4.16 (s, 2H), 2.35-2.21 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 6H), 1.59-1.40 (m, 6H), 1.13 (br d, *J* = 8.2 Гц, 2H), 1.06 (br d, *J* = 3.1 Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 140. MS (ESI) 598 (M+H).

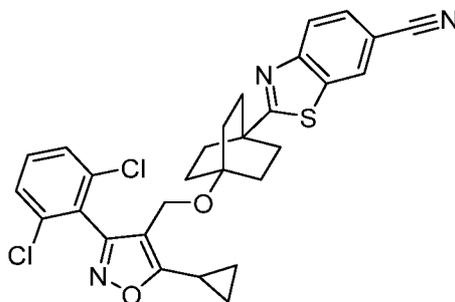
Пример 66

4-(((4-(6-(1*H*-тетразол-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)окси)-метил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол



(66)

Стадия А. Промежуточное соединение 66А. Получение 2-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бензо[d]тиазол-6-карбонитрила



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 16 (стадия С), путем реакции промежуточного соединения 16В и 4-амино-3-меркаптобензонитрила (см., в целом,

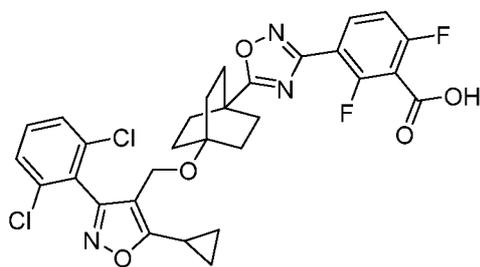
Chedekel, M.R., et al. *Synth. Commun.* 1980, 10, 167-173): (17 мг, 0,031 ммоль, выход 30%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8.21-8.12 (m, 1H), 8.00 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Гц, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.32-1.95 (m, 7H), 1.69-1.61 (m, 6H), 1.29-1.20 (m, 2H), 1.16-1.04 (m, 2H). MS (ESI) 550 (M+H).

Стадия В. Пример 66

Раствор промежуточного соединения 66А (17 мг, 0,031 ммоль), азидата натрия (12 мг, 0,18 ммоль) и хлорида аммония (9,8 мг, 0,18 ммоль) в НМР (0,21 мл) перемешивали при 120°C. Через 18 ч реакционную смесь охлаждали, разбавляли EtOAc и промывали рассолом. Органическую фазу отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21,2 x 100 мм; подвижная фаза В: 90:10 MeOH:H₂O с 0,1% TFA; подвижная фаза А = 10:90 MeOH:H₂O с 0,1% TFA; градиент: от 10 до 100% В в течение 10 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, 0,019 ммоль, выход 61%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.14-8.03 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 1.1$ Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.33-2.26 (m, 1H), 2.05-1.98 (m, 6H), 1.56-1.49 (m, 6H), 1.14 (dt, $J = 8.3, 3.0$ Гц, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 390. MS (ESI) 593 (M+H).

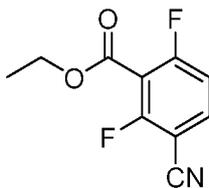
Пример 68

3-(5-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]-октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,6-дифторбензойная кислота



(68)

Стадия А. Промежуточное соединение 68А. Получение этил 3-циано-2,6-дифторбензоата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 64А, используя 3-циано-2,6-дифторбензойную кислоту в качестве исходного вещества: (0,46 г, 2,2 ммоль, выход 79%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7.89-7.64 (m, 1H), 7.11 (td, $J = 8.6, 1.2$ Гц, 1H), 4.47 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 1.42 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H). MS (ESI) 212 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 68В. Получение этил (*Z*)-2,6-дифтор-3-(*N'*-гидроксикарбамимидоил)бензоата



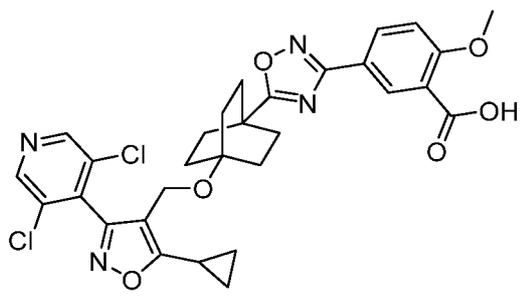
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 4С, используя промежуточное соединение 68А в качестве исходного вещества: (0,2 г, 0,81 ммоль, выход 38%, светло-желтое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.71 (s, 1H), 7.68 (td, $J = 8.4, 6.6$ Гц, 1H), 7.31-7.14 (m, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.38 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H). MS (ESI) 245 (M+H).

Стадия с. Пример 68

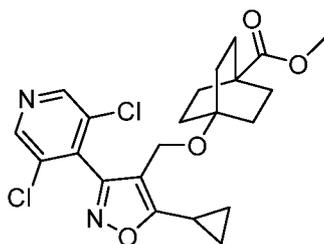
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 64 (стадия С), путем реакции промежуточного соединения 68В и промежуточного соединения 16В: (24 мг, 0,037 ммоль, выход 40%, грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 14.42-14.05 (br.s, 1H), 8.11 (td, $J = 8.4, 6.3$ Гц, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.41 (t, $J = 8.8$ Гц, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.30 (tt, $J = 8.3, 5.2$ Гц, 1H), 2.07-1.92 (m, 6H), 1.59-1.43 (m, 6H), 1.14 (dt, $J = 8.3, 2.9$ Гц, 2H), 1.11-1.01 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 250. MS (ESI) 616 (M+H).

Пример 69

5-(5-(4-((5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло-[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метоксибензойная кислота

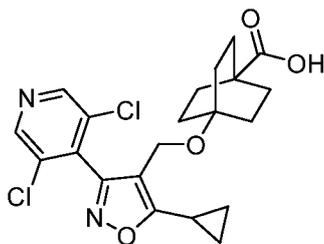


Стадия А. Промежуточное соединение 69А. Получение метил 4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]-октан-1-карбоксилата



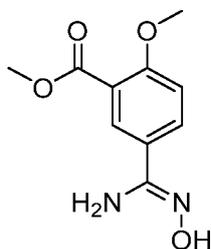
В сцинтилляционный флакон объемом 20 мл, снабженный крышкой для сброса давления, вносили промежуточное соединение 4А (0,47 г, 1,6 ммоль), (5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метанол (0,45 г, 1,6 ммоль), трифторметансульфонат серебра (0,49 г, 1,9 ммоль), 2,6-ди-*трет*-бутилпиридин (0,70 мл, 3,2 ммоль) и DCE (2 мл). Сосуд продували N₂, закрывали и перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г картридж с силикагелем; А = Нех, В = EtOAc; градиент 19 мин; от 0% В до 70% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (0,24 г, 0,52 ммоль, выход 33%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.61 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.08 (tt, *J* = 8.5, 5.0 Гц, 1H), 1.88-1.77 (m, 6H), 1.48-1.40 (m, 6H), 1.27-1.21 (m, 2H), 1.16-1.08 (m, 2H). MS (ESI) 451 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 69В. Получение 4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты



Раствор промежуточного соединения 69А (240 мг, 0,52 ммоль), 1М NaOH (водн.) (5,2 мл, 5,2 ммоль) в MeOH (4 мл) и THF (1 мл) перемешивали при 40°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали, растворитель концентрировали и остаток обрабатывали водой (7,5 мл) и подкисляли 1М HCl (водн.). Осадок отфильтровывали, тщательно промывали водой и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 0,41 ммоль, выход 78%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.01 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 2.29 (tt, *J* = 8.4, 5.1 Гц, 1H), 1.75-1.62 (m, 6H), 1.37-1.28 (m, 6H), 1.14 (dt, *J* = 8.3, 3.0 Гц, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H). MS (ESI) 437 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 69С. Получение метил (Z)-5-(*N'*-гидроксикарбамимидоил)-2-метоксибензоата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 4С, используя метил 5-циано-2-метоксибензоат в качестве исходного вещества: (0,18 г, 0,78 ммоль, выход 30%, грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.58-9.52 (m, 1H), 7.99 (d, *J* = 2.5 Гц, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Гц, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.8 Гц, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H). MS (ESI) 225 (M+H).

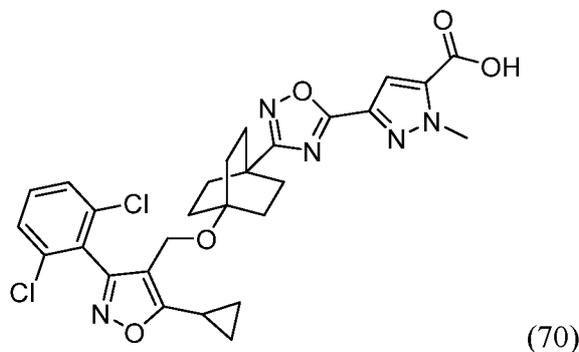
Стадия D. Пример 69

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 64 (стадия С) путем реакции промежуточного соединения 69В и промежуточного соединения 69С: (40 мг, 0,061 ммоль, выход 67%): ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.82 (s, 2H), 8.13 (d, *J* = 1.5 Гц, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Гц, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.9 Гц, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.37-

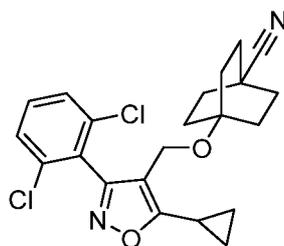
2.25 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 6H), 1.51-1.40 (m, 6H), 1.26-1.13 (m, 2H), 1.13-1.03 (m, 2H).
FXR EC₅₀ (нМ) = 56. MS (ESI) 611 (M+H).

Пример 70

3-(3-(4-((5-Циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]-октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоновая кислота

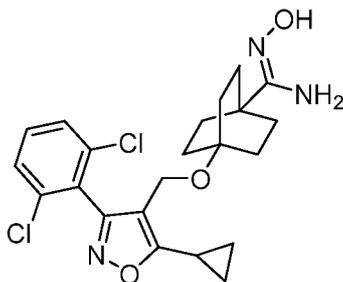


Стадия А. Промежуточное соединение 70А. Получение 4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-карбонитрила



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 20А, используя промежуточное соединение 16В в качестве исходного вещества: (57 мг, 0,14 ммоль, выход 83%, белое твердое вещество). ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7.63-7.59 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 6H), 1.41-1.32 (m, 6H), 1.17-1.09 (m, 2H), 1.08-1.00 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 470. MS (ESI) 417 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 70В. Получение (*Z*)-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-*N*'-гидроксибицикло[2,2,2]октан-1-карбоксимидамида



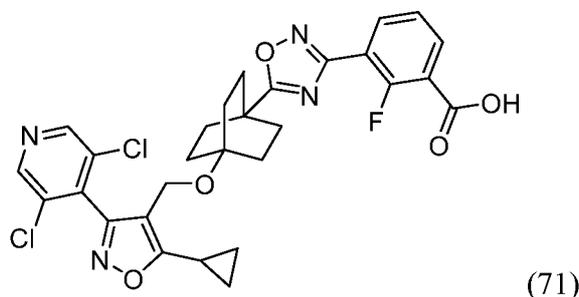
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 4С, используя промежуточное соединение 70А в качестве исходного вещества: (32 мг, 0,071 ммоль, выход 92%, прозрачное масло). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7.45-7.38 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 1H), 4.46 (br s, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.16-2.07 (m, 1H), 1.83-1.69 (m, 6H), 1.54-1.41 (m, 6H), 1.26-1.21 (m, 2H), 1.13-1.05 (m, 2H). MS (ESI) 450 (M+H).

Стадия С. Пример 70

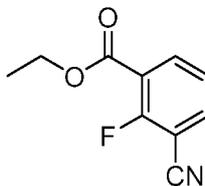
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 64, путем реакции промежуточного соединения 70В и 5-(метоксикарбонил)-1-метил-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты (5,1 мг, 0,088 ммоль, выход 25%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7.63-7.58 (m, 2H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.21-4.15 (m, 5H), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 6H), 1.53-1.44 (m, 6H), 1.16-1.10 (m, 2H), 1.08-1.01 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 430. MS (ESI) 584 (M+H).

Пример 71

3-(5-(4-((5-Циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло-[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-фторбензойная кислота



Стадия А. Получение этил 3-циано-2-фторбензоата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 64А, используя 3-циано-2-фторбензойную кислоту в качестве исходного вещества: (0,55 г, 2,8 ммоль, выход 93%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.24-8.08 (m, 2H), 7.54 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 4.36 (q, J = 7.0 Гц, 2H), 1.32 (t, J = 7.2 Гц, 3H). MS (ESI) 194 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 71В. Получение этил (*Z*)-2-фтор-3-(*N'*-гидроксикарбамимидаил)бензоата



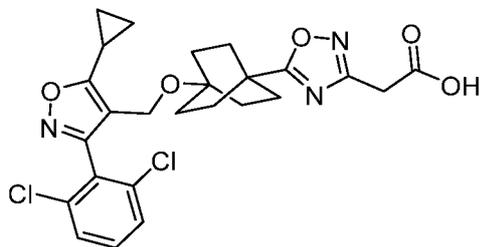
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 4С, используя промежуточное соединение 71А в качестве исходного вещества: (0,35 г, 1,6 ммоль, выход 55%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9.67 (s, 1H), 7.92-7.84 (m, 1H), 7.73-7.65 (m, 1H), 7.32 (t, $J = 7.7$ Гц, 1H), 5.90 (s, 2H), 4.33 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H). MS (ESI) 227 (M+H).

Стадия С. Пример 71

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 64 (стадия С), путем реакции промежуточного соединения 69В и промежуточного соединения 71В: (16 мг, 0,027 ммоль, выход 59%): ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.84 (s, 2H), 8.15 (br t, $J = 6.4$ Гц, 1H), 8.05 (br t, $J = 6.6$ Гц, 1H), 7.48 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 6H), 1.56-1.41 (m, 6H), 1.22-1.13 (m, 2H), 1.11-1.00 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 69. MS (ESI) 599 (M+H).

Пример 72

2-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)уксусная кислота



(72)

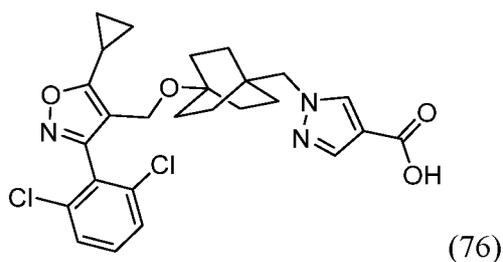
Стадия 1: К раствору промежуточного соединения 16В (20 мг, 0,046 ммоль), *трет*-бутил (*E*)-3-амино-3-(гидроксиимино)пропаноата (8,0 мг, 0,046 ммоль) и ВОР (22 мг, 0,050 ммоль) в DMF (0,1 мл) добавляли Et₃N (0,019 мл, 0,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и при 80°C в течение 12 ч. Смесь охлаждали, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные

органические слои промывали 10% хлоридом лития (водн.), рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта (26 мг, 0,045 ммоль, выход 99%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) 574 (M+H).

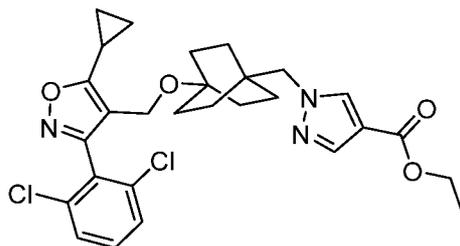
Стадия 2. К продукту (26 мг, 0,045 ммоль), полученному выше на стадии 1, добавляли HCl (0,23 мл, 0,91 ммоль) (4M в 1,4-диоксане). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 30-70% B в течение 20 минут, затем удерживание в течение 4 минут при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,90 мг, 1,7 мкмоль, выход 4%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7.64 (br d, *J*=7.6 Гц, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.63 (br s, 2H), 2.31 (br s, 1H), 1.98-1.84 (m, 6H), 1.48 (br s, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 3100. MS (ESI) 518 (M+H).

Пример 76

1-(4-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота



Стадия А. Промежуточное соединение 76А. Получение этил 1-((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилата



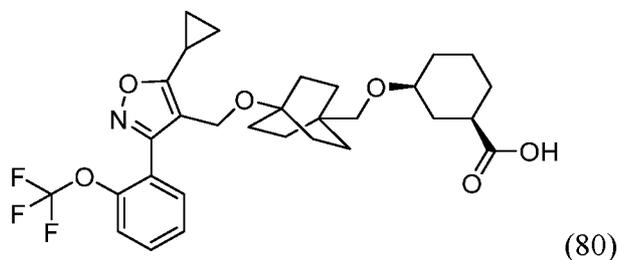
К раствору промежуточного соединения 104А (20 мг, 0,047 ммоль) и этил 1*H*-пирозол-4-карбоксилата (8,6 мг, 0,062 ммоль) в толуоле (0,2 мл) добавляли цианометилтрибутилфосфоран (18 мг, 0,076 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали. Через 6 ч реакцию смесь охлаждали и неочищенную реакцию смесь очищали колоночной флэш-хроматографией (4 г картридж с силикагелем; А = Нех, В = EtOAc; градиент 20 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 4 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 0,046 ммоль, выход 97%) в виде светло-коричневого масла. MS (ESI) 544 (M+H).

Стадия В. Пример 76

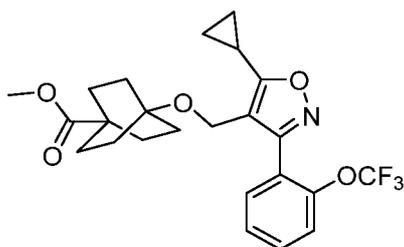
К раствору промежуточного соединения 76А (25 мг, 0,046 ммоль) в MeOH (0,5 мл) добавляли 1М NaOH (водн.) (0,23 мл, 0,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C. Через 1 ч реакцию смесь охлаждали и неочищенную реакцию смесь очищали препаративной HPLC (Phenomenex Luna AXIA 5 мкм C18 21,2 x 100 мм, градиент 10 мин, прогон 15 мин, 0%-100% растворителя В = 90% MeOH-10%H₂O-0,1%TFA, растворитель А = 10%MeOH-90%H₂O-0,1%TFA). Желаемую фракцию концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (6,3 мг, 0,012 ммоль, выход 26%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.01-7.93 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62-7.53 (m, 3H), 4.11 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.30-2.23 (m, 1H), 1.38-1.32 (m, 6H), 1.32-1.24 (m, 6H), 1.12 (dt, *J*=8.5, 2.9 Гц, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 290. MS (ESI) 516 (M+H).

Пример 80

цис-3-((4-((5-циклопропил-3-(2-трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)циклогексанкарбоновая кислота

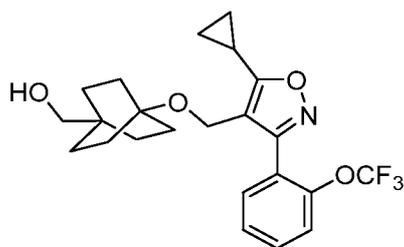


Стадия А. Промежуточное соединение 80А. Получение метил 4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]-октан-1-карбоксилата



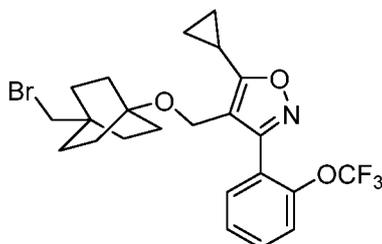
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 16А, заменяя при необходимости (5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метанол: (0,21 г, 0,45 ммоль, выход 44%, бесцветное масло). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7.63-7.56 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.40 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 6H), 1.67-1.59 (m, 6H), 1.27-1.20 (m, 2H), 1.13-1.07 (m, 2H).

Стадия В. Промежуточное соединение 80В. Получение (4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 104А, используя промежуточное соединение 80А в качестве исходного вещества: (0,15 г, 0,35 ммоль, выход 80%, бесцветное масло). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7.62-7.58 (m, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.59 (m, 6H), 1.54 (m, 6H), 1.25-1.21 (m, 2H), 1.12-1.08 (m, 2H).

Стадия С. Получение 4-((4-бромметил)бицикло[2.2.2]октан-1-илокси)метил)-5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазола



К раствору промежуточного соединения 80В (450 мг, 1,0 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) добавляли Ph_3P (410 мг, 1,5 ммоль). Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и порциями добавляли CBr_4 (510 мг, 1,5 ммоль). После перемешивания в течение 2 дней

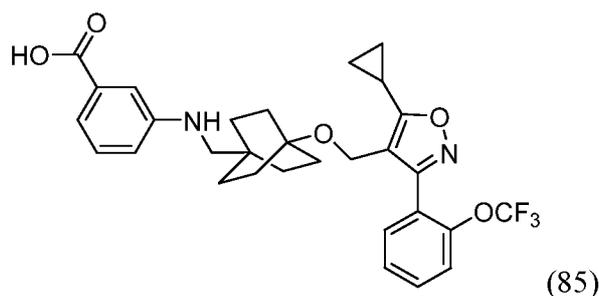
растворитель концентрировали и неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г картридж с силикагелем; А = Нех, В = EtOAc; градиент 25 мин; от 0% В до 30% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (310 мг, 0,62 ммоль, выход 60%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7.61-7.54 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.42- 7.33 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.17-2.06 (m, 1H), 1.59 (s, 12H), 1.24-1.17 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H). MS (ESI) 500.0 (M+H).

Стадия D. Пример 80

В раствор метил (1*S*,3*R*)-3-гидроксициклогексан-1-карбоксилата (63 мг, 0,40 ммоль) в безводном НМР (0,5 мл) при комнатной температуре добавляли КОtBu (27 мг, 0,24 ммоль). Через 5 минут добавляли промежуточное соединение 80С (40 мг, 0,080 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь подкисляли путем добавления по каплям 1М HCl (водн.) до pH ~3. Полученную реакцию смесь разбавляли DMF и очищали препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19 × 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 20-64% В в течение 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания. Затем продукт очищали препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 31-71% В в течение 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (8,2 мг, выход 17%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7.70-7.63 (m, 1H), 7.59 (br d, $J=6.5$ Гц, 1H), 7.53 (t, $J=7.7$ Гц, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.46-3.35 (m, 1H), 2.31 (tt, $J=12.2, 3.4$ Гц, 1H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.85-1.66 (m, 3H), 1.53-1.42 (m, 12H), 1.29-1.20 (m, 1H), 1.20-1.15 (m, 1H), 1.15-1.09 (m, 3H), 1.07-1.00 (m, 3H). FXR EC₅₀ (нМ) = 5100. MS (ESI) 564 (M+H).

Пример 85

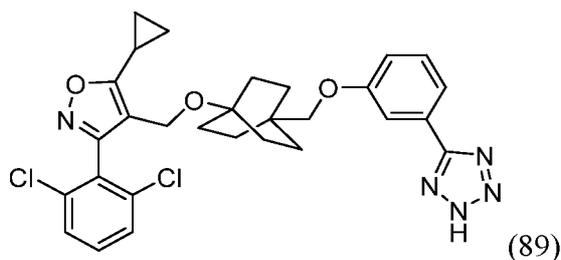
3 -((4-(5-циклопропил-3-(2-трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-
бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метиламино)бензойная кислота



К раствору промежуточного соединения 80С (35 мг, 0,070 ммоль) и этил 3-аминобензоата (14 мг, 0,084 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли KO^tBu (7,9 мг, 0,070 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и при 100°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические экстракты концентрировали и неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 20-64% В в течение 20 минут, затем удерживание в течение 4 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания. Продукт дополнительно очищали препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 31-71% В в течение 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (8,1 мг, выход 21%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7.69-7.63 (m, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 6.80 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.29-2.19 (m, 1H), 1.57-1.43 (m, 12H), 1.15-1.08 (m, 2H), 1.07-1.01 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 610. MS (ESI) 557 (M+H).

Пример 89

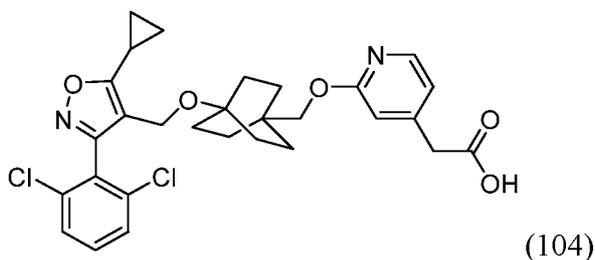
4-((4-((3-(2H-тетразол-5-ил)фенокси)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-илокси)метил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол



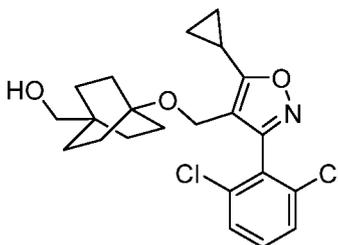
Смесь соединения по примеру 88 (19 мг, 0,036 ммоль), дибутилстаннанона (18 мг, 0,073 ммоль) и азидотриметилсилана (42 мг, 0,36 ммоль) в толуоле (0,5 мл) перемешивали при 100°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические экстракты концентрировали и неочищенный материал очищали препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 20-64% В в течение 20 минут, затем удерживание в течение 4 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания. Продукт дополнительно очищали препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 31-71% В в течение 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (4,1 мг, 0,0070 ммоль выход, 19%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7.69-7.61 (m, 2H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.48 (br s, 1H), 7.29 (br t, J=7.9 Гц, 1H), 6.89-6.81 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 1.65-1.47 (m, 6H), 1.44-1.30 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 120. MS (ESI) 566 (M+H).

Пример 104

2-(2-((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]-октан-1-ил)метокси)пиридин-4-ил)уксусная кислота

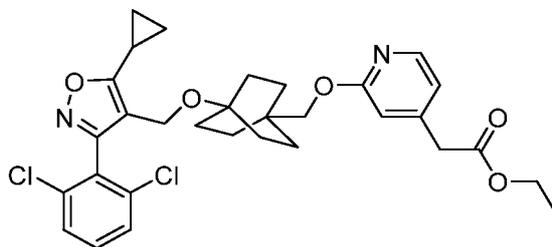


Стадия А. Промежуточное соединение 104А. Получение 4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 16А (0,35 г, 0,78 ммоль) в THF (5 мл) при -78°C по каплям добавляли алюмогидрид лития (0,39 мл, 0,78 ммоль) (2М раствор в THF). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли EtOAc и 1М HCl (водн.), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем; А = Hex, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 10% В до 100% В; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,32 г, 0,76 ммоль, выход 97%) в виде белой пены. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 7.45-7.40 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.47 (s, 12H), 1.28-1.22 (m, 2H), 1.17-1.07 (m, 2H). MS (ESI) 422.0 (M+H).

Стадия В. Промежуточный продукт 104В. Получение этил 2-(2-((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)пиридин-4-ил)ацетата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 104А (15 мг, 0,036 ммоль) в THF (1 мл) добавляли KOtBu (8,0 мг, 0,071 ммоль). Через 5 мин добавляли этил 2-(2-фторпиридин-4-ил)ацетат (9,8 мг, 0,053 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали

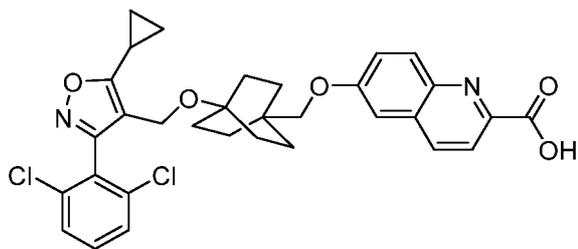
насыщенным раствором NaHCO_3 (водн.), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; А = Hex, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 60% В; скорость потока = 12 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 0,017 ммоль, выход 48%) в виде прозрачной жидкости. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8.11 (d, $J=5.2$ Гц, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 1H), 6.85-6.76 (m, 1H), 6.65 (d, $J=7.2$ Гц, 1H), 4.38 (q, $J=7.2$ Гц, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.56 (d, $J=2.8$ Гц, 2H), 2.22-2.07 (m, 2H), 1.71-1.55 (m, 6H), 1.53-1.46 (m, 6H), 1.43-1.38 (m, 3H), 1.30-1.23 (m, 2H), 1.16-1.08 (m, 2H). MS (ESI) 585.2 (M+H).

Стадия С. Пример 104

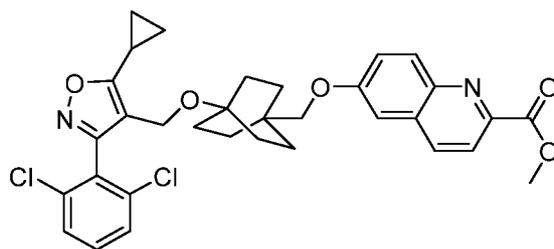
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 104В (10 мг, 0,017 ммоль) в THF (1 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (1,4 мг, 0,034 ммоль) в воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный материал очищали препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19 × 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 20-64% В в течение 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания. Продукт дополнительно очищали препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 31-71% В в течение 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (2,3 мг, 0,0041 ммоль, 24%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.02 (d, $J=5.2$ Гц, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 1H), 6.85 (d, $J=4.9$ Гц, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.28 (td, $J=8.4, 4.6$ Гц, 1H), 1.58-1.42 (m, 6H), 1.36 (br d, $J=8.5$ Гц, 6H), 1.14 (br d, $J=8.2$ Гц, 2H), 1.07 (br d, $J=2.7$ Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 210 нМ. MS (ESI) 557.3 (M+H).

Пример 105

6-(((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]-октан-1-ил)метокси)хинолин-2-карбоновая кислота



Стадия А. Промежуточное соединение 105А. Получение метил 6-((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метокси)хинолин-2-карбоксилата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 104А (17 мг, 0,039 ммоль) и метил 6-гидроксихинолин-2-карбоксилата (12 мг, 0,059 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин (20 мг, 0,078 ммоль) и три-*n*-бутилфосфин (16 мг, 0,078 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; А = Нех, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 12 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 0,033 ммоль, выход 84%) в виде прозрачной жидкости. ¹Н ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.23-8.12 (m, 2H), 7.48-7.39 (m, 3H), 7.36 (dd, *J*=8.9, 7.3 Гц, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.05 (d, *J*=2.8 Гц, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 6H), 1.60-1.50 (m, 6H), 1.34-1.21 (m, 2H), 1.11 (td, *J*=8.0, 2.8 Гц, 2H). MS (ESI) 607.0 (M+H).

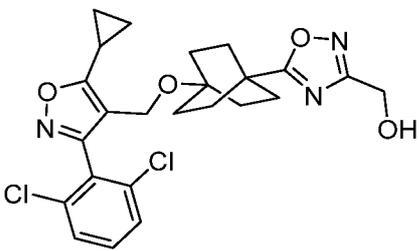
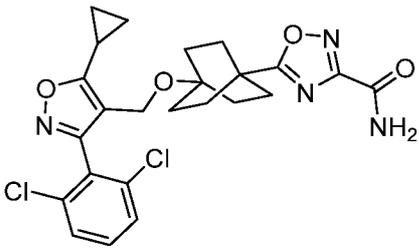
Стадия В. Пример 105

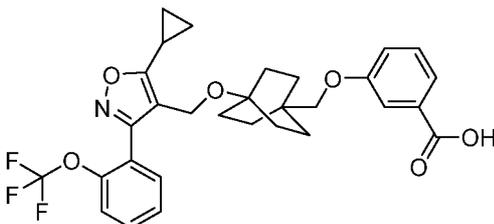
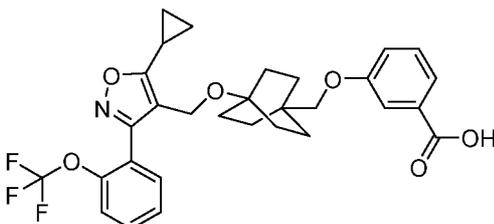
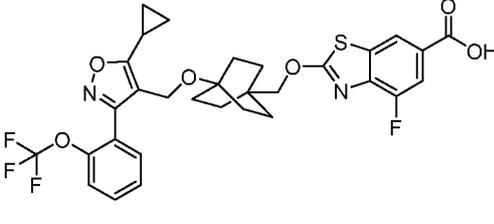
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 104 (стадия С), используя промежуточное соединение 105А в качестве исходного вещества: (7,4 мг, 0,012 ммоль, выход 38%, белое твердое вещество). ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.31 (br d, *J*=8.5 Гц, 1H), 8.02 (br t, *J*=8.4 Гц, 2H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.62-7.54 (m, 1H), 7.43 (br d, *J*=9.2 Гц, 1H), 7.37 (br s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.36-2.25 (m, 1H), 1.57 (br d, *J*=7.9 Гц,

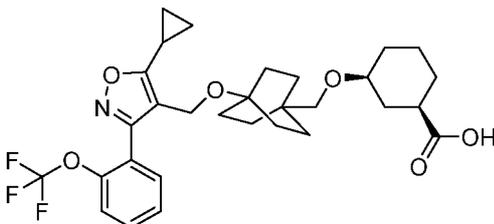
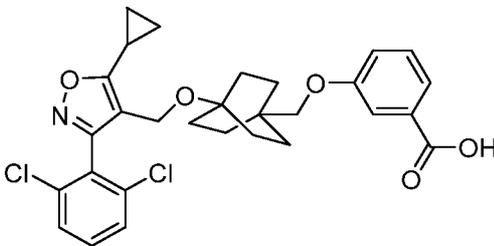
6H), 1.48-1.34 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, $J=2.7$ Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 76 нМ. MS (ESI) 593.2 (M+H).

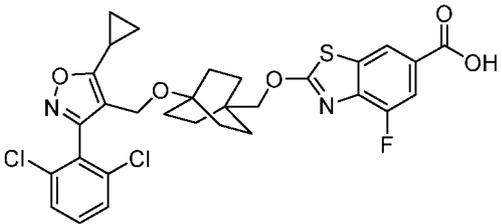
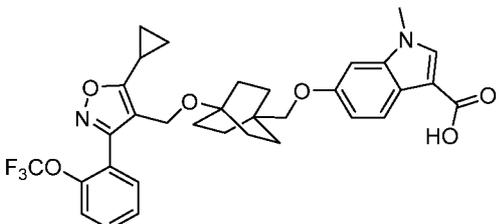
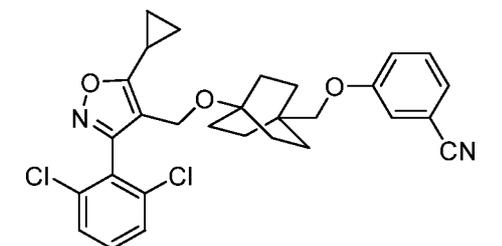
Соединения по следующим примерам в таблице 2 получали в соответствии со способами, описанными в настоящем описании, с использованием соответствующих исходных материалов, реагентов и условий.

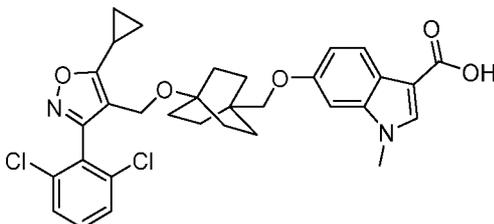
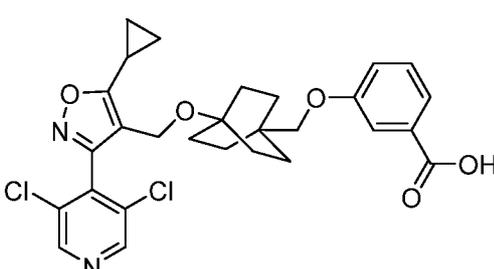
Таблица 2

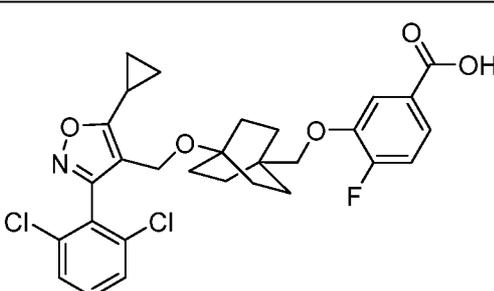
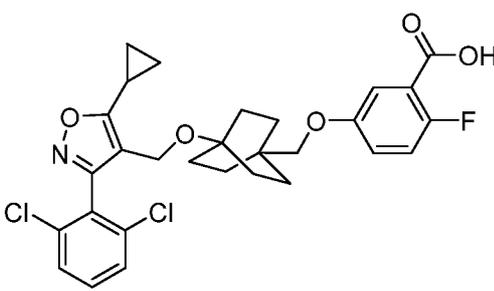
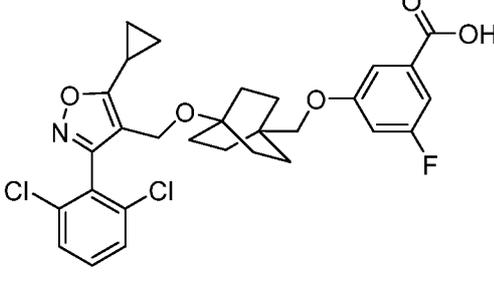
№ Пр.	Структура & Название	¹ H ЯМР, FXR EC ₅₀ & MS (ESI)	Метод
73	 <p>(5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метанол</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.63 (s, 2H), 7.60-7.54 (m, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.48 (d, $J=6.4$ Гц, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 6H), 1.53-1.42 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, $J=3.1$ Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 600. MS (ESI) 490 (M+H).	Пр. 72
74	 <p>5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.63 (s, 2H), 7.60-7.54 (m, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.48 (d, $J=6.4$ Гц, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 6H), 1.53-1.42 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, $J=3.1$ Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 520. MS (ESI) 503 (M+H).	Пр. 72

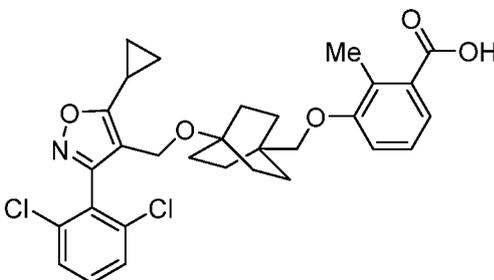
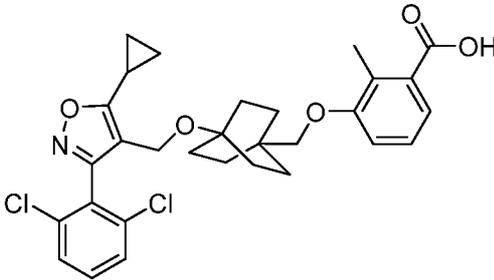
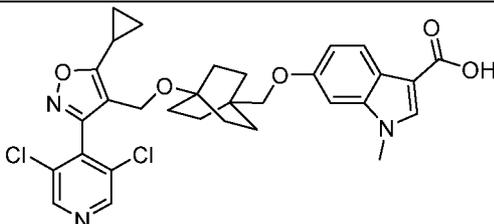
77	 <p>3-((4-((5-циклопропил-3-(2-трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)бензойная кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7.69-7.63 (m, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.49 (br d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.15-7.08 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.29-2.21 (m, 1H), 1.61-1.46 (m, 12H), 1.15-1.08 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 180. MS (ESI) 558 (M+H).	Пр. 105
78	 <p>3-((4-((5-циклопропил-3-(2-трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)никотиновая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.62-8.57 (m, 1H), 8.33 (br s, 1H), 7.65 (br s, 2H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.53 (br t, $J=6.7$ Гц, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.28-2.20 (m, 1H), 1.60-1.45 (m, 12H), 1.15-1.08 (m, 2H), 1.07-1.01 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 1400. MS (ESI) 559 (M+H).	Пр. 105
79	 <p>2-((4-((5-циклопропил-3-(2-трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)5-фтортиофеновая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.33-8.29 (m, 1H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.58 (br d, $J=6.3$ Гц, 1H), 7.52 (br t, $J=7.8$ Гц, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.26-2.20 (m, 1H), 1.63-1.47 (m, 12H), 1.14-	Пр. 104

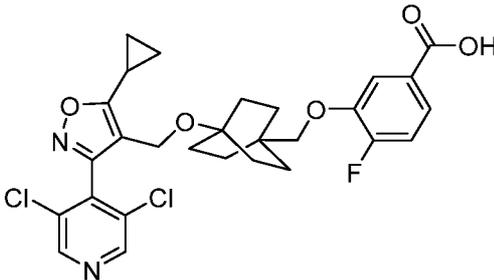
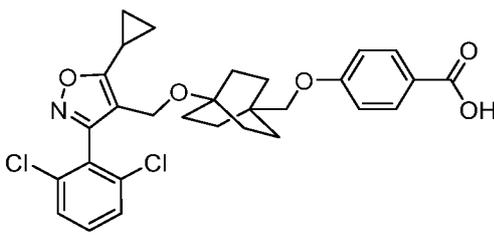
	ил)метокси)-4-фторбензо[<i>d</i>]тиазол-6-карбоновая кислота	1.08 (m, 2H), 1.07-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 130. MS (ESI) 633 (M+H).	
81	 <p><i>транс</i>-3-((4-((5-циклопропил-3-(2-трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)циклогексанкарбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.69-7.63 (m, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.35-2.19 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.84-1.63 (m, 3H), 1.52-1.36 (m, 12H), 1.30-1.19 (m, 1H), 1.17-1.01 (m, 7H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 4700. MS (ESI) 564 (M+H).	Пр. 80
82	 <p>3-((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.65-7.59 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.49 (br d, <i>J</i> =7.9 Гц, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.55-1.46 (m, 6H), 1.41-1.30 (m, 6H), 1.17-1.10 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 22. MS (ESI) 542 (M+H).	Пр. 105

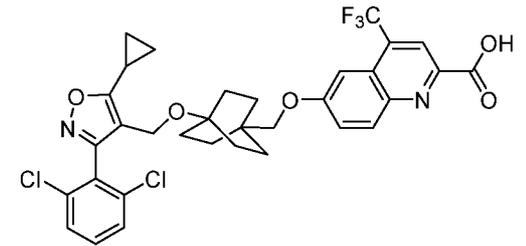
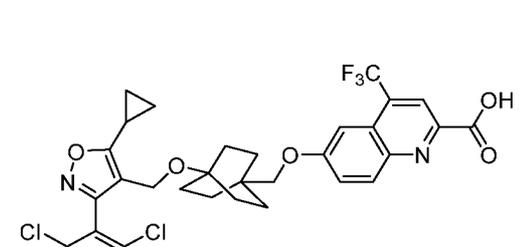
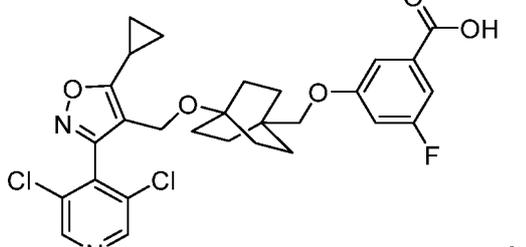
83	 <p>2-((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.38-8.33 (m, 1H), 7.69 (br d, <i>J</i> =10.7 Гц, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.56 (br d, <i>J</i> =7.0 Гц, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.55-1.43 (m, 6H), 1.40-1.30 (m, 6H), 1.17-1.02 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 18. MS (ESI) 617 (M+H).	Пр. 104
84	 <p>6-((4-((5-циклопропил-3-(2-трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-метил-1H-индол-3-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.93-7.84 (m, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.61 (br d, <i>J</i> =6.2 Гц, 1H), 7.54 (t, <i>J</i> =7.7 Гц, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.76 (br d, <i>J</i> =7.5 Гц, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.30-2.19 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 6H), 1.55-1.45 (m, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 320. MS (ESI) 611 (M+H).	Пр. 105
88	 <p>2-((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-цианобензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.64-7.59 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.23 (br d, <i>J</i> =8.5 Гц, 1H), 4.15	Пр. 105

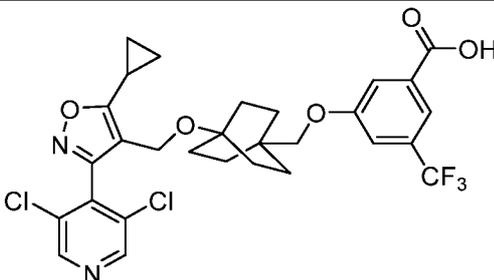
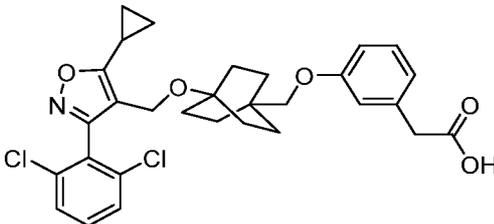
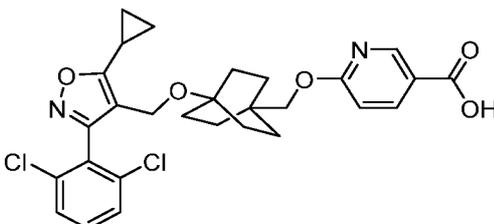
	3-((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)бензонитрил	(s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.53-1.45 (m, 6H), 1.41-1.32 (m, 6H), 1.17-1.10 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 960. MS (ESI) 523 (M+H).	
90	 <p>6-((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-1-метил-1H-индол-3-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.85 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.77 (br d, J=8.7 Гц, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.61-1.49 (m, 6H), 1.43-1.29 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 11. MS (ESI) 595 (M+H).	Пр. 104
91	 <p>3-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.84 (s, 2H), 7.48 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.32 (t, J=7.9 Гц, 1H), 7.06 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.39-2.25 (m, 1H), 1.61-1.49 (m, 6H), 1.43-1.29 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 33. MS (ESI) 543 (M+H).	Пр. 105

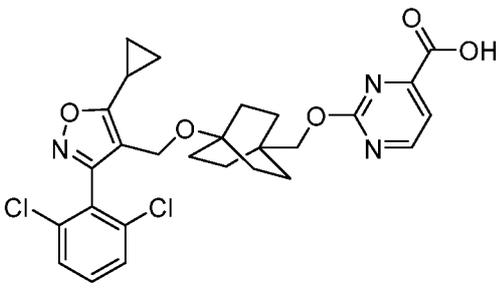
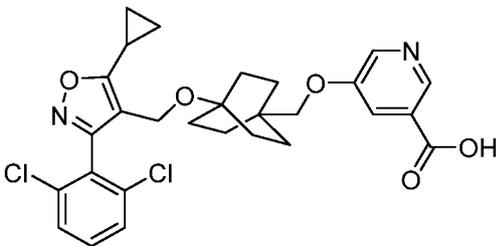
92	 <p>3-((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-фторбензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.66-7.59 (m, 2H), 7.59-7.48 (m, 3H), 7.30-7.22 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.32-2.24 (m, 1H), 1.55-1.47 (m, 6H), 1.40-1.32 (m, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 23. MS (ESI) 560 (M+H).	Пр. 105
93	 <p>5-((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-2-фторбензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.65-7.59 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 7.03 (br d, <i>J</i> =8.9 Гц, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.53-1.45 (m, 6H), 1.40-1.31 (m, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 32. MS (ESI) 560 (M+H).	Пр. 105
94	 <p>3-((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-2-фторбензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.67-7.59 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.36-7.07 (m, 2H), 6.96 (br s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.56 (br s, 2H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.53-1.45 (m, 6H), 1.40-1.31 (m,	Пр. 105

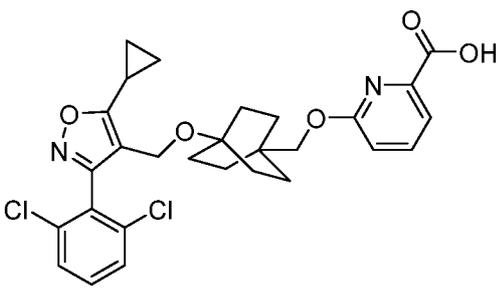
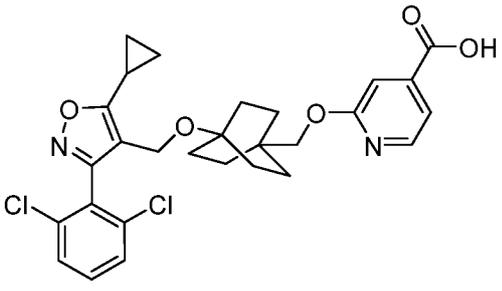
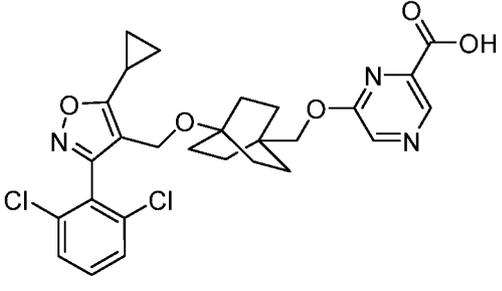
	ил)метокси)-5-фторбензойная кислота	6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 18. MS (ESI) 560 (M+H).	
95	 <p>3-((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-2-метилбензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.66-7.59 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.35-7.10 (m, 2H), 7.05-6.79 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.42- 2.21 (m, 4H), 1.55-1.45 (m, 6H), 1.41-1.32 (m, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 400. MS (ESI) 556 (M+H).	Пр. 105
96	 <p>3-((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-2-фторбензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.65-7.59 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.33-7.21 (m, 2H), 7.15-7.08 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.32- 2.22 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 6H), 1.41-1.32 (m, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 120. MS (ESI) 560 (M+H).	Пр. 105
97	 <p>6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-2-метилбензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> =8.5 Гц, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.78 (dd, <i>J</i> =8.7, 1.7	Пр. 105

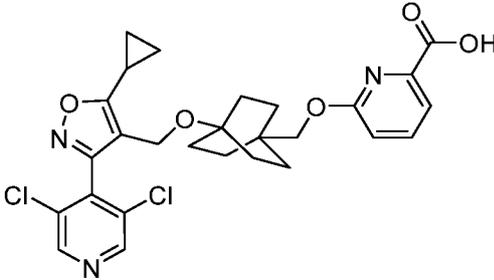
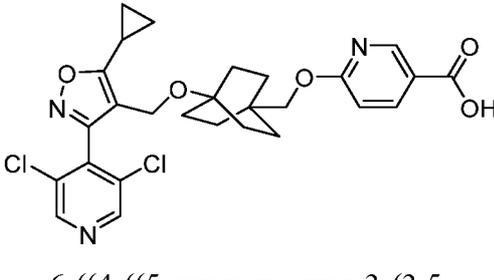
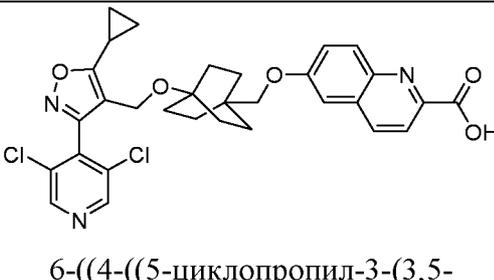
	дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-1-метил-1 <i>H</i> -индол-3-карбоновая кислота	Гц, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.58-1.47 (m, 6H), 1.39-1.30 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 28. MS (ESI) 596 (M+H).	
98	 <p>3-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-фторбензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 7.61-7.47 (m, 2H), 7.29 (dd, <i>J</i> =10.7, 8.5 Гц, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 1.59-1.47 (m, 6H), 1.41-1.30 (m, 6H), 1.22-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 22. MS (ESI) 561 (M+H).	Пр. 105
99	 <p>4-(((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.84 (d, <i>J</i> =8.5 Гц, 2H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> =8.9 Гц, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.54-1.46 (m, 6H), 1.40-1.31 (m, 6H), 1.17-1.10 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 140. MS (ESI) 542 (M+H).	Пр. 105

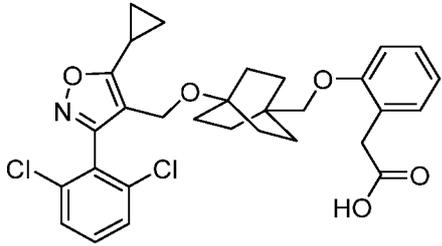
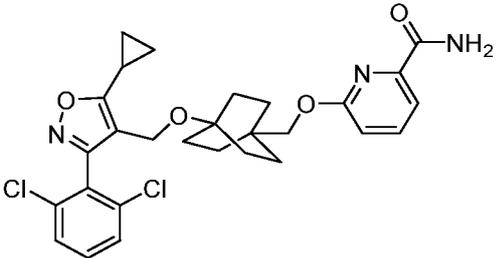
100	 <p>6-(((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.34-8.27 (m, 1H), 8.21 (br s, 1H), 7.70-7.50 (m, 4H), 7.28 (br s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.31-2.18 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 6H), 1.49-1.35 (m, 6H), 1.19-1.09 (m, 2H), 1.08-1.01 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 7. MS (ESI) 661 (M+H).	Пр. 105
101	 <p>6-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 13.82-13.55 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.66 (dd, J=9.2, 2.3 Гц, 1H), 7.25 (br s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.39-2.24 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 6H), 1.45-1.31 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.12-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 8. MS (ESI) 662 (M+H).	Пр. 105
102	 <p>3-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-фторхинолин-2-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.78 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.19 (br d, J=8.7 Гц, 1H), 6.97 (br d, J=10.4 Гц, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.58-1.47 (m, 6H), 1.43-1.32 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H),	Пр. 105

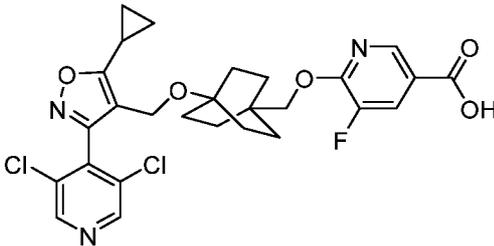
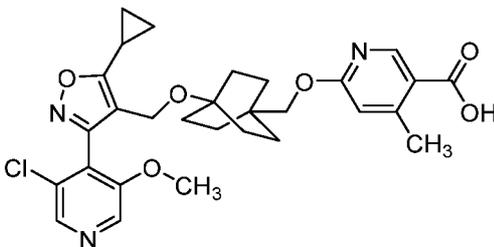
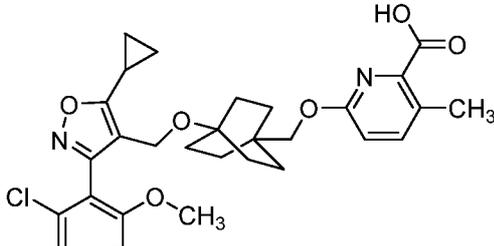
	ил)метокси)-5-фторбензойная кислота	1.09-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 18. MS (ESI) 560 (M+H).	
103	 <p>3-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5- дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4- ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1- ил)метокси)-5- (трифторметил)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.79 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 6H), 1.43-1.33 (m, 6H), 1.20- 1.12 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 4. MS (ESI) 611 (M+H).	Пр. 105
106	 <p>2-(3-(((4-((5-циклопропил-3-(2,6- дихлорфенил)изоксазол-4- ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1- ил)метокси)фенил)уксусная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.68-7.61 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.16 (t, J=7.8 Гц, 1H), 6.84-6.69 (m, 3H), 4.16 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.37-2.22 (m, 1H), 1.58-1.44 (m, 6H), 1.40-1.30 (m, 6H), 1.14 (br d, J=8.2 Гц, 2H), 1.07 (br d, J=2.7 Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 160. MS (ESI) 556 (M+H).	Пр. 105
107	 <p>6-(((4-((5-циклопропил-3-(2,6- дихлорфенил)изоксазол-4- ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1- ил)метокси)пиридин-3-ил)уксусная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.57-8.11 (m, 1H), 8.13-7.76 (m, 1H), 7.24-6.91 (m, 3H), 6.84-6.55 (m, 1H), 4.71- 4.32 (m, 2H), 4.29-3.95 (m, 2H), 2.36-2.03 (m,	Пр. 104

	ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)никотиновая кислота	¹ H), 1.95-1.16 (m, 12H), 1.05-0.63 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 77. MS (ESI) 543 (M+H).	
108	 <p>2-(((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)пиримидин-4-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.49 (br d, <i>J</i> =4.3 Гц, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.25 (br s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.90-3.86 (m, 2H), 2.36-2.23 (m, 1H), 1.54-1.46 (m, 6H), 1.36 (br d, <i>J</i> =14.3 Гц, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.07 (br d, <i>J</i> =2.1 Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 540. MS (ESI) 544 (M+H).	Пр. 104
109	 <p>5-(((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)никотиновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.63 (br s, 1H), 8.51-8.30 (m, 1H), 7.73-7.61 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.75-3.62 (m, 2H), 2.37-2.24 (m, 2H), 1.53 (br d, <i>J</i> =15.3 Гц, 6H), 1.37 (br d, <i>J</i> =15.0 Гц, 6H), 1.22-1.12 (m, 2H), 1.08 (br d, <i>J</i> =2.7 Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 150. MS (ESI) 543 (M+H).	Пр. 105

110	 <p>6-(((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)пиколиновая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7.87-7.74 (m, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 2H), 6.95 (br s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 1.50 (br d, $J=7.9$ Гц, 6H), 1.37 (br d, $J=5.8$ Гц, 6H), 1.21-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 52. MS (ESI) 543 (M+H).	Пр. 104
111	 <p>2-(((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)изоникотиновая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.12 (br d, $J=4.9$ Гц, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.30 (br d, $J=4.9$ Гц, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.36-2.23 (m, 1H), 1.59-1.45 (m, 6H), 1.41-1.32 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, $J=2.7$ Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 110. MS (ESI) 543 (M+H).	Пр. 104
112	 <p>6-(((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)пиколиновая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.59 (s, 1H), 8.24 (br s, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.37-2.24 (m, 1H), 1.51 (br d, $J=7.7$ Гц, 6H), 1.36 (br s, 6H), 1.14 (br d,	Пр. 104

	ил)метокси)пиразин-2-карбоновая кислота	$J=7.9$ Гц, 2H), 1.07 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 690. MS (ESI) 544 (M+H)	
113	 <p>6-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)пиколиновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 2H), 7.80 (br t, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.59 (br d, $J=7.0$ Гц, 1H), 6.95 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.90 (d, $J=4.6$ Гц, 2H), 2.38-2.24 (m, 1H), 1.51 (br d, $J=7.9$ Гц, 6H), 1.35 (br d, $J=7.3$ Гц, 6H), 1.23-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, $J=2.7$ Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 92. MS (ESI) 544 (M+H).	Пр. 104
114	 <p>6-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)никотиновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.84 (s, 2H), 8.26 (d, $J=5.2$ Гц, 1H), 7.36 (br d, $J=5.2$ Гц, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.46-2.19 (m, 1H), 1.52 (br d, $J=7.9$ Гц, 6H), 1.42-1.26 (m, 6H), 1.17 (br d, $J=8.2$ Гц, 2H), 1.10 (br d, $J=2.7$ Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 140. MS (ESI) 544 (M+H).	Пр. 104
115	 <p>6-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 2H), 8.35 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 8.04 (br t, $J=9.8$ Гц, 2H), 7.45 (br d, $J=9.2$ Гц, 1H),	Пр. 105

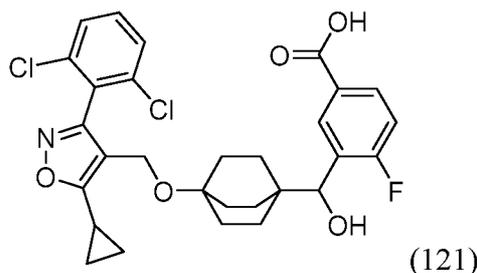
	дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)хинолин-2-карбоновая кислота	7.40 (br s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.38-2.26 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 6H), 1.45-1.30 (m, 6H), 1.24-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, $J=2.7$ Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 52. MS (ESI) 594 (M+H).	
116	 <p>2-(2-((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)фенил)уксусная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.68-7.61 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.27-7.10 (m, 2H), 6.93-6.80 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.36-2.23 (m, 1H), 1.60-1.45 (m, 6H), 1.42-1.31 (m, 6H), 1.22-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, $J=3.1$ Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 900. MS (ESI) 556 (M+H).	Пр. 105
117	 <p>6-((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)пиколинамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.95 (br s, 1H), 7.82 (t, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 3H), 6.95 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.58-1.47 (m, 6H), 1.42-1.31 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, $J=2.7$ Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) =	Пр. 104

		310. MS (ESI) 542 (M+H)	
118	 <p>6-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-5-фторникотиновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.90 (br d, <i>J</i> =10.4 Гц, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.36-2.21 (m, 1H), 1.60-1.42 (m, 6H), 1.39-1.25 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.10-0.99 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 33. MS (ESI) 562 (M+H).	Пр. 104
119	 <p>6-(((4-((3-(3-хлор-5-метоксипиридин-4-ил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-метилникотиновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.61-8.32 (m, 3H), 6.62 (br s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.94-3.32 (m, 5H), 2.55 (s, 3H), 2.38-2.18 (m, 1H), 1.61-1.44 (m, 6H), 1.43-1.28 (m, 6H), 1.19-1.09 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 120. MS (ESI) 554 (M+H).	Пр. 104
120	 <p>6-(((4-((3-(3-хлор-5-метоксипиридин-4-ил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-3-метилпиколиновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.56 (br s, 2H), 7.77-7.49 (m, 1H), 7.06-6.71 (m, 1H), 4.12 (br s, 2H), 3.89 (br s, 3H), 3.83 (br d, <i>J</i> =4.3 Гц, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.42-2.29 (m, 2H), 1.48 (br s, 6H), 1.33 (br s, 6H), 1.13 (br d, <i>J</i> =7.3 Гц, 2H), 1.05 (br s,	Пр. 104

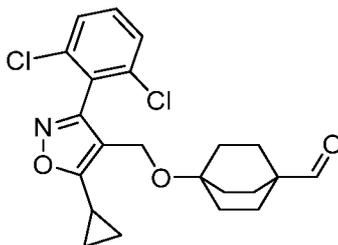
		2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 2300. MS (ESI) 554 (M+H).	
--	--	--	--

Пример 121

3-((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]-октан-1-ил)(гидрокси)метил)-4-фторбензойная кислота

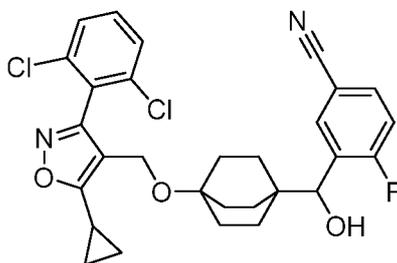


Стадия А. Промежуточное соединение 121А. Получение 4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



Раствор оксалилхлорида (0,15 мл, 1,7 ммоль) в CH₂Cl₂ (9 мл) охлаждали до -78°C и по каплям добавляли раствор DMSO (0,28 мл, 3,9 ммоль) в CH₂Cl₂ (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Медленно добавляли раствор промежуточного соединения 104А (0,55 г, 1,3 ммоль) в CH₂Cl₂ и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли триэтиламин (0,91 мл, 6,5 ммоль), и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли CH₂Cl₂, промывали 1М HCl (водн.), 1М K₂HPO₄ (водн.), рассолом, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Продукт сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,54 г, 1,3 ммоль, выход 99%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.41 (s, 1H), 7.42 (d, J=1.5 Гц, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.11 (tt, J=8.4, 5.1 Гц, 1H), 1.71-1.62 (m, 6H), 1.54-1.46 (m, 6H), 1.27-1.22 (m, 2H), 1.14-1.07 (m, 2H). MS (ESI) 420 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 121В. Получение 3-((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)(гидроксиметил)-4-фторбензонитрила



К раствору 3-бром-4-фторбензонитрила (0,027 г, 0,13 ммоль) в безводном THF (0,56 мл) при -78°C добавляли *n*-бутиллитий (0,084 мл, 0,13 ммоль) (1,6М раствор в THF). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Раствор промежуточного соединения 121А (0,028 г, 0,067 ммоль) в THF (0,11 мл) добавляли по каплям через канюлю. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакцию гасили водой и нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали рассолом. Органический слой сушили (MgSO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 10% В до 100% В; скорость потока = 12 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,022 г, 0,040 ммоль, выход 59%) в виде бесцветного стекла. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.74 (dd, $J=6.5, 2.1$ Гц, 1H), 7.55 (ddd, $J=8.6, 4.6, 2.2$ Гц, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.38 (d, $J=0.7$ Гц, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.09 (dd, $J=9.4, 8.7$ Гц, 1H), 4.70 (d, $J=3.3$ Гц, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.12-4.09 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.62-1.48 (m, 4H), 1.40 (br d, $J=3.5$ Гц, 8H), 1.24-1.19 (m, 2H), 1.12-1.03 (m, 2H). MS (ESI) 541 (M+H).

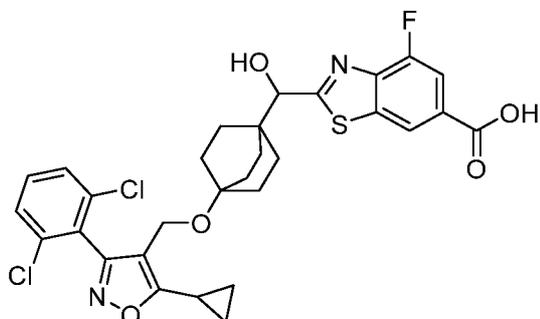
Стадия С. Пример 121

К раствору промежуточного соединения 121В (0,022 г, 0,040 ммоль) в EtOH (0,40 мл) добавляли 6М (водн.) NaOH (0,13 мл, 0,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в сосуде для работы под давлением в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали, подкисляли 1М HCl (водн.) и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические слои сушили (MgSO_4) и концентрировали. Неочищенный материал очищали препаративной HPLC. Колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1%

трифторуксусной кислоты; градиент: 38-78% В в течение 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,018 г, 0,033 ммоль, выход 82%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7.95 (br d, $J=5.1$ Гц, 1H), 7.84 (td, $J=5.4, 2.3$ Гц, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.20 (t, $J=9.2$ Гц, 1H), 4.47 (br d, $J=3.8$ Гц, 1H), 4.07 (s, 2H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.45 (br d, $J=4.9$ Гц, 3H), 1.36-1.17 (m, 9H), 1.14-1.08 (m, 2H), 1.05-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 1500. MS (ESI) 560 (M+H).

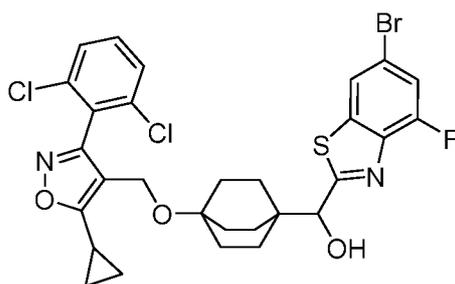
Пример 122

2-((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)(гидрокси)метил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота



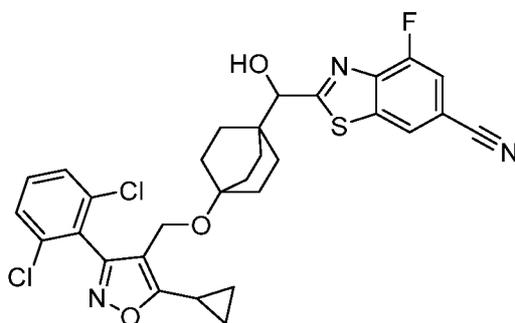
(122)

Стадия А. Промежуточное соединение 122А. Получение (6-бром-4-фторбензо[d]тиазол-2-ил)(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 121 (стадия В), путем реакции промежуточного соединения 121 А с 2,6-дибром-4-фторбензо[d]тиазолом: (0,030 г, 0,046 ммоль, выход 69%). ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 7.80 (d, $J=0.8$ Гц, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.35 (dd, $J=9.6, 1.7$ Гц, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 4.67 (d, $J=4.4$ Гц, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.14-4.10 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 6H), 1.44 (br t, $J=7.7$ Гц, 6H), 1.24-1.20 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H). MS (ESI) 653 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 122В. Получение 2-((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)(гидроксиметил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбонитрила



Сосуд для микроволновой печи, содержащий (6-бром-4-фторбензо[d]тиазол-2-ил)(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанол (0,030 г, 0,046 ммоль), Xantphos (5,3 мг, 9,2 мкмоль), Pd₂(dba)₃ (8,5 мг, 9,3 мкмоль) и цианид цинка (11 мг, 0,092 ммоль), продували азотом (3х) и добавляли безводный DMF (0,5 мл). Реакционную смесь облучали при 110°C (микроволновая печь) в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой (3х). Органический слой промывали рассолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 10% В до 100% В; скорость потока = 12 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,021 г, 0,034 ммоль, выход 75%) в виде бесцветной пены. ¹H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.02 (d, J=0.9 Гц, 1H), 7.45 (dd, J=9.6, 1.4 Гц, 1H), 7.39 (d, J=1.5 Гц, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 4.74 (d, J=5.1 Гц, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.14-4.10 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.74-1.58 (m, 6H), 1.50-1.42 (m, 6H), 1.25-1.18 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H). MS (ESI) 598 (M+H).

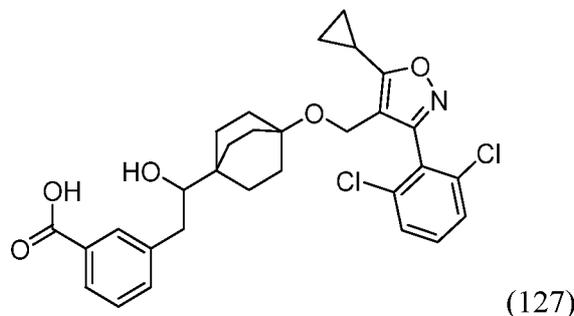
Стадия С. Пример 122

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 121 (стадия С), используя промежуточное соединение 122В в качестве исходного вещества: (0,0049 г, 0,0079 ммоль, выход 23%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.25 (dd, J=4.8, 1.7 Гц, 1H), 8.17 (dd, J=7.4, 1.7 Гц, 1H), 7.53 (br d, J=19.7 Гц, 2H), 7.43 (br d, J=3.9 Гц, 1H), 7.10 (dd, J=7.4, 4.9 Гц, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.02 (br d, J=7.7 Гц, 1H), 5.21 (quin, J=7.0 Гц, 1H), 3.98 (sxt, J=7.8 Гц, 1H), 2.60 (d, J=4.7 Гц, 4H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.31-2.23

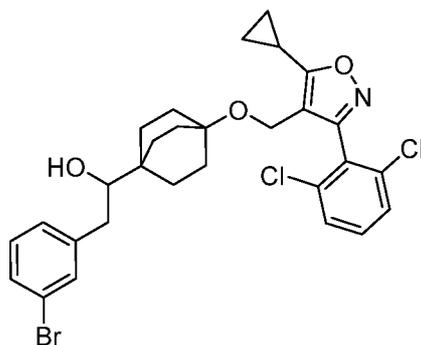
(m, 1H), 2.23-2.10 (m, 2H), 1.93 (br t, $J=9.5$ Гц, 2H), 1.29-1.17 (m, 2H), 1.01 (d, $J=6.3$ Гц, 1H), 0.86-0.73 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 1000. MS (ESI) 617 (M+H).

Пример 127

3-(2-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]-октан-1-ил)-2-гидроксиэтил)бензойная кислота



Стадия А. Промежуточное соединение 127А. Получение 2-(3-бромфенил)-1-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этан-1-ола



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 121 (стадия В) путем реакции промежуточного соединения 121А с (3-бромбензил)магния бромидом: (0,024 г, 0,040 ммоль, выход 50%). ¹Н ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 7.46-7.41 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 3H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.33 (br d, $J=10.7$ Гц, 1H), 2.77 (br d, $J=13.8$ Гц, 1H), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.52-1.45 (m, 6H), 1.34-1.21 (m, 6H), 1.16-1.06 (m, 3H), 0.94-0.81 (m, 2H). MS (ESI) 592 (M+H).

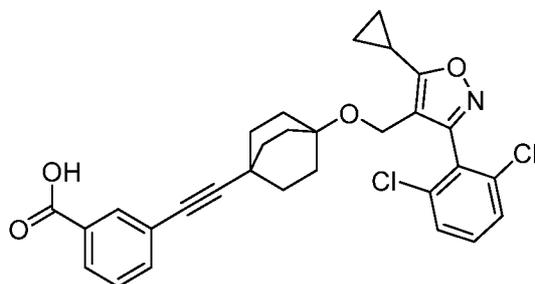
Стадия В. Пример 127

К раствору промежуточного соединения 127А (0,024 г, 0,040 ммоль) в THF (0,40 мл) при -78°C добавляли *n*-бутиллитий (0,028 мл, 0,044 ммоль) (1,6М раствор в THF). Через 5 мин добавляли свежемолотый сухой лед при помощи наконечника шпателя, и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь подкисляли 1М HCl (водн.) и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические

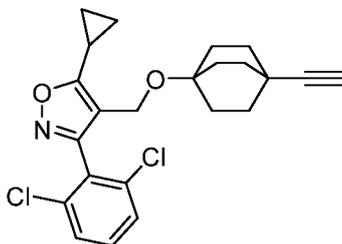
слои сушили (MgSO_4) и концентрировали. Неочищенный материал очищали препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 19-59% В в течение 20 минут, затем удерживание в течение 4 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,013 г, 0,023 ммоль, выход 57%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7.77 (s, 1H), 7.74 (br d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.10 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 2.72 (br d, $J=14.0$ Гц, 1H), 2.36-2.23 (m, 2H), 1.54-1.37 (m, 6H), 1.36-1.26 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 280. MS (ESI) 556 (M+H).

Пример 130

3-(4-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)бензойная кислота



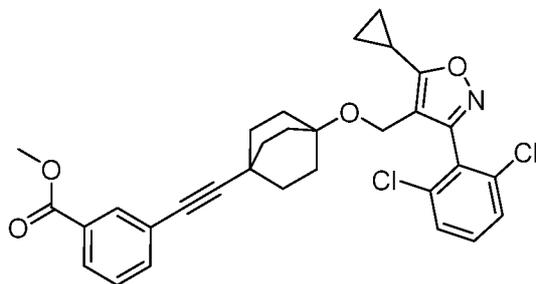
Стадия А. Промежуточное соединение 130А. Получение 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(((4-этинилбицикло[2.2.2]октан-1-ил)окси)метил)изоксазола



К раствору промежуточного соединения 121А (0,056 г, 0,13 ммоль) и K_2CO_3 (0,037 г, 0,27 ммоль) добавляли безводный MeOH (0,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. С помощью шприца добавляли диметил (1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (0,030 г, 0,16 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли эфиром, промывали 1М

K_2HPO_4 (водн.), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,054 г, 0,13 ммоль, выход 99%) в виде грязно-белой пены, которую использовали без дополнительной очистки. 1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 7.43 (d, $J=0.8$ Гц, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 2.15-2.09 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.89-1.76 (m, 6H), 1.53-1.41 (m, 6H), 1.28-1.22 (m, 2H), 1.15-1.06 (m, 2H). MS (ESI) 416 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 130В. Получение метил 3-((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-этинил)бензоата



Колбу с йодидом меди(I) (0,18 мг, 0,94 мкмоль) и аддуктом $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0,77 мг, 0,94 мкмоль) продували азотом. Метил 3-йодбензоат (0,015 г, 0,056 ммоль) и промежуточное соединение 130А (0,020 г, 0,047 ммоль) добавляли вместе с THF (0,37 мл) и TEA (0,099 мл). Реакционную смесь перемешивали при $70^\circ C$ в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 10% В до 100% В; скорость потока = 12 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,016 г, 0,029 ммоль, выход 62%). 1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.04-7.99 (m, 1H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.43 (d, $J=0.8$ Гц, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.12 (tt, $J=8.5, 5.0$ Гц, 1H), 1.94-1.83 (m, 6H), 1.54-1.45 (m, 6H), 1.27-1.22 (m, 2H), 1.14-1.06 (m, 2H). MS (ESI) 550 (M+H).

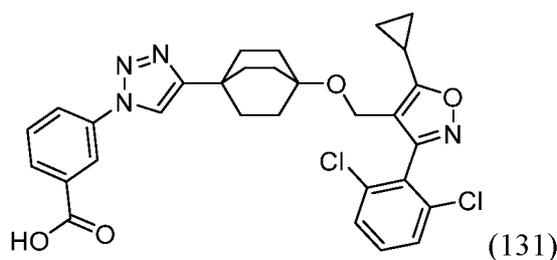
Стадия С. Пример 130

К раствору промежуточного соединения 130В (0,016 г, 0,029 ммоль) в THF (0,29 мл) добавляли 1М NaOH (водн.) (0,18 мл, 0,18 ммоль) и несколько капель MeOH. Реакционную смесь перемешивали при $70^\circ C$ в течение 2 ч. Реакционную смесь подкисляли 1М HCl (водн.) и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали

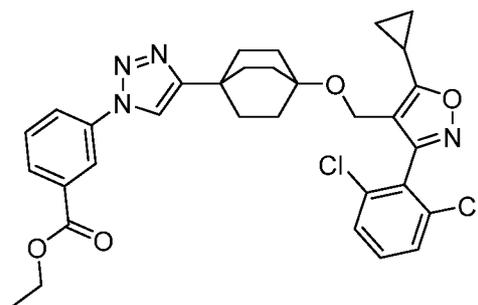
препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 26-66% В в течение 20 минут, затем удерживание в течение 4 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 0,029 ммоль, выход 98%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7.87 (br d, J=7.8 Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.54 (br d, J=7.7 Гц, 1H), 7.50-7.42 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 6H), 1.47-1.34 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 68. MS (ESI) 536 (M+H).

Пример 131

3-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензойная кислота



Стадия А. Промежуточное соединение 131А. Получение этил 3-(4-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензоата



В сосуд для работы под давлением вносили промежуточное соединение 130А (0,020 г, 0,048 ммоль), этил 3-азидобензоат (0,018 г, 0,096 ммоль) и йодид меди(I) (0,91 мг, 4,8 мкмоль). Колбу продували азотом (3х), затем добавляли THF (0,48 мл) и TEA (0,013 мл, 0,096 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч и 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 10% В до 100% В; скорость потока = 12

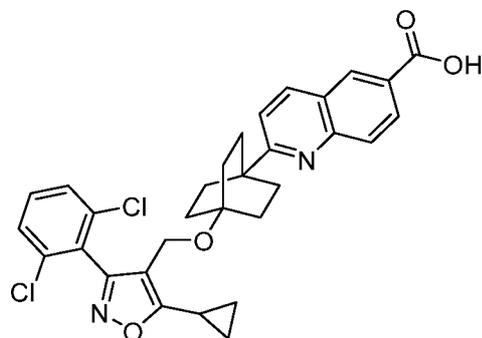
мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (0,023 г, 0,038 ммоль, выход 79%) в виде бесцветного стекла. ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.27 (s, 1H), 8.09 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.99 (dd, $J=8.1, 1.2$ Гц, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (t, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 1H), 4.43 (q, $J=7.1$ Гц, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 6H), 1.67-1.56 (m, 6H), 1.43 (t, $J=7.2$ Гц, 3H), 1.28-1.23 (m, 2H), 1.15-1.06 (m, 2H). MS (ESI) 607 (M+H).

Стадия В. Пример 131

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 130 (стадия С): (20 мг, 0,034 ммоль, выход 91%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.07 (br d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.99 (br d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.68 (t, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 6H), 1.55-1.40 (m, 6H), 1.15 (br d, $J=8.2$ Гц, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 460. MS (ESI) 579 (M+H).

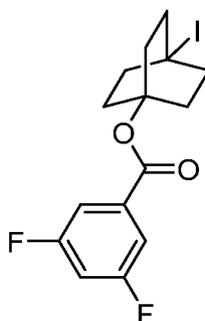
Пример 134

2-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]-октан-1-ил)хинолин-6-карбоновая кислота



(134)

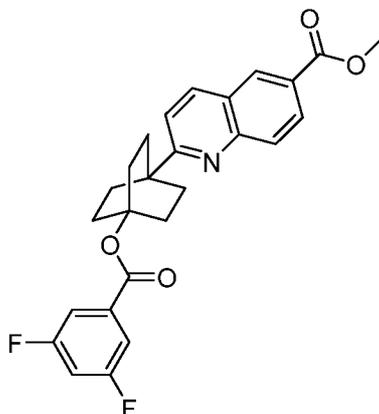
Стадия А. Промежуточное соединение 134А. Получение 3,5-дифторбензоата 4-йодбицикло[2.2.2]октан-1-ила



В грушевидную колбу объемом 100 мл вносили 4-((3,5-дифторбензоил)окси)-бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту (200 мг, 0,65 ммоль) (Shi, Y. et al. WO

2014/159802), хлорбензол (26 мл), тетраацетат свинца (370 мг, 0,84 ммоль) с последующим йодом (360 мг, 1,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере N₂, и подвергали воздействию синего излучения LED (Kessil) в течение 2,5 ч. Реакционную смесь фильтровали и объединенные фильтраты концентрировали. Продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 0,55 ммоль, выход 85%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 7.54-7.40 (m, 2H), 7.08-6.88 (m, 1H), 2.69-2.50 (m, 6H), 2.34-2.19 (m, 6H).

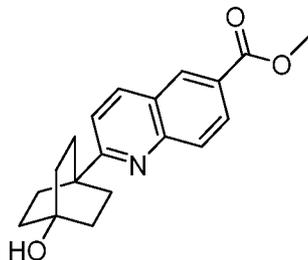
Стадия В. Промежуточное соединение 134В. Получение метил 2-(4-((3,5-дифторбензил)окси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)хинолин-6-карбоксилата



В герметичный реакционный сосуд, содержащий метил хинолин-6-карбоксилат (17 мг, 0,89 ммоль) в этаноле (1,2 мл), добавляли TFA (69 мкл, 0,89 ммоль) при 0°C. Ледяную баню удаляли, добавляли промежуточное соединение 134А (140 мг, 0,36 ммоль) и трис(триметилсилил)силан (240 мкл, 0,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C до тех пор, пока смесь не стала гомогенной, после чего добавляли AIBN (70 мг, 0,43 ммоль). Реакционный сосуд герметизировали и перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, выливали в 1М раствор K₂HPO₄ (водн.) и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (65 мг, 0,14 ммоль, выход 40%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.60-8.49 (m, 1H), 8.26 (dd, J=8.8, 2.0 Гц, 1H),

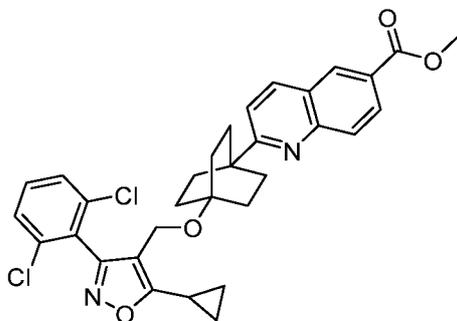
8.20-8.13 (m, 1H), 8.06 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.56-7.42 (m, 3H), 7.06-6.89 (m, 1H), 4.02-3.96 (m, 3H), 2.40-2.18 (m, 12H). MS (ESI) 452 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 134С. Получение метил 2-(4-гидроксидибцикло[2.2.2]октан-1-ил)хинолин-6-карбоксилата



В сосуд, содержащий промежуточное соединение 134В (80 мг, 0,18 ммоль), THF (2 мл) и MeOH (2 мл), добавляли метоксид натрия (66 мкл, 0,35 ммоль) (5,4М в MeOH). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, разбавляли 5% лимонной кислотой (водн.) (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 25 мл). Органические слои объединяли, промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 12 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (19 мг, 0,061 ммоль, выход 34%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM- d) δ 8.53 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 8.25 (dd, $J=8.8, 2.0$ Гц, 1H), 8.15 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 8.05 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.65-7.47 (m, 1H), 4.03-3.80 (m, 3H), 2.30-2.09 (m, 6H), 1.87-1.79 (m, 6H). MS (ESI) 312 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 134D. Получение метил 2-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)дибцикло[2.2.2]октан-1-ил)-хинолин-6-карбоксилата



В колбу вносили промежуточное соединение 134С (19 мг, 0,061 ммоль), трифторметансульфонат серебра (94 мг, 0,37 ммоль) и 2,6-ди-*трет*-бутилпиридин (81

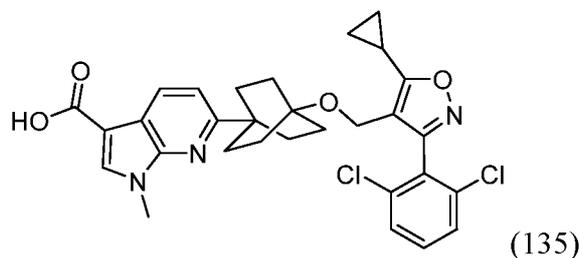
мкл, 0,37 ммоль) и DCM (1,2 мл). Смесь охлаждали до 0°C, добавляли 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (32 мг, 0,092 ммоль), и реакционную смесь оставляли для медленного охлаждения до комнатной температуры и перемешивали в течение 7 ч. Смесь фильтровали и концентрировали. Продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 12 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, 0,019 ммоль, выход 31%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.54-8.46 (m, 1H), 8.24 (dd, *J*=8.9, 1.9 Гц, 1H), 8.13 (d, *J*=8.8 Гц, 1H), 8.02 (d, *J*=8.8 Гц, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.38-7.28 (m, 2H), 4.29-4.19 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.21-2.12 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 6H), 1.68-1.58 (m, 6H), 1.30-1.22 (m, 2H), 1.15-1.05 (m, 2H). MS (ESI) 577 (M+H).

Стадия Е. Пример 134

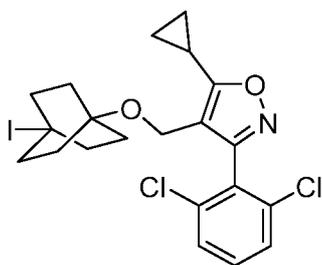
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 1 (стадия d), начиная с промежуточного соединения 134D: (3,3 мг, 0,0060 ммоль, выход 30%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.54 (s, 1H), 8.39 (d, *J*=8.9 Гц, 1H), 8.16 (br d, *J*=8.9 Гц, 1H), 7.94 (d, *J*=8.9 Гц, 1H), 7.67-7.56 (m, 4H), 4.20 (s, 2H), 2.31 (br t, *J*=4.9 Гц, 1H), 2.07-1.91 (m, 6H), 1.56-1.43 (m, 6H), 1.23-1.12 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 83. MS (ESI) 563 (M+H).

Пример 135

6-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]-октан-1-ил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоновая кислота

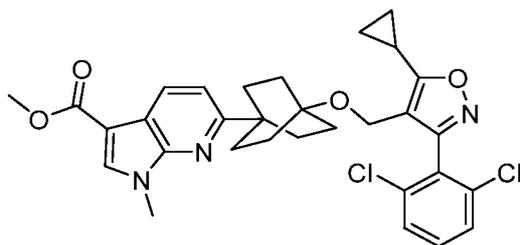


Стадия А. Промежуточное соединение 135А. Получение 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-(((4-йодбицикло[2.2.2]октан-1-ил)окси)метил)изоксазола



В сосуд вносили промежуточное соединение 16B (0,11 г, 0,25 ммоль), хлорбензол (3 мл), тетраацетат свинца (0,15 г, 0,33 ммоль), а затем йод (0,14 г, 0,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере азота и подвергали воздействию синего излучения LED (Kessil) в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали и осадок на фильтре промывали DCM. Органический слой промывали тиосульфатом натрия, рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 0,20 ммоль, выход 77%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 7.54-7.13 (m, 3H), 2.55-2.34 (m, 6H), 2.13-1.90 (m, 1H), 1.66-1.44 (m, 6H), 1.28-1.17 (m, 2H), 1.11-0.98 (m, 2H). MS (ESI) 518 (M+H).

Стадия В. Промежуточный продукт 135B. Получение метил 6-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксилата



В герметичный реакционный сосуд, содержащий метил 1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксилат (37 мг, 0,19 ммоль) в этаноле (0,4 мл), добавляли TFA (15 мкл, 0,19 ммоль) при 0°C. Ледяную баню удаляли, и добавляли промежуточное соединение 135A (40 мг, 0,077 ммоль) и трис(триметилсилил)силан (52 мкл, 0,17 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C до гомогенного состояния, после чего добавляли AIBN (15 мг, 0,093 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали, выливали в 1M K₂HPO₄ (водн.), экстрагировали EtOAc, и органическую фазу промывали рассолом, сушили над

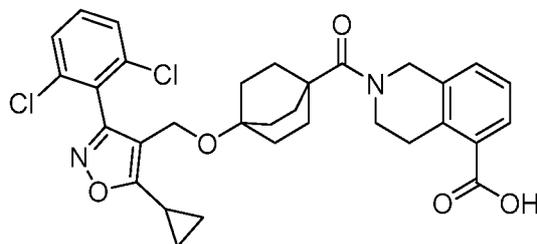
сульфатом натрия и концентрировали. Продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 12 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (4,0 мг, 6,9 мкмоль, выход 9%). MS (ESI) 580 (M+H).

Стадия С. Пример 135

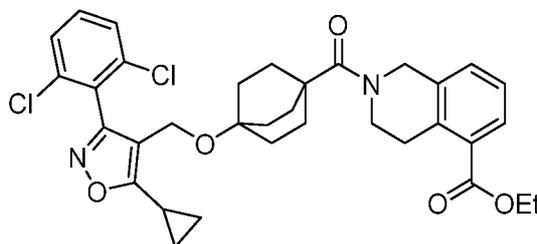
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 1 (стадия D), начиная с промежуточного соединения 135В: (1,7 мг, 0,0030 ммоль, выход 42%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.34-8.12 (m, 1H), 7.76-7.62 (m, 1H), 7.39-7.16 (m, 2H), 7.13 (br s, 1H), 7.03 (br s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.32 (br s, 1H), 2.01-1.79 (m, 6H), 1.59-1.37 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.09 (br d, J=2.9 Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 9. MS (ESI) 566 (M+H).

Пример 139

2-(4-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоновая кислота



Стадия А. Промежуточное соединение 139А. Получение этил 2-(4-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксилата



К раствору промежуточного соединения 16В (0,020 г, 0,050 ммоль) в DMF (0,23 мл) добавляли НАТУ (0,020 г, 0,060 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин добавляли этил 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбоксилат (0,010 г, 0,060 ммоль) и основание Хунига (0,02 мл, 0,12 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 18 ч смесь разбавляли EtOAc, и органическую фазу

промывали водой и рассолом, сушили (MgSO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (4 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 18 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, 0,040 ммоль, выход 77%). MS (ESI) 624 (M+H). ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 7.84 (br d, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.44 (br d, $J=7.7$ Гц, 2H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 4.74 (br s, 2H), 4.37 (q, $J=6.9$ Гц, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.81 (br s, 2H), 3.25 (br s, 2H), 2.14 (br d, $J=4.4$ Гц, 1H), 1.97 (br s, 6H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.41 (br t, $J=6.9$ Гц, 4H), 1.34-1.21 (m, 5H), 1.12 (br d, $J=6.1$ Гц, 3H).

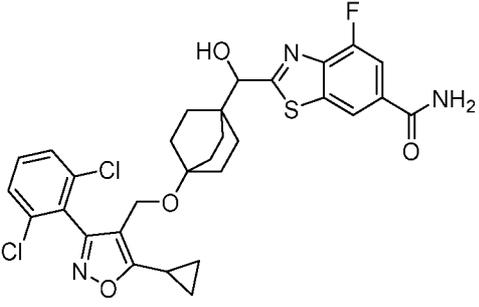
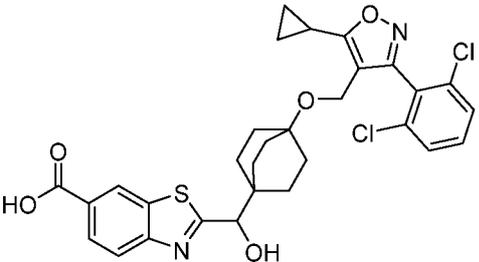
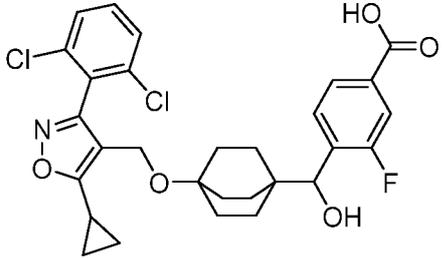
Стадия D. Пример 139

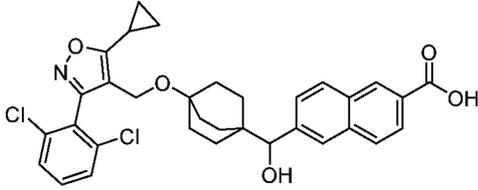
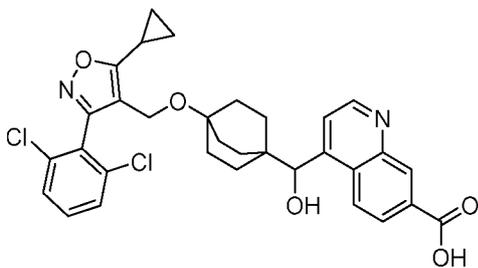
К раствору промежуточного соединения 139А (0,020 г, 0,040 ммоль) в THF (0,39 мл), MeOH (0,20 мл) и воде (0,20 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (0,012 г, 0,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, после чего растворитель концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонок: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 40-80% В в течение 20 минут, затем 3-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,017 г, 0,029 ммоль, выход 88%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7.68-7.63 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.35 (br d, $J=7.3$ Гц, 1H), 7.23 (t, $J=7.6$ Гц, 1H), 4.61 (br s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.68 (br s, 1H), 3.01 (br s, 2H), 2.28-2.19 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 6H), 1.39-1.30 (m, 6H), 1.14-1.06 (m, 2H), 1.02 (br d, $J=2.7$ Гц, 2H), 0.95 (d, $J=6.1$ Гц, 1H). FXR EC₅₀ (нМ) = 1400. MS (ESI) 596 (M+H).

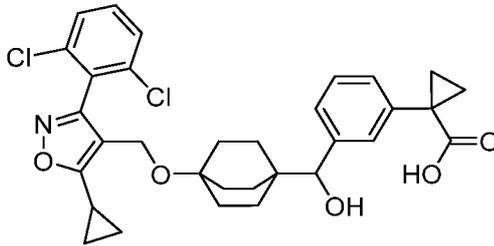
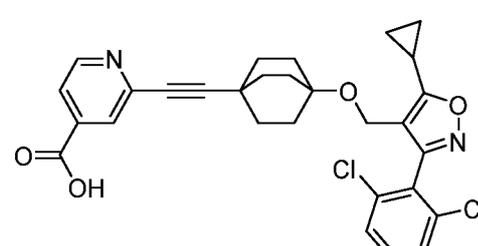
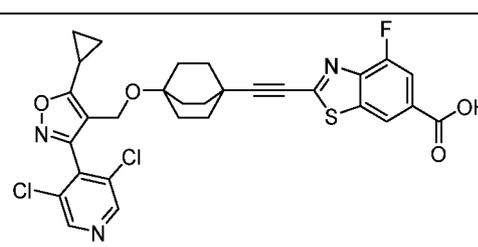
Соединения по следующим примерам в таблице 3 получали в соответствии со способами, описанными в настоящем документе, с использованием соответствующих исходных материалов, реагентов и условий.

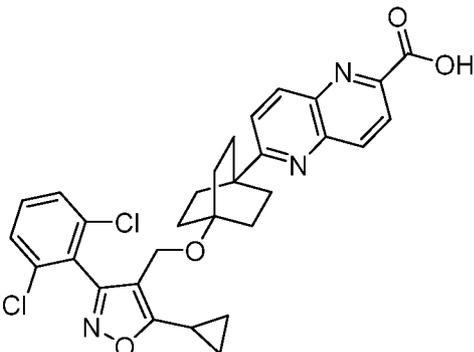
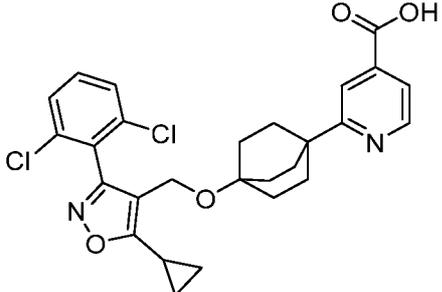
Таблица 3

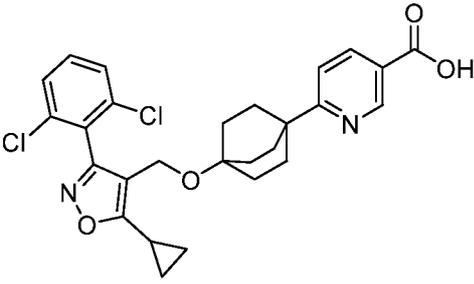
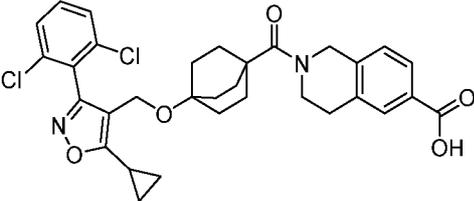
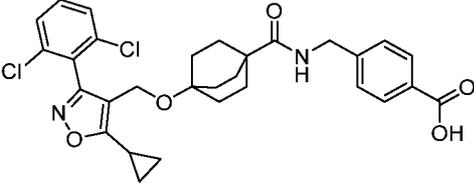
№ Пр.	Структура & Название	^1H ЯМР, FXR EC ₅₀ & MS (ESI)	Метод
-------	----------------------	---	-------

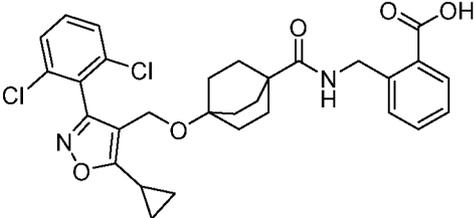
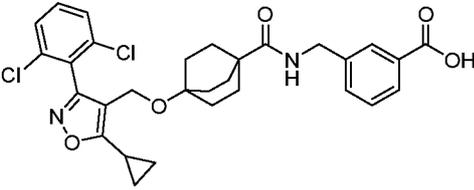
123	 <p>2-((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)(гидрокси)метил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоксамид</p>	<p>FXR EC₅₀ (нМ) = 280. MS (ESI) 616 (M+H).</p>	Пр. 122
124	 <p>2-((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)(гидрокси)метил)бензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.06-7.98 (m, 2H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.57-7.51 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.65-1.45 (m, 6H), 1.30 (br t, J=7.8 Гц, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.06 (br d, J=2.7 Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 490. MS (ESI) 590 (M+H).</p>	Пр. 121
125	 <p>4-((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)(гидрокси)метил)-3-фторбензойная кислота</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7.75 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.49 (t, J=7.5 Гц, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.30-2.21 (m, 1H), 1.48 (br s, 3H), 1.39-1.18 (m, 9H), 1.15-1.09 (m, 2H), 1.05</p>	Пр. 121

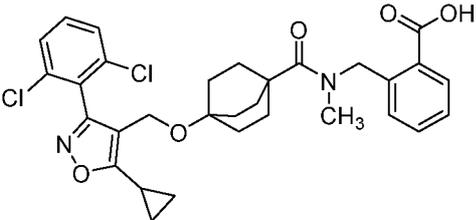
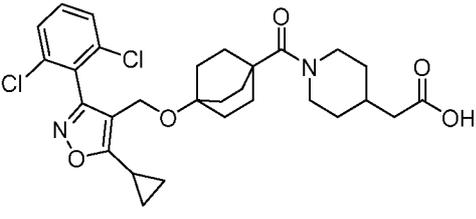
		(br d, J=3.1 Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 1600. MS (ESI) 560 (M+H).	
126	 <p>6-((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)(гидроксиметил)-2-нафтойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.54 (s, 1H), 8.02-7.91 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.45 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.29-2.19 (m, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.59-1.45 (m, 3H), 1.35 (br d, J=6.7 Гц, 3H), 1.28-1.18 (m, 6H), 1.15-1.08 (m, 2H), 1.06-0.98 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 600. MS (ESI) 592 (M+H)	Пр. 121
128	 <p>4-((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)(гидроксиметил)хинолин-7-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.03 (d, J=4.6 Гц, 1H), 8.31 (d, J=8.2 Гц, 1H), 8.28 (d, J=7.0 Гц, 1H), 7.93 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.56 (d, J=4.3 Гц, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 4.13 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.91 (s, 1H), 2.26-2.20 (m, 1H), 1.65-1.40 (m, 6H), 1.24 (br d, J=7.3 Гц, 6H), 1.10 (dt, J=8.2, 2.9 Гц, 2H), 1.04 (br d, J=2.7 Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 700. MS	Пр. 121

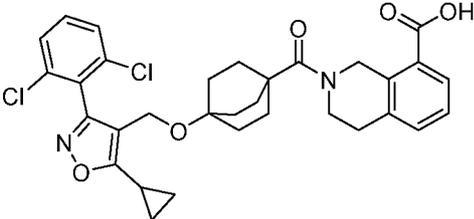
		(ESI) 593 (M+H).	
129	 <p>1- (3-((4-((5-циклопропил-3-(2,6- дихлорфенил)изоксазол-4- ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1- ил)(гидрокси)метил)фенил)- циклопропан-1-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.62-7.58 (m, 2H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.22-7.12 (m, 2H), 7.10 (br s, 1H), 7.02 (br d, J=6.4 Гц, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.43 (br s, 5H), 1.29 (br d, J=6.1 Гц, 3H), 1.23 (br d, J=7.3 Гц, 6H), 1.15-1.09 (m, 2H), 1.09-1.00 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 3000. MS (ESI) 582 (M+H).	Пр. 121
132	 <p>2-((4-((5-циклопропил-3-(2,6- дихлорфенил)изоксазол-4- ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1- ил)этинил)изоникотиновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.67 (d, J=5.0 Гц, 1H), 7.72 (d, J=5.0 Гц, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.90-1.76 (m, 6H), 1.48-1.36 (m, 6H), 1.14 (dt, J=8.2, 2.9 Гц, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 3500. MS (ESI) 537 (M+H).	Пр. 130
133	 <p>2-((4-((5-циклопропил-3-(3,5- дихлор-4-фторопирidin-2-ил) изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1- ил)этинил)изоникотиновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.79 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 7.79 (d, J=11.1 Гц, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H),	Пр. 130

	дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота	1.98-1.85 (m, 6H), 1.52-1.39 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 180. MS (ESI) 537 (M+H)	
136	 <p>6-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,5-нафтиридин-2-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.39 (d, J=8.9 Гц, 1H), 8.33 (d, J=8.7 Гц, 1H), 8.22 (d, J=8.7 Гц, 1H), 7.84 (d, J=9.1 Гц, 1H), 7.65 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.32 (tt, J=8.4, 5.1 Гц, 1H), 2.02-1.96 (m, 6H), 1.54-1.46 (m, 6H), 1.14 (dt, J=8.3, 3.1 Гц, 2H), 1.10-1.07 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 36. MS (ESI) 564 (M+H).	Пр. 135
137	 <p>2-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)изоникотиновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.57 (br s, 1H), 7.68-7.61 (m, 3H), 7.61-7.50 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.44-2.27 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 6H), 1.53-1.41 (m, 6H), 1.15 (br d, J=8.2 Гц, 2H), 1.09 (br d, J=2.7 Гц, 2H) FXR EC ₅₀ (нМ) = 420. MS (ESI) 513 (M+H).	Пр. 135

138	 <p>6-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)никотиновая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.14 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.70-7.53 (m, 3H), 7.42 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.37-2.22 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 6H), 1.52-1.41 (m, 6H), 1.15 (br d, $J=8.2$ Гц, 2H), 1.08 (br d, $J=2.7$ Гц, 2H) FXR EC ₅₀ (нМ) = 440. MS (ESI) 513 (M+H).	Пр. 135
140	 <p>2-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7.67 (br d, $J=3.4$ Гц, 2H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.27 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 4.64 (br s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.71 (br s, 2H), 2.77 (br s, 2H), 2.28-2.17 (m, 1H), 1.75 (br d, $J=7.0$ Гц, 6H), 1.39-1.28 (m, 6H), 1.08 (br d, $J=8.2$ Гц, 2H), 1.02 (br d, $J=3.1$ Гц, 1H), 0.95 (d, $J=6.1$ Гц, 1H) FXR EC ₅₀ (нМ) = 1700. MS (ESI) 596 (M+H).	Пр. 139
141	 <p>4-(((4-((5-циклопропил-3-(2,6-</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.00 (br s, 1H), 7.85 (br d, $J=6.7$ Гц, 2H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.26	Пр. 139

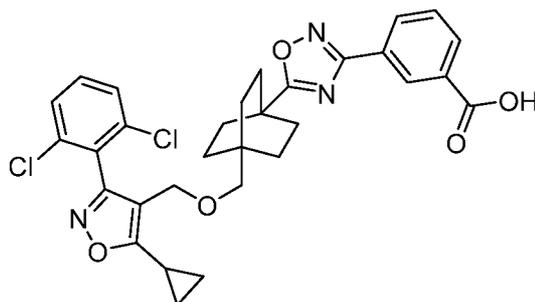
	<p>дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамидо)метил)бензойная кислота</p>	<p>(br d, J=6.4 Гц, 2H), 4.25 (br s, 2H), 4.13 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.70 (br s, 6H), 1.35 (br d, J=7.3 Гц, 6H), 1.15-1.09 (m, 2H), 1.06 (br d, J=2.4 Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 2800. MS (ESI) 570 (M+H).</p>	
142	 <p>2-(((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамидо)метил)бензойная кислота</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7.90 (br s, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.25 (br t, J=7.5 Гц, 1H), 7.14 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 4.44 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 4.08 (s, 2H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 6H), 1.34-1.24 (m, 6H), 1.12-1.04 (m, 2H), 1.04-0.98 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 1300. MS (ESI) 570 (M+H).</p>	Пр. 139
143	 <p>3-(((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамидо)метил)бензойная кислота</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.01-7.95 (m, 1H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 4.19 (br d, J=5.8 Гц, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.26-2.17 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 6H), 1.33-</p>	Пр. 139

		1.24 (m, 6H), 1.12-1.04 (m, 2H), 1.03-0.97 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 1300. MS (ESI) 570 (M+H).	
144	 <p>2-((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-N-метилбицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамидо)метил)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.83 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.30 (br t, J=7.5 Гц, 1H), 6.93 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 4.79 (br s, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.95-2.83 (m, 3H), 2.22 (br s, 1H), 1.79 (br s, 6H), 1.32 (br s, 6H), 1.11-1.05 (m, 2H), 1.01 (br d, J=3.1 Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 160. MS (ESI) 584 (M+H).	Пр. 139
145	 <p>2-(1-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)уксусная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.60-7.54 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 1H), 4.15 (br d, J=13.1 Гц, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.72-2.58 (m, 2H), 2.29-2.18 (m, 1H), 2.08 (br d, J=6.9 Гц, 2H), 1.88-1.76 (m, 1H), 1.75-1.64 (m, 6H), 1.59 (br d, J=11.7 Гц, 2H), 1.37-1.24 (m, 6H), 1.08 (br d, J=8.2 Гц, 2H), 1.01 (br d, J=2.7 Гц, 2H), 0.96-0.83 (m, 2H). FXR EC ₅₀	Пр. 139

		(нМ) = 3800. MS (ESI) 562 (M+H).	
146	 <p>2-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.77 (s, 1H), 7.67 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.21 (br d, J=7.9 Гц, 1H), 4.66 (br s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.74-3.62 (m, 2H), 2.76 (br s, 2H), 2.30-2.17 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 6H), 1.41-1.30 (m, 6H), 1.13-1.05 (m, 2H), 1.05-0.99 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 3100. MS (ESI) 596 (M+H).	Пр. 139

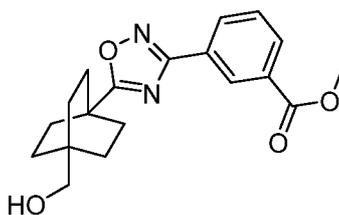
Пример 151

3-(5-(4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота



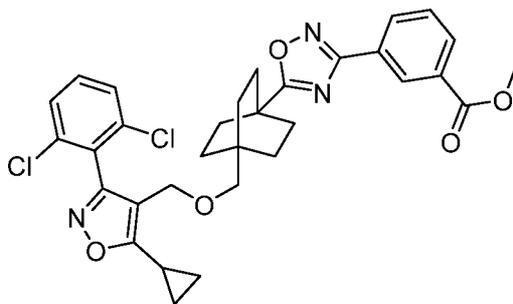
(151)

Стадия А. Промежуточное соединение 151А. Получение метил 4-(5-(4-гидроксиметил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензоата



В грушевидную колбу объемом 25 мл вносили 4-(гидроксиметил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту (160 мг, 0,85 ммоль) (Kiesman W. F. et. al. WO 2001/034610) и BOP (38 мг, 0,85 ммоль) в DMF (1 мл) с последующим метил (Z)-3-(N'-гидроксикарбамимидоил)бензоатом (Tung, R.D. WO 2016/073545) (150 мг, 0,77 ммоль). К этой смеси добавляли Et₃N (0,32 мл, 2,3 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и в течение 4 ч при 100°C. Реакционную смесь охлаждали, растворитель концентрировали и остаток растворяли в EtOAc (50 мл). Органическую фазу промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г колонка с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; 0-30% В; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, выход 45%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ = 8.54 (t, J=1.5 Гц, 1H), 8.26 (dt, J=7.8, 1.5 Гц, 1H), 8.16 (dt, J=7.9, 1.6 Гц, 1H), 7.74 (t, J=7.7 Гц, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.46 (t, J=5.5 Гц, 1H), 3.99-3.85 (m, 3H), 3.11 (d, J=5.4 Гц, 2H), 1.99 (d, J=7.8 Гц, 6H), 1.55-1.39 (m, 6H). MS (ESI) 343 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 151В. Получение метил 3-(5-(4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензоата



В сцинтилляционный флакон объемом 20 мл вносили промежуточное соединение 151А (50 мг, 0,15 ммоль), 2,6-ди-*трет*-бутилпиридин (0,12 мл, 0,51 ммоль), сухой DCM (1 мл) с последующим трифторметансульфонатом серебра (110 мг, 0,44 ммоль). Раствор 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазола (150 мг, 0,44 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и разбавляли смесью DCM:MeOH (1:1; 4 мл). Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток фильтровали через слой SiO₂, элюируя сначала гексанами, а

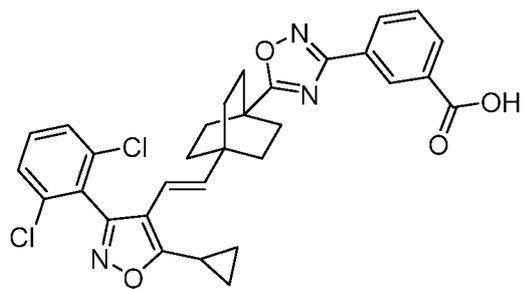
затем EtOAc, чтобы собрать неочищенный продукт. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (Waters XBridge C18, 19 x 150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ-ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 45-95% В течение 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В (скорость потока: 15 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, выход 14%). ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 8.59-8.46 (m, 1H), 8.24 (dd, *J*=7.8, 1.3 Гц, 1H), 8.19-8.10 (m, 1H), 7.80-7.69 (m, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.61-7.50 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.96 (s, 2H), 2.38-2.22 (m, 1H), 2.00-1.74 (m, 6H), 1.42-1.21 (m, 6H), 1.19-1.01 (m, 4H). MS (ESI) 608 (M+H).

Стадия С. Пример 151

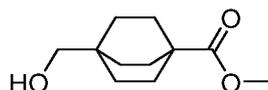
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 151В (23 мг, 0,038 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли раствор NaOH (7,6 мг, 0,19 ммоль) в H₂O (0,5 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали. Через 18 ч смесь разбавляли 5% лимонной кислотой (водн.) (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонка: Waters XBridge C18, 19 x 150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10-мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 15-55% В в течение 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,0096 г, выход 42%). ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 8.58-8.48 (m, 1H), 8.19 (dt, *J*=7.7, 1.4 Гц, 1H), 8.12 (dt, *J*=7.8, 1.3 Гц, 1H), 7.76-7.62 (m, 3H), 7.62-7.50 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.34 -2.26 (m, 1H), 1.97-1.79 (m, 6H), 1.42-1.25 (m, 6H), 1.20-1.02 (m, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) = 150. MS (ESI) 594 (M+H).

Пример 159

(*E*)-3-(5-(4-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло-[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота

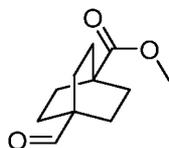


Стадия А. Промежуточное соединение 159А. Получение метил 4-(гидроксиметил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



К перемешиваемому раствору 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (1,5 г, 7,1 ммоль) в THF (17 мл) добавляли комплекс боран-диметилсульфид (2,0 мл, 21 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали. Через 4 ч реакционную смесь гасили MeOH (добавление по каплям в течение 15 мин при охлаждении) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель концентрировали и неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (80 г картридж с силикагелем; А = PE, В = EtOAc; градиент 25 мин; от 0% до 50% В; скорость потока = 60 мл/мин; TLC визуализировали с помощью KMnO₄). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 6,6 ммоль, выход 93%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3.56 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 3.05 (s, 1H), 1.78-1.64 (m, 6H), 1.37-1.27 (m, 6H).

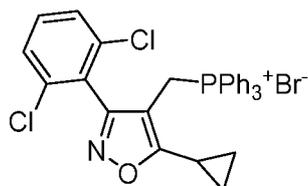
Стадия В. Промежуточное соединение 159В. Получение метил 4-формилбицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



К раствору промежуточного соединения 159А (0,10 г, 0,50 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли DMP (0,28 г, 0,66 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 3 ч реакционную смесь охлаждали до 0°C и осторожно гасили раствором насыщ. NaHCO₃ (водн.) (30 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (2×15 мл). Органические слои объединяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем, А

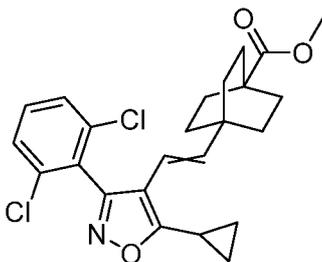
= PE, B = EtOAc; градиент 15 мин; 20% до 100% B; скорость потока = 12 мл/мин; TLC визуализировали с помощью KMnO_4). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,070 г, 0,34 ммоль, выход 67%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 9.4 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.86-1.82 (m, 7H), 1.69-1.66 (m, 5H).

Стадия С. Промежуточное соединение 159С. Получение бромида 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метил)трифенилфосфония



К раствору 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазола (1,5 г, 4,3 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли трифенилфосфин (2,3 г, 8,6 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 120°C . Через 24 ч реакционную смесь охлаждали, смесь фильтровали и твердый продукт промывали толуолом с получением указанного в заголовке соединения (2,2 г, 3,5 ммоль, выход 80%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.88-7.80 (m, 3H), 7.65-7.41 (m, 15H), 4.93 (d, $J = 14\text{H}$, 2H), 1.76-1.66 (m, 1H), 0.73-0.56 (m, 4H). MS (ESI) 528 (M+H).

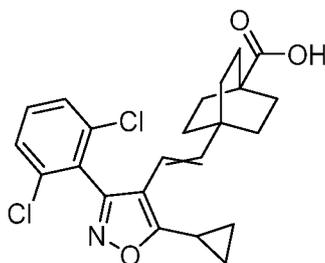
Стадия D. Промежуточное соединение 159D. Получение метил 4-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2,2,2]октан-1-карбоксилата



К суспензии промежуточного соединения 159С (0,26 г, 0,43 ммоль) (свежий азеотроп с толуолом) в THF (5 мл) при -78°C добавляли бис(триметилсилил)амид лития (0,57 мл, 0,57 ммоль) (1M раствор в THF). Цвет реакционной смеси становился желтым при добавлении основания. Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин и при комнатной температуре в течение 30 мин, после чего цвет изменился на темно-коричневый. К вышеуказанной смеси по каплям добавляли промежуточное соединение 159В (0,070 г, 0,36 ммоль) в THF (2 мл), после чего цвет снова изменялся на желтый. Реакционную смесь перемешивали при 60°C . Через 6 ч реакционную смесь

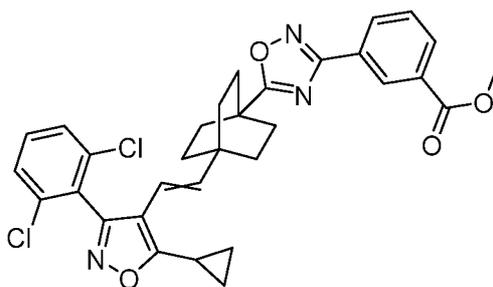
охлаждали, гасили насыщ. NH_4Cl (водн.) (40 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем, А = PE, В = EtOAc ; градиент 15 мин; от 0% до 40% В; скорость потока = 12 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,045 г, 0,072 ммоль, выход 20%) в виде бесцветного остатка. ^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 7.42-7.34 (m, 3H), 5.82 (d, $J = 16.2$ Гц, 1H), 5.33 (d, $J = 16.2$ Гц, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.78-1.66 (m, 7H), 1.42-1.31 (m, 6H), 1.22-1.12 (m, 4H). MS (ESI) 447 (M+H). Продукт получали в виде смеси 3:1 *транс/цис* изомеров, которую невозможно разделить колоночной флэш-хроматографией. Соотношение определяли с помощью ^1H ЯМР на основе интеграции характеристических протонов.

Стадия Е. Промежуточное соединение 159Е. Получение 4-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты



Промежуточное соединение 159D (40 мг, 0,090 ммоль) растворяли в MeOH (1 мл). К этому раствору добавляли гидроксид натрия (9,0 мг, 0,22 ммоль), растворенный в воде (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 75°C . Через 6 ч реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (10 мл) и подкисляли 1,5М HCl до pH ~ 3 . Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×10 мл), органическую фазу объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт сушат *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 0,063 ммоль, выход 70%), которое использовали на последующих стадиях без дополнительной очистки или определения характеристик. MS (ESI) 432 (M+H).

Стадия F. Промежуточное соединение 159F. Получение метил 3-(5-(4-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензоата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 159E (20 мг, 0,046 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли метил (*Z*)-3-(*N*'-гидроксикарбамимидоил)бензоат (Tung, R.D. WO 2016/073545) (9,0 мг, 0,046 ммоль), BOP (23 мг, 0,051 ммоль) и триэтиламин (0,019 мл, 0,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и в течение 4 часов при 100°C. Реакционную смесь охлаждали, растворитель концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл), промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонка: Waters XBridge C18, 19 x 150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10-мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 15-90% В в течение 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (8,0 мг, выход 29%): ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=7.1 Гц, 1H), 8.15 (d, *J*=7.8 Гц, 1H), 7.78-7.49 (m, 4H), 6.06 (d, *J*=16.4 Гц, 1H), 5.25 (d, *J*=16.4 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.04-1.81 (m, 6H), 1.51-1.36 (m, 6H), 1.20-0.97 (m, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) = 4600. MS (ESI) 590 (M+H). Продукт получали в виде смеси *транс/цис* изомеров в соотношении приблизительно 1:1. Соотношение определяли с помощью ¹H ЯМР на основе интеграции характеристических протонов.

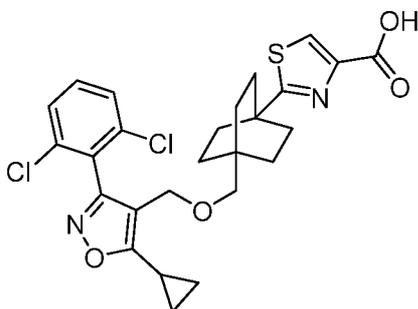
Стадия G. Пример 159

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 151 (стадия С), при необходимости заменяя промежуточное соединение 159F. *Цис/транс* изомеры разделяли препаративной HPLC (колонка: Waters XBridge C18, 19 x 150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10-мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 15-75% В в течение 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (4,8 мг, выход 15%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 8.51 (s,

1H), 8.20 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 8.12 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.76-7.64 (m, 3H), 7.64-7.54 (m, 1H), 6.05 (d, $J=16.6$ Гц, 1H), 5.25 (d, $J=16.6$ Гц, 1H), 2.41- 2.35 (m, 1H), 2.03-1.86 (m, 6H), 1.55-1.36 (m, 6H), 1.21-0.98 (m, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) = 14. MS (ESI) 576 (M+H). Полученный таким образом продукт представлял собой преимущественно *транс*-изомер, как определено ¹H ЯМР на основе интеграции характеристических протонов. *Цис*-изомер обозначен ниже как пример 163.

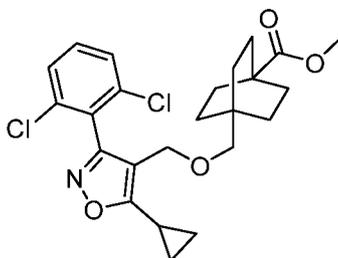
Пример 162

2-(4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)тиазол-4-карбоновая кислота



(162)

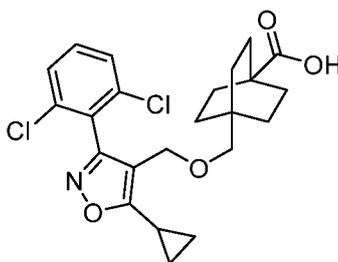
Стадия А. Промежуточное соединение 162А. Получение метил 4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)бицикло[2,2,2]октан-1-карбоксилата



В скintилляционный флакон объемом 20 мл добавляли метил 4-(гидроксиметил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат (200 мг, 1,0 ммоль) (Al Hussainy, R. et al. *Nucl. Med. Biol.* 2012, 39, 1068-1076), 2,6-ди-*трет*-бутилпиридин (0,91 мл, 4,0 ммоль), сухой DCM (2 мл) с последующим трифторметансульфонатом серебра (780 мг, 3,0 ммоль) при 0°C. Раствор 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-изоксазола (1,1 г, 3,0 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и разбавляли смесью DCM:MeOH (1:1; 10 мл). Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 25%

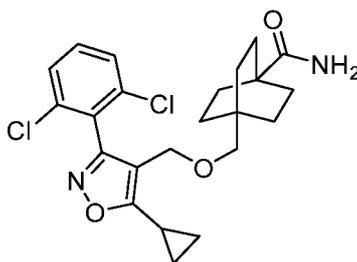
В; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (0,18 г, выход 35%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ESI) 464 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 162В. Получение 4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты



К перемешиваемому раствору продукта, промежуточного соединения 162А (180 мг, 0,39 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (39 мг, 0,97 ммоль) в H₂O (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 70°C, охлаждали, разбавляли 5% лимонной кислотой (водн.) (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали. Продукт сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (0,12 г, выход 67%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ = 11.94 (s, 1H), 7.71-7.46 (m, 3H), 4.22 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.37-2.23 (m, 1H), 1.64-1.45 (m, 6H), 1.24-1.00 (m, 10H).

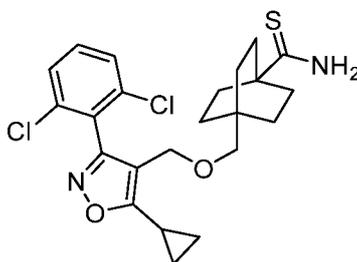
Стадия С. Промежуточное соединение 162С. Получение 4-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид



В грушевидную колбу объемом 25 мл добавляли промежуточное соединение 162В (45 мг, 0,10 ммоль), BOP (49 мг, 0,11 ммоль) и DMF (2 мл). К этой смеси добавляли Et₃N (0,070 мл, 0,50 ммоль) и хлорид аммония (53 мг, 1,0 ммоль). После перемешивания в течение 18 ч растворитель концентрировали и остаток растворяли в EtOAc (50 мл). Органическую фазу промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной

HPLC (колонка: Waters XBridge C18, 19 x 150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10-мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 15-55% В в течение 20 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, выход 22%). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ 7.70-7.61 (m, 2H), 7.60-7.47 (m, 1H), 6.82 (br s, 1H), 6.62 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.60-1.37 (m, 6H), 1.21-0.94 (m, 10H). FXR EC₅₀ (нМ) = 180. MS (ESI) 449 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 162D. Получение 4-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карботиоамида



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 162С (55 мг, 0,12 ммоль) в THF (2 мл) добавляли реагент Лавессона (50 мг, 0,12 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником. Через 2 ч реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,045 г, выход 18%) в виде бледно-желтого твердого вещества, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки или определения характеристик. MS (ESI) 465 (M + H).

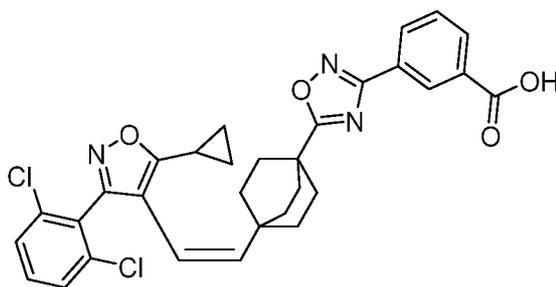
Стадия E. Пример 162

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 162D (40 мг, 0,086 ммоль) в 1,4-диоксане добавляли 3-бром-2-оксопропановую кислоту (14 мг, 0,086 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C. Через 4 ч реакционную смесь охлаждали, разбавляли 5% лимонной кислотой (водн.) (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонка: Waters XBridge C18, 19 x 150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10-мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 15-50% В в течение

25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,013 г, выход 27%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ 8.28 (s, 1H), 7.71-7.60 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.84-1.69 (m, 6H), 1.37-1.20 (m, 6H), 1.17-1.07 (m, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) = 1300. MS (ESI) 533 (M+H).

Пример 163

(Z)-3-(5-(4-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло-[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота

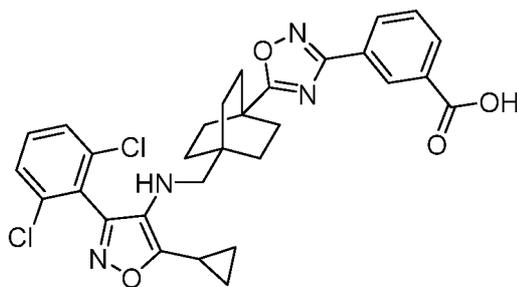


(163)

Указанное в заголовке соединение получали путем разделения *транс/цис* изомеров, полученных на стадии G, для получения соединения по примеру 159: (3,6 мг, выход 12%, грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ 13.34 (s, 1H), 8.51 (br s, 1H), 8.19 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.76-7.59 (m, 3H), 7.59-7.51 (m, 1H), 5.82 (d, $J=12.2$ Гц, 1H), 5.63 (d, $J=12.2$ Гц, 1H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 6H), 1.62-1.51 (m, 6H), 1.19-1.08 (m, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) = 211. MS (ESI) 576 (M+H). Полученный таким образом продукт представлял собой преимущественно *цис*-изомер, определенный с помощью ^1H ЯМР на основе интеграции характеристических протонов. *Транс*-изомер обозначен выше как соединение по примеру 159.

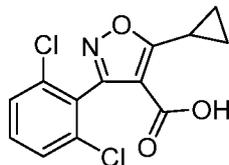
Пример 166

3-(5-(4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)амино)метил)бицикло-[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота.



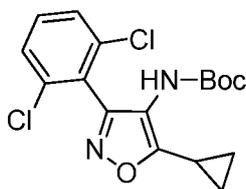
(166)

Стадия А. Промежуточное соединение 166А. Получение 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-карбоновой кислоты



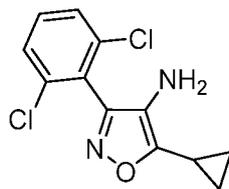
В грушевидную колбу объемом 25 мл вносили метил 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-карбоксилат (2,0 г, 6,1 ммоль) (Genin, M.J., et al. WO 2009/012125) и EtOH (10 мл). Смесь охлаждали до 0°C, затем добавляли 1М NaOH (водн.) (12 мл, 12 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при 80°C реакционную смесь охлаждали и растворитель концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл), промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, выход 85%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ = 7.78-7.30 (m, 3H), 2.96-2.81 (m, 1H), 1.43-1.08 (m, 4H). MS (ESI) =298 (M+H).

Стадия В Промежуточный Продукт 166В. Получение *tert*-бутил (5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)карбамата



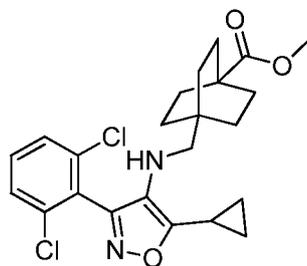
В грушевидную колбу объемом 25 мл вносили промежуточное соединение 166А (1,8 г, 5,9 ммоль), Et₃N (0,82 мл, 5,9 ммоль) и *tert*-бутанол (20 мл). К этой смеси добавляли DPPA (1,3 мл, 5,9 ммоль) по каплям в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при 85°C. Через 12 ч реакционную смесь охлаждали и растворитель концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл), промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 25 мин; от 0% В до 30% В; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, выход 50%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ = 8.62 (br. s., 1H), 7.73-7.39 (m, 3H), 2.23-1.99 (m, 1H), 1.40-1.19 (m, 9H), 1.14-0.79 (m, 4H). MS (ESI) 369 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 166С. Получение 5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-амина



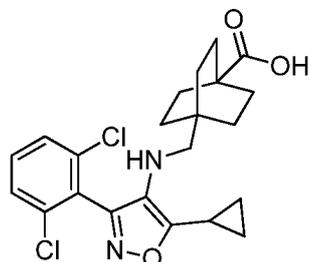
В грушевидную колбу объемом 25 мл вносили промежуточное соединение 166В (500 мг, 1,4 ммоль) в DCM (5 мл). К этой смеси добавляли TFA (1,0 мл, 14 ммоль) при 0°C. Смесь нагревали до комнатной температуры при перемешивании. Через 18 ч растворитель концентрировали и остаток разбавляли насыщ. NaHCO₃ (водн.) (250 мл) и экстрагировали EtOAc (250 мл). Органическую фазу промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (230 мг, выход 50%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ = 7.68-7.49 (m, 3H), 3.86 (s, 2H), 2.18 (s, 1H), 1.09-0.86 (m, 4H). MS (ESI) = 269 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 166D. Получение метил 4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)амино)метил)бицикло[2,2,2]октан-1-карбоксилата



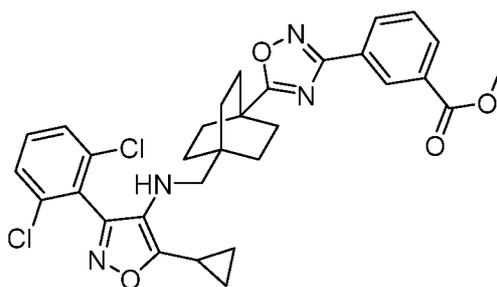
В грушевидную колбу объемом 25 мл вносили промежуточное соединение 166С (200 мг, 0,74 ммоль), промежуточное соединение 159В (150 мг, 0,74 ммоль) и MeOH (5 мл). Смесь охлаждали до 0°C, затем добавляли ледяную AcOH (4,3 мкл, 0,074 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение 2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли цианоборогидрид натрия (47 мг, 0,74 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин растворитель концентрировали, и остаток разбавляли насыщ. NaHCO₃ (водн.) (25 мл) и экстрагировали EtOAc (25 мл). Органическую фазу промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 75%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ESI) = 449 (M+H).

Стадия Е. Промежуточное соединение 166Е. Получение 4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты



В грушевидную колбу объемом 25 мл вносили промежуточное соединение 166D (150 мг, 0,33 ммоль), MeOH (2 мл) и воду (1 мл). К этой смеси добавляли гидроксид натрия (33 мг, 0,83 ммоль). После перемешивания в течение 4 ч при 70°C реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, подкисляли 1М HCl (водн.) (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, выход 43%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ = 11.92 (s, 1H), 7.71-7.47 (m, 3H), 4.10 (q, *J*=5.1 Гц, 1H), 3.51 (t, *J*=7.3 Гц, 1H), 3.17 (s, 2H), 2.30-2.16 (m, 1H), 1.63-1.50 (m, 6H), 1.25-1.12 (m, 6H), 1.10-0.90 (m, 4H). MS (ESI) =435 (M+H).

Стадия F. Промежуточное соединение 166F. Получение метил 3-(5-(4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензоата



К раствору промежуточного соединения 166Е (20 мг, 0,046 ммоль) и метил (*E*)-3-(*N'*-гидроксикарбамимидоил)бензоата (8,9 мг, 0,046 ммоль), растворенного в DMF (1 мл), добавляли ВОР (22 мг, 0,051 ммоль) и триэтиламин (0,019 мл, 0,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли EtOAc (40 мл) и водой (10 мл). Слои разделяли, водный слой экстрагировали EtOAc (2×20 мл) и объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над MgSO₄,

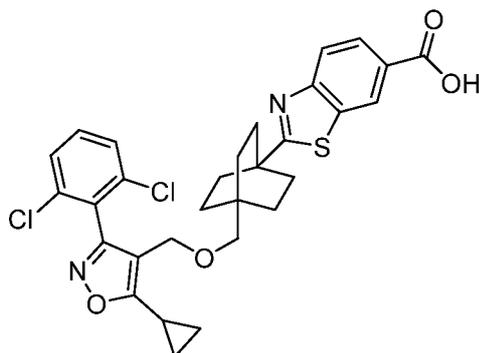
фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонка: Waters XBridge C18, 19 x 150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10-мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 15-45% В в течение 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (14 мг, выход 50%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ 8.51 (t, $J=1.5$ Гц, 1H), 8.24 (d, $J=7.8$ Гц, 1H), 8.15 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.72 (t, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.60 (t, $J=7.9$ Гц, 1H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.00-1.78 (m, 6H), 1.43-1.27 (m, 6H), 1.12-1.04 (m, 2H), 1.02-0.91 (m, 2H). MS (ESI) 593 (M+H).

Стадия G. Пример 166

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 151 (стадия С), заменяя при необходимости промежуточное соединение 166F: (0,012 г, выход 40%, грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.16 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 8.11 (d, $J=7.1$ Гц, 1H), 7.76-7.60 (m, 3H), 7.60-7.50 (m, 1H), 3.60 (br s, 1H), 3.3 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.99-1.78 (m, 6H), 1.45-1.26 (m, 6H), 1.12-1.03 (m, 2H), 1.02-0.92 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 580. MS (ESI) 579 (M+H).

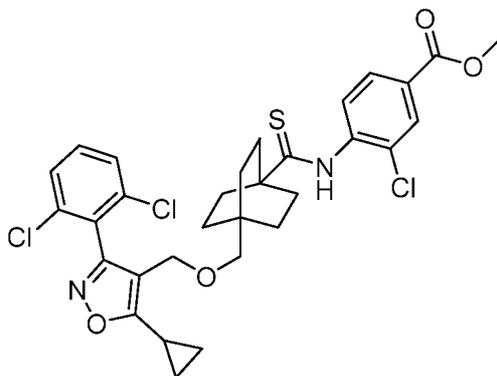
Пример 168

2-(4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)бицикло-[2.2.2]октан-1-ил)бензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота



(168)

Стадия А. Промежуточное соединение 168А. Получение метил 3-хлор-4-(4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карботиоамидо)бензоата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 170А (75 мг, 0,12 ммоль) в сухом толуоле (1 мл) добавляли реагент Лавессона (25 мг, 0,061 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 18 ч при 120°C реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонка: Waters XBridge C18, 19 x 150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10-мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 15-55% В в течение 20 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,0034 г, выход 5%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 10.65 (s, 1H), 8.01 (d, J=1.7 Гц, 1H), 7.93 (dd, J=8.2, 1.6 Гц, 1H), 7.64 (d, J=7.6 Гц, 2H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.45 (d, J=8.3 Гц, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.92-1.72 (m, 6H), 1.34-1.18 (m, 6H), 1.18-0.97 (m, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) = 4385. MS (ESI) 619 (M+H).

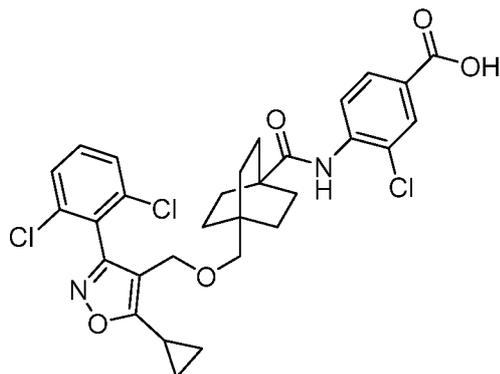
Стадия В. Пример 168

К перемешиваемому раствору гидроксида натрия (2,8 мг, 0,071 ммоль) (60% дисперсия в минеральном масле) в HMP (1 мл) добавляли промежуточное соединение 168А (30 мг, 0,047 ммоль). После перемешивания при 130°C в течение 3 ч смесь охлаждали и остаток растворяли в диэтиловом эфире (50 мл). Органическую фазу промывали H₂O, рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонка: Waters XBridge C18, 19 x 150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10-мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 15-45% В в течение 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением

указанного в заголовке соединения (0,0030 г, выход 10%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ 8.65 (s, 1H), 8.10-7.91 (m, 2H), 7.75-7.62 (m, 2H), 7.61 -7.52 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.94-1.74 (m, 6H), 1.39-1.26 (m, 6H), 1.18-1.06 (m, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) = 1200. MS (ESI) 583 (M+H).

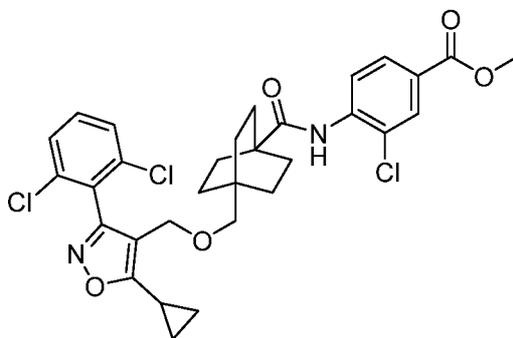
Пример 170

3-хлор-4-(4-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)-бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамидо)бензойная кислота



(170)

Стадия А. Получение метил 3-хлор-4-(4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-изоксазол-4-ил)метокси)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамидо)бензоата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 162В (25 мг, 0,056 ммоль) в сухом DCM (1 мл) добавляли оксалилхлорид (4,9 мкл, 0,056 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч смесь концентрировали и остаток растворяли в DCM (1 мл). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли DIEA (9,7 мкл, 0,056 ммоль) с последующим добавлением по каплям метил 4-амино-3-хлорбензоата (10 мг, 0,056 ммоль), растворенного в DCM (1 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали. Через 18 ч растворитель концентрировали и остаток растворяли в EtOAc (50 мл), промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонка: Waters XBridge C18, 19 x 150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10-мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 15-55% В в течение 20 минут,

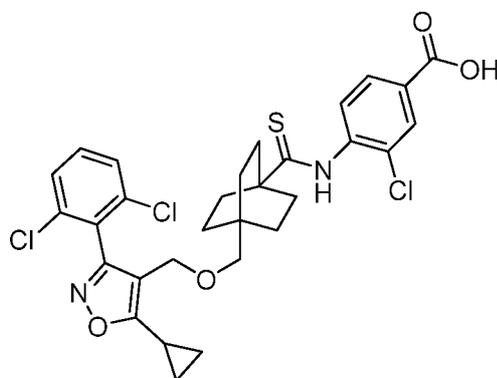
затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,0020 г, выход 6%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ 8.86 (s, 1H), 7.98 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 7.89 (dd, $J=8.6, 2.0$ Гц, 1H), 7.83 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.93 (s, 2H), 2.32-2.27 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 6H), 1.26-1.16 (m, 6H), 1.16-1.07 (m, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) = 2400. MS (ESI) 619 (M+H).

Стадия В. Пример 170

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 151 (стадия С), заменяя при необходимости промежуточное соединение 170А: (0,014 г, выход 55%, грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ 8.83 (s, 1H), 7.95 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 7.86 (dd, $J=8.3, 2.0$ Гц, 1H), 7.78 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 1H), 4.28-4.21 (m, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.34-2.28 (m, 1H), 1.79-1.63 (m, 6H), 1.26-1.17 (m, 6H), 1.16-1.08 (m, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) = 636. MS (ESI) 603 (M+H).

Пример 171

3-хлор-4-(4-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)-бицикло[2.2.2]октан-1-карботиоамидо)бензойная кислота

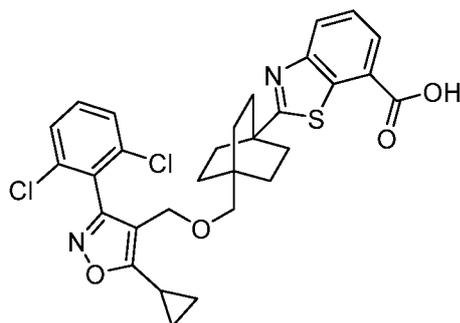


(171)

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 151 (стадия С), заменяя при необходимости промежуточное соединение 168А: (0,0020 г, выход 10%, грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ 10.59 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.65 (d, $J=7.6$ Гц, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.33 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.32-2.30 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 6H), 1.25-1.22 (m, 6H), 1.16-1.08 (m, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) = 4700. MS (ESI) 620 (M+H).

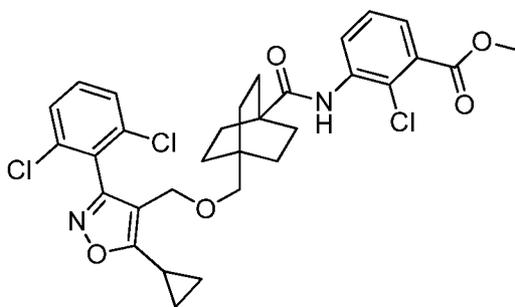
Пример 172

2-(4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензо[d]тиазол-7-карбоновая кислота



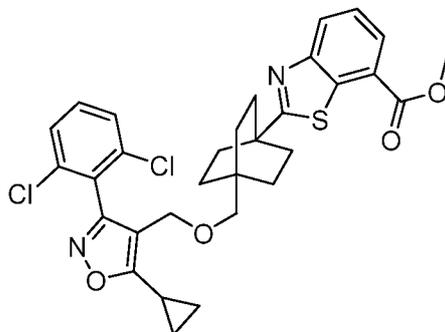
(172)

Стадия А. Промежуточное соединение 172А. Получение метил 2-хлор-3-(4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамидо)бензоата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 170А, заменяя при необходимости метил 3-амино-2-хлорбензоат: (85 мг, 0,056 ммоль, 25%). MS (ESI) 619 (M + H).

Стадия В. Промежуточное соединение 172В. Получение метил 2-(4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензо[d]тиазол-7-карбоксилата



К раствору промежуточного соединения 172А (60 мг, 0,097 ммоль) в толуоле (1 мл) добавляли реагент Лавессона (59 мг, 0,15 ммоль). После перемешивания в течение 18 ч при 120°C реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (20 мл) и

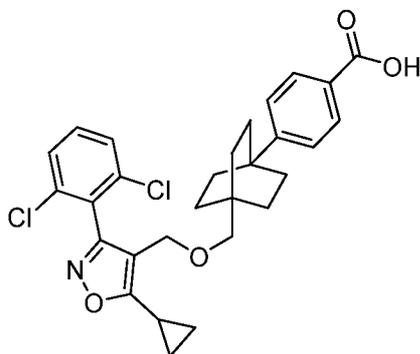
экстрагировали EtOAc (2×15 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 0,067 ммоль, 69%), которое использовали в последующих стадиях без дополнительной очистки или определения характеристик. MS (ESI) 597 (M + H).

Стадия С. Пример 172

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 151 (стадия С), заменяя при необходимости промежуточное соединение 172В: (0,013 г, выход 34%, грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 8.14 (d, J=8.1 Гц, 1H), 8.01 (d, J=6.8 Гц, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.62-7.51 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.34-2.30 (m, 1H), 1.95-1.82 (m, 6H), 1.38-1.28 (m, 6H), 1.18-1.08 (m, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) = 89. MS (ESI) 583 (M+H).

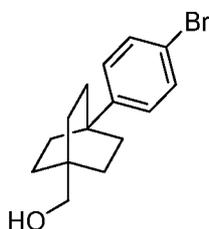
Пример 174

4-(4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)бицикло-[2.2.2]октан-1-ил)бензойная кислота



(174)

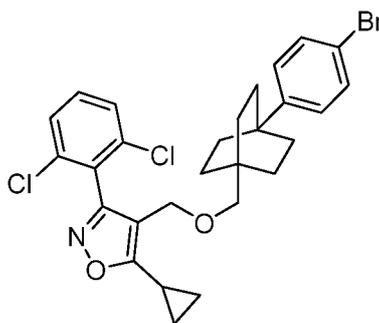
Стадия А. Промежуточное Соединение 174. Получение (4-(4-бромфенил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



В круглодонную колбу объемом 25 мл вносили метил 4-(4-бромфенил)бицикло-[2.2.2]октан-1-карбоксилат (0,65 г, 2,0 ммоль) (Velaparthi U. et al. US 2015/0133428), растворенный в DCM (5 мл). Раствор охлаждали до -78°C и добавляли DIBAL-H (4,0 мл, 4,0 ммоль) (1М раствор в DCM). Реакционную смесь перемешивали в течение 30

мин при той же температуре и в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь гасили 1,5М НСl (водн.) (20 мл) при 0°C, слои разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 15% В; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,59 г, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ = 7.55-7.38 (m, 2H), 7.33-7.17 (m, 2H), 4.35 (t, J=5.3 Гц, 1H), 3.08 (d, J=5.3 Гц, 2H), 1.84-1.63 (m, 5H), 1.56-1.24 (m, 6H).

Стадия В. Промежуточное соединение 174В. Получение 4-(((4-(4-бромфенил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)метил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-изоксазола



В круглодонную колбу объемом 20 мл вносили промежуточное соединение 174А (200 мг, 0,68 ммоль) и 2,6-ди-*трет*-бутилпиридин (0,61 мл, 2,7 ммоль) в сухом DCM (1 мл). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли трифторметансульфонат серебра (520 мг, 2,0 ммоль) с последующим добавлением по каплям 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазола (710 мг, 2,0 ммоль) в DCM (2 мл). Реакционную смесь продували N₂ и оставляли для медленного достижения комнатной температуры. После перемешивания в течение 18 ч смесь разбавляли смесью DCM:MeOH (1:1; 4 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 25% В; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,13 г, 0,23 ммоль, выход 34%) в виде бесцветного остатка. ¹Н ЯМР (400МГц, CHLOROFORM-d) δ = 7.31 (s, 5H), 7.09 (d, J=8.0 Гц, 2H),

4.32-4.23 (m, 2H), 2.98 (s, 2H), 1.76-1.66 (m, 7H), 1.43-1.31 (m, 6H), 1.30-1.22 (m, 2H), 1.18-1.05 (m, 2H). MS (ESI) 561 (M+H).

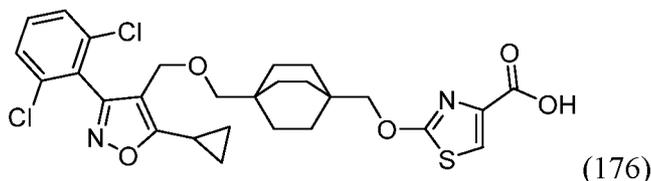
Стадия С. Пример 174

Стадия 1: В 7,5 мл флакон, снабженный крышкой для сброса давления, вносили промежуточное соединение 174В (20 мг, 0,036 ммоль), цианид меди(I) (9,6 мг, 0,11 ммоль) и сухой DMF (1 мл). После перемешивания при 150°C в течение 18 ч реакционную смесь охлаждали и выливали в ледяную воду. Полученный осадок собирали вакуумной фильтрацией, и продукт сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,015 г, выход 30%). MS (ESI) 507 (M+H).

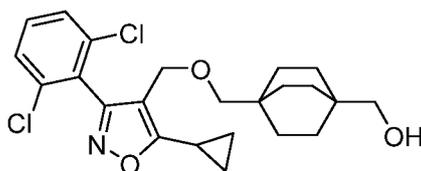
Стадия 2. Продукт, полученный выше на стадии 1, растворяли в EtOH:H₂O (2 мл, 1:1) и добавляли 5,9М KOH (водн.) (0,066 мл, 0,39 ммоль). После перемешивания в течение 8 ч при 100°C реакционную смесь охлаждали, разбавляли 5% лимонной кислотой (водн.) (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонка: Waters XBridge C18, 19 x 150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10-мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 25-85% В в течение 20 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,0029 мг, выход 14%). ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 7.95-7.73 (m, J=8.1 Гц, 2H), 7.69-7.49 (m, 3H), 7.47-7.28(m, J=8.3 Гц, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.78-1.50 (m, 6H), 1.37 -1.19 (m, 6H), 1.17-1.00 (m, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) = 210. MS (ESI) 526 (M+H).

Пример 176

2-(4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)бицикло-[2.2.2]октан-1-ил)метокси)тиазол-4-карбоновая кислота



Стадия А. Промежуточное соединение 176А. Получение (4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



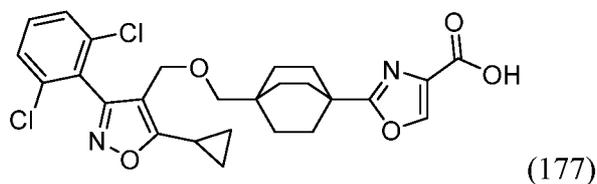
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 162A (200 мг, 0,43 ммоль) в THF (4 мл) добавляли DIBAL-H (1,1 мл, 1,1 ммоль) (1M раствор в гептане) при -78°C . Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали. Через 2 ч смесь охлаждали до 0°C и гасили 1,5M HCl (водн.) (50 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×25 мл), и органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 60% В; скорость потока = 12 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, 0,37 ммоль, выход 85%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.63-7.57 (m, 3H), 4.21 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.97 (d, $J = 5.60$ Гц, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.32-2.33 (m, 1H), 1.20-1.09 (m, 16H). MS (ESI) 436 (M+H).

Стадия В. Пример 176

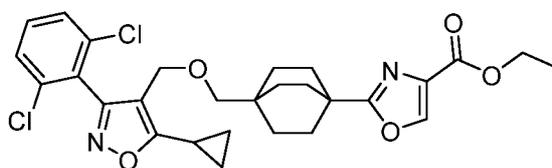
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 176A (30 мг, 0,069 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли гидрид натрия (4,1 мг, 0,10 ммоль) (60% дисперсия в минеральном масле) при 0°C . После перемешивания в течение 10 мин добавляли метил 2-бромтиазол-4-карбоксилат (23 мг, 0,10 ммоль), растворенный в DMF (0,35 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивают. Через 18 ч реакционную смесь концентрировали, остаток разбавляли водой (10 мл), подкисляли 1,5M HCl (водн.) (pH ~ 3) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонка: Waters XBridge C18, 19 x 150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10-мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 10-35% В в течение 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (1,4 мг, 2,4 мкмоль, выход 4%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.74 (s, 1H), 7.68-7.59 (m, 2H), 7.59-7.47 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.45-1.26 (m, 6H), 1.22-1.02 (m, 10H). FXR EC_{50} (нМ) = 740. MS (ESI) 563 (M+H).

Пример 177

2-(4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)оксазол-4-карбоновая кислота



Стадия А. Промежуточное соединение 177 А. Получение этил 2-(4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)оксазол-4-карбоксилат



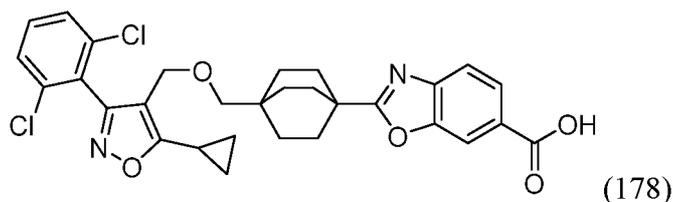
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 162С (35 мг, 0,078 ммоль) в THF (2 мл) добавляли NaHCO_3 (33 мг, 0,39 ммоль), а затем этилбромпируват (0,024 мл, 0,20 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение 16 ч реакционную смесь охлаждали и фильтровали. К фильтрату добавляли трифторуксусный ангидрид (0,13 мл, 0,94 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч смесь разбавляли насыщ. NaHCO_3 (водн.) (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Органическую фазу объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 0,073 ммоль, выход 94%) в виде темного масла. MS (ESI) 545 (M + H).

Стадия В. Пример 177

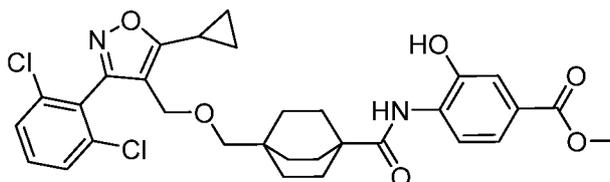
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 151 (стадия С), заменяя при необходимости промежуточное соединение 177А: (2,7 мг, 5,1 мкмоль, выход 7%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.29 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 1.80-1.63 (m, 6H), 1.29-1.18 (m, 7H), 1.16 -1.04 (m, 4H). FXR EC_{50} (нМ) = 1800. MS (ESI) 517 (M+H).

Пример 178

2-(4-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензо[d]оксазол-6-карбоновая кислота

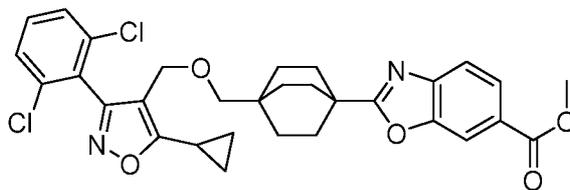


Стадия А. Промежуточное соединение 178А. Получение метил 4-(4-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамидо)-3-гидроксibenзоата



К раствору промежуточного соединения 162В (60 мг, 0,13 ммоль) в DMF добавляли метил 4-амино-3-гидроксibenзоат (25 мг, 0,15 ммоль), TEA (55 мкл, 0,40 ммоль), а затем BOP (65 мг, 0,15 ммоль). После перемешивания в течение 4 ч смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Органическую фазу объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 0,083 ммоль, выход 63%) в виде бледно-желтого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.36 (s, 1H), 7.66-7.50 (m, 4H), 7.25-7.23 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.33-2.32 (m, 1H), 1.82-1.78 (m, 6H), 1.24-1.09 (m, 10H). MS (ESI) 599 (M+H).

Стадия В. Промежуточный продукт 178В. Получение метил 2-(4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензо[d]оксазол-6-карбоксилата



К раствору промежуточного соединения 178А (50 мг, 0,083 ммоль) в толуоле (2 мл) добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (16 мг, 0,083 ммоль). После перемешивания при 125°C в течение 18 ч реакционную смесь охлаждали, концентрировали и разбавляли EtOAc (20 мл). Органическую фазу промывали насыщ. NaHCO₃ (водн.) (2×10 мл), рассолом (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 0,069 ммоль, выход 82%) в виде оранжевого масла, которое

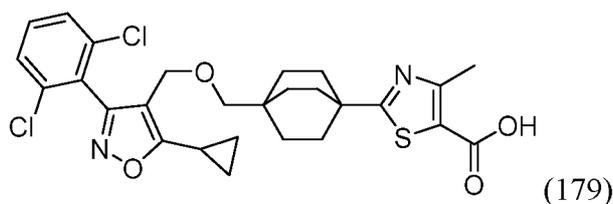
использовали на последующих стадиях без дополнительной очистки или определения характеристик. MS (ESI) 581 (M + H).

Стадия С. Пример 178

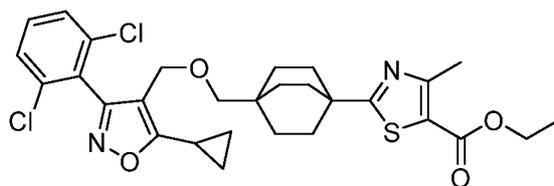
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 151 (стадия С), заменяя при необходимости промежуточное соединение 178В (2,8 мг, 4,8 мкмоль, выход 8%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13.06 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.94 (dd, $J=8.3, 1.5$ Гц, 1H), 7.74(d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 6H), 1.34-1.20 (m, 6H), 1.17-1.07 (m, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) = 910. MS (ESI) 568 (M+H).

Пример 179

2-(4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновая кислота



Стадия А. Промежуточное соединение 179А. Получение этил 2-(4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксилата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 162А (40 мг, 0,086 ммоль) в этаноле (1,5 мл) добавляли этил 2-хлорацетоат (16 мг, 0,095 ммоль). После перемешивания при 100°C в течение 18 ч реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (4 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 10 мин; от 0% В до 60% В; скорость потока = 4 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 0,026 ммоль, выход 30%) в

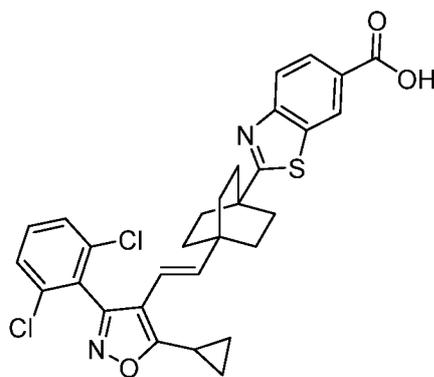
виде желтой жидкости, которую использовали на последующих стадиях без дополнительной очистки или определения характеристик MS (ESI) 575 (M + H).

Стадия В. Пример 179

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 151 (стадия С), заменяя при необходимости промежуточное соединение 178В: (0,8 мг, 1,5 мкмоль, выход 7%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.72-7.60 (m, 2H), 7.59-7.48 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.32-2.25 (m, 1H), 1.80-1.63 (m, 6H), 1.33-1.19 (m, 6H), 1.18-1.00 (m, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) = 560. MS (ESI) 548 (M+H).

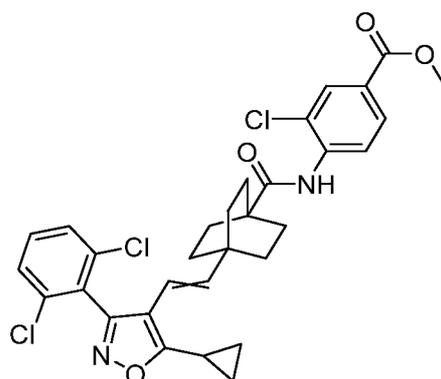
Пример 180

(*E*)-2-(4-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота



(180)

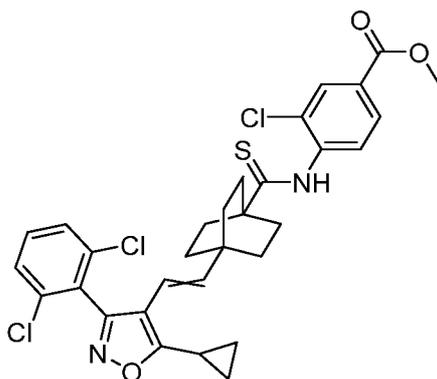
Стадия А. Промежуточное соединение 180А. Получение метил 3-хлор-4-(4-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамидо)бензоата



К раствору метил 4-амино-3-хлорбензоата (25 мг, 0,14 ммоль) и промежуточного соединения 159Е (50 мг, 0,10 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли пиридин (0,059 мл, 0,34 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C, добавляли оксихлорид фосфора (39 мг, 0,26 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре. Через 18 ч смесь разбавляли DCM (20 мл) и промывали водой (2×10 мл). Органическую фазу объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 50% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,045 г, 0,057 ммоль, выход 55%) в виде бесцветного остатка. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.89 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87-7.80 (m, 2H), 7.68-7.62 (m, 3H), 6.01 (d, *J* = 16.4 Гц, 1H), 5.23 (d, *J* = 16.4 Гц, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.81-1.77 (m, 7H), 1.49-1.35 (m, 6H), 1.26-1.08 (m, 4H). MS (ESI) 601 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 180В. Получение метил 3-хлор-4-(4-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-карботиоамидо)бензоата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 168А, заменяя при необходимости промежуточное соединение 180А: (30 мг, 0,049 ммоль, выход 97%). MS (ESI) 617.0 (M+H).

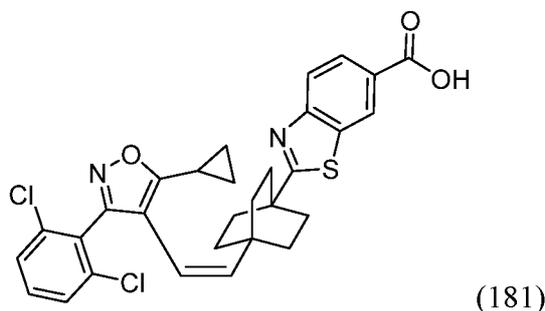
Стадия С. Пример 180

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 168 (стадия В), при необходимости заменяя промежуточное соединение 180В. *Цис/транс* изомеры разделяли препаративной HPLC (колонка: Waters XBridge C18, 19 x 150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10-мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 15-75% В в течение 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (6,7 мг, 0,011 ммоль, выход 19%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 13.07 (s, 1H), 8.66 (d, *J*=1.0 Гц, 1H),

8.07-7.91 (m, 2H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.64-7.56 (m, 1H), 6.05 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 5.27 (d, $J=16.6$ Гц, 1H), 2.40-2.34(m, 1H), 2.03-1.89 (m, 6H), 1.59-1.42 (m, 7H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.12-1.02 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 43. MS (ESI) 567.2 (M+H). Полученный таким образом продукт представляет собой преимущественно *транс*-изомер, как определено с помощью ¹H ЯМР на основе интегрирования характеристических протонов. *Цис*-изомер обозначен ниже как соединение по примеру 181.

Пример 181

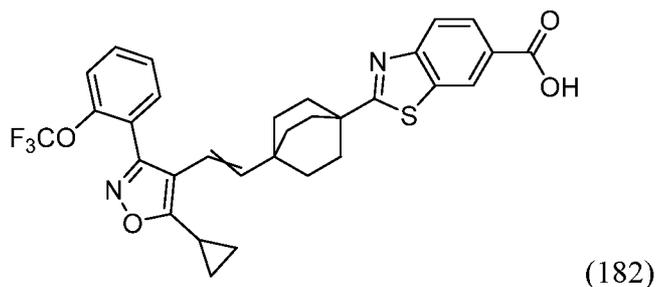
(*Z*)-2-(4-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота



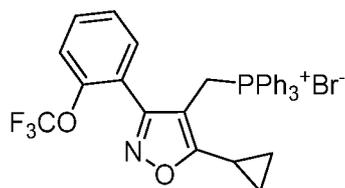
Указанное в заголовке соединение получали путем разделения *транс/цис*-изомеров, полученных на стадии С для получения соединения по примеру 180: (2,1 мг, 3,6 мкмоль, выход 6%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.65 (s, 1H), 8.07-7.91 (m, 2H), 7.74-7.62 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 1H), 5.81 (d, $J=12.2$ Гц, 1H), 5.63 (d, $J=12.5$ Гц, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 6H), 1.65-1.50 (m, 6H), 1.22-1.01 (m, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) = 780. MS (ESI) 567.2 (M+H). Полученный таким образом продукт представляет собой преимущественно *цис*-изомер, определенный с помощью ¹H ЯМР на основе интеграции характеристических протонов. *Транс*-изомер обозначен выше как соединение по примеру 180.

Пример 182

(*E*)-2-(4-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота

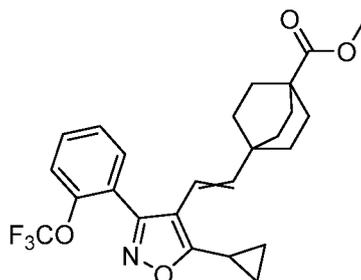


Стадия А. Промежуточное соединение 182А. Получение бромида 5-циклопропил-3-(2-трифторметоксифенил)изоксазол-4-ил)метил)трифенилфосфония



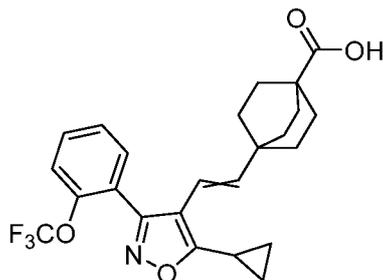
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 159С, заменяя при необходимости 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол: (1,2 г, 1,7 ммоль, выход 87%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.84-7.80 (m, 3H), 7.62-7.40 (m, 13H), 7.39-7.28 (m, 3H), 4.93 (d, $J = 13.6$ H, 2H), 1.76-1.66 (m, 1H), 0.73-0.56 (m, 4H). MS (ESI) 544. (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 182В. Получение метил 4-(2-(5-циклопропил-3-(2-трифторметокси-фенил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2,2,2]октан-1-карбоксилата



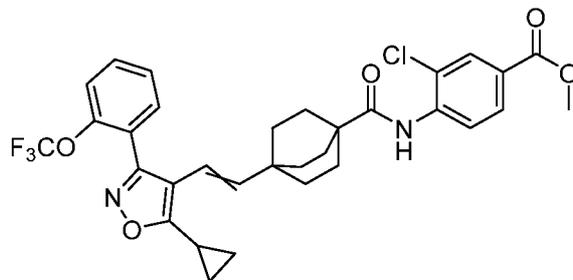
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 159D, заменяя при необходимости промежуточное соединение 182А: (0,22 г, 0,42 ммоль, выход 55%). Продукт получали в виде смеси *транс/цис* изомеров. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.58-7.52 (m, 4H), 5.92-5.86 (m, 1H), 5.54-5.51 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 1.76-1.11 (m, 17H). MS (ESI) 462 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 182С. Получение 4-(2-(5-циклопропил-3-(2-трифторметокси-фенил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты



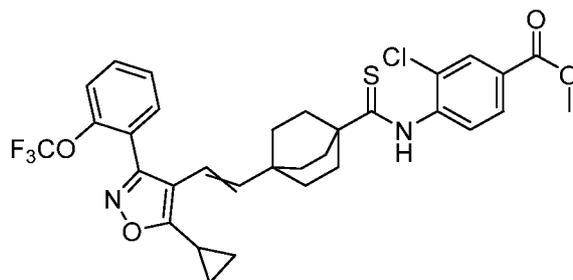
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 159Е, заменяя при необходимости промежуточное соединение 182В: (0,17 г, 0,38 ммоль, выход 88%). MS (ESI) 448,5 (M + H).

Стадия D. Промежуточное соединение 182D. Получение метил 3-хлор-4-(4-(2-(5-циклопропил-3-(2-трифторметоксифенил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]-октан-1-карбоксамидо)бензоата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 170А, заменяя при необходимости промежуточное соединение 182С: (25 мг, 0,018 ммоль, выход 9%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.92-8.86 (m, 1H), 7.97-7.92 (m, 1H), 7.89-7.74 (m, 2H), 7.56-7.52 (m, 3H), 5.92-5.86 (m, 1H), 5.58-5.54 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.85-1.11 (m, 17H). MS (ESI) 617 (M+H).

Стадия E. Получение метил 3-хлор-4-(4-(2-(5-циклопропил-3-(2-трифторметоксифенил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-карботиоамидо)бензоата



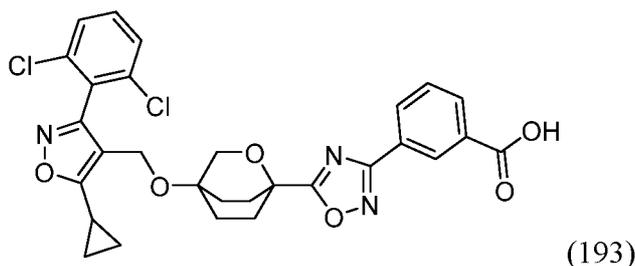
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 168А, заменяя при необходимости промежуточное соединение 182D: (0,020 г, 0,032 ммоль, выход 78%). MS (ESI) 631 (M+H).

Стадия F. Пример 182

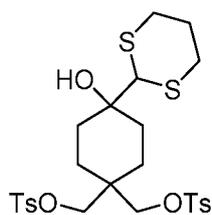
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 168 (стадия В), заменяя при необходимости промежуточное соединение 182E: (2,0 мг, 3,3 мкмоль, выход 11%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.65 (d, $J=1.0$ Гц, 1H), 7.99-7.96 (m, 2H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.57-7.55 (m, 3H), 5.97 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 5.55 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 2.32-2.02 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 6H), 1.57-1.53 (m, 6H), 1.17-1.13 (m, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) = 100. MS (ESI) 581 (M+H).

Пример 193

3-(5-(4-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-оксабицикло-[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота



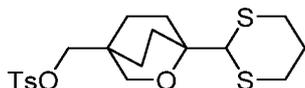
Стадия А. Промежуточное соединение 193А. Получение (4-(1,3-дитиан-2-ил)-4-гидроксициклогексан-1,1-диил)бис(метилен) бис(4-метилбензолсульфоната)



К перемешиваемому раствору 1,3-дитиана (4,6 г, 39 ммоль) в THF (90 мл) по каплям добавляли *n*-бутиллитий (17 мл, 42 ммоль) (2,5М раствор в гексанах) при -78°C . Реакционную смесь оставляли для медленного нагревания до 0°C и перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до -78°C и добавляли раствор (4-оксоциклогексан-1,1-диил)бис(метилен) бис(4-метилбензолсульфоната) (15 г, 32 ммоль) (*ACS Med. Chem. Lett.* 2014, 5, 609-614) в THF (60 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали. Через 1 ч смесь гасили насыщ.

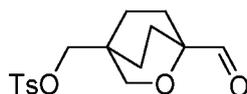
NH_4Cl (водн.) (400 мл) и экстрагировали EtOAc (2x200 мл). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (80 г картридж с силикагелем; A = CH_3Cl , B = MeOH; градиент 25 мин; от 0% B до 7% B; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (14 г, 20 ммоль, выход 61%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.73 (dd, $J = 2.80, 8.20$ Гц, 4H), 7.48 (d, $J = 7.20$ Гц, 4H), 4.54 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.78-2.84 (m, 4H), 2.42 (s, 6H), 1.80-2.00 (m, 1H), 1.50-1.70 (m, 1H), 1.19-1.39 (m, 8H). MS (ESI) 587 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 193В. Получение (1-(1,3-дитиан-2-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил 4-метилбензолсульфоната



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 193А (3,2 г, 5,5 ммоль) в THF (100 мл) добавляли порошкообразный NaOH (0,65 г, 16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником. Через 18 ч реакционную смесь охлаждали и растворитель концентрировали. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2x50 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (2,6 г, 4,5 ммоль, выход 83%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.78 (d, $J = 8.40$ Гц, 2H), 7.49 (d, $J = 8.00$ Гц, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.81-2.84 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.90-2.00 (m, 1H), 1.85-1.87 (m, 2H), 1.63-1.65 (m, 3H), 1.42-1.51 (m, 4H). MS (ESI) 587 (M+H).

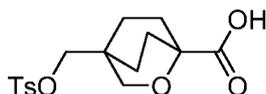
Стадия С. Промежуточное соединение 193С. Получение (1-формил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил 4-метилбензолсульфоната



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 193В (2,4 г, 5,8 ммоль) в DCM (100 мл) и воде (12 мл) добавляли NCS (2,7 г, 20 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь промывали водой (150 мл) и рассолом. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали.

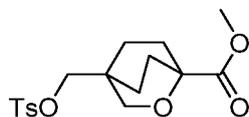
Продукт использовали на следующих стадиях без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.00$ Гц, 2H), 7.49 (d, $J = 8.00$ Гц, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.85-1.75 (m, 4H), 1.49-1.42 (m, 4H).

Стадия D. Промежуточное соединение 193D. Получение 4-((тозилокси)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты



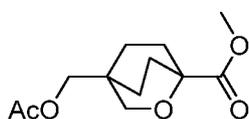
К раствору промежуточного соединения 193C (2,4 г, 7,4 ммоль) в *трет*-бутаноле (72 мл) добавляли 2-метил-2-бутен (2,4 мл, 22 ммоль). К этой смеси добавляли хлорит натрия (3,4 г, 37 ммоль) и моногидрат дигидрофосфата натрия (8,9 г, 74 ммоль), растворенный в воде (24 мл). После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой (50 мл) и подкисляли 1,5M раствором HCl (водн.). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×50 мл), органическую фазу объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт использовали на следующих стадиях без очистки. MS (ESI) 341 (M + H).

Стадия E. Промежуточное соединение 193E. Получение метил 4-((тозилокси)-метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



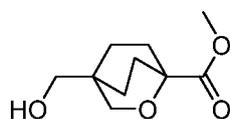
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 193D (2,8 г, 8,2 ммоль) в DMF (40 мл) добавляли K_2CO_3 (2,3 г, 17 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин добавляли йодметан (1,0 мл, 17 ммоль). Через 30 мин растворитель концентрировали и неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем; A = НПр, B = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% B до 50% B; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г, 3,9 ммоль, выход 48%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.78 (d, $J = 8.40$ Гц, 2H), 7.49 (d, $J = 8.00$ Гц, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.82-1.89 (m, 4H), 1.52-1.54 (m, 4H). MS (ESI) 355 (M+H).

Стадия F. Промежуточное соединение 193F. Получение метил 4-(ацетоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



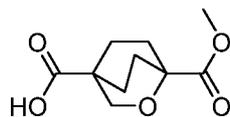
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 193E (1,4 г, 4,0 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли ацетат цезия (1,9 г, 9,9 ммоль). После перемешивания в течение 4 ч при 120°C реакционную смесь охлаждали и растворитель концентрировали. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×80 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,85 г, 3,5 ммоль, выход 89%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3.76 (s, 3H), 3.62 (s, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.85-1.96 (m, 4H), 1.50-1.70 (m, 4H).

Стадия G. Промежуточное соединение 193G. Получение метил 4-(гидроксиметил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



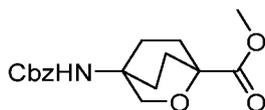
К промежуточному соединению 193F (0,85 г, 3,5 ммоль) добавляли HCl (8,0 мл, 24 ммоль) (3M в MeOH) и перемешивали при комнатной температуре. Через 2 ч реакционную смесь концентрировали и отгоняли в присутствии толуола (2×20 мл) с получением указанного в заголовке соединения (0,68 г, 3,4 ммоль, выход 97%) в виде коричневого полутвердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3.63 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 1.80-1.94 (m, 4H), 1.53-1.61 (m, 2H), 1.42-1.49 (m, 2H).

Стадия H. Промежуточное соединение 193H. Получение 1-(метоксикарбонил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-карбоновой кислоты



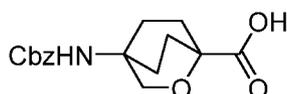
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 193G (680 мг, 3,4 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли дихромат пиридиния (450 мг, 12 ммоль) при 0°C. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при 40°C. Через 3 ч реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (5×30 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (580 мг, 2,7 ммоль, выход 80%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.50 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 1.97-1.85 (m, 8H).

Стадия I. Промежуточное соединение 193I. Получение метил 4-(((бензилокси)-карбонил)амино)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



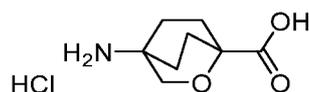
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 193H (580 мг, 2,7 ммоль) в толуоле (12 мл) добавляли DIEA (0,95 мл, 5,4 ммоль) с последующим добавлением по каплям DPPA (0,70 мл, 3,3 ммоль) при 10°C. После перемешивания в течение 2 ч при кипячении с обратным холодильником смесь охлаждали до 60°C и добавляли бензиловый спирт (0,56 мл, 5,4 ммоль). Перемешивание продолжали при кипячении с обратным холодильником. Через 18 ч смесь охлаждали и разбавляли EtOAc (30 мл). Органический слой промывали водой (20 мл), рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем; A = НПр, B = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% B до 70% B; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 1,3 ммоль, выход 46%) в виде коричневого полутвердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.31-7.38 (m, 5H), 7.23 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 1.84-2.00 (m, 8H). MS (ESI) 320 (M+H).

Стадия J. Промежуточное соединение 193J. Получение 4-(((бензилокси)-карбонил)амино)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты



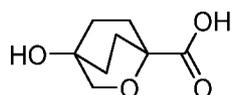
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 193I (400 мг, 1,3 ммоль) в MeOH (8 мл) добавляли NaOH (130 мг, 3,1 ммоль) в воде (1 мл). После перемешивания при 75°C в течение 1 ч реакцию смесь охлаждали и концентрировали. Остаток разбавляли водой (10 мл) и промывали EtOAc (10 мл). Водный слой подкисляли (pH ~2) 1,5M раствором HCl (водн.) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (340 мг, 1,1 ммоль, выход 89%) в виде коричневого полутвердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.29-7.38 (m, 5H), 7.19 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 1.81-1.99 (m, 8H). MS (ESI) 306 (M+H).

Стадия K. Промежуточное соединение 193K. Получение гидрохлорида 4-амино-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты



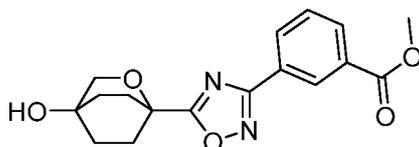
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 193J (340 мг, 1,1 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли 1,25М HCl (водн.) (1,4 мл, 1,1 ммоль). Реакционный сосуд продували и промывали N₂, затем добавляли палладий на угле (120 мг, 0,11 ммоль) (загрузка 10 масс.%, матрица активированного угля) и сосуд снова продували и промывали. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 атм, баллон). Через 4 ч реакцию смесь фильтровали, фильтрат концентрировали и перегоняли в присутствии толуола (2×10 мл) с получением указанного в заголовке соединения (230 мг, 1,1 ммоль, выход 99%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.43 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 1.85-2.03 (m, 8H). MS (ESI) 172 (M+H).

Стадия L. Промежуточное соединение 193L. Получение 4-гидрокси-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты



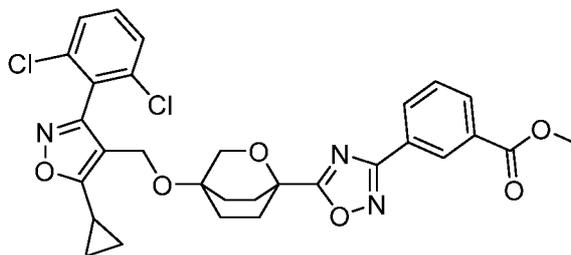
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 193K (250 мг, 1,5 ммоль) в AcOH (2 мл, 10% об./об.) по каплям добавляли нитрит натрия (300 мг, 4,4 ммоль), растворенный в воде (1 мл), при 0°C. После завершения добавления реакцию смесь перемешивали при 65°C. Через 18 ч реакцию смесь охлаждали до 5°C и по каплям добавляли раствор KOH (740 мг, 13 ммоль), растворенный в MeOH (0,8 мл). После перемешивания при 65°C в течение 4 ч реакцию смесь охлаждали и концентрировали. Остаток разбавляли водой (10 мл), подкисляли конц. HCl (pH ~2) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 0,58 ммоль, выход 39%) в виде коричневого полутвердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3.52 (s, 2H), 1.91-1.97 (m, 4H), 1.60-1.71 (m, 4H). MS (ESI) 171.0 (M-H).

Стадия M. Промежуточное соединение 193M. Получение метил 3-(5-(4-гидрокси-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензоата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 193L (50 мг, 0,29 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли TEA (0,12 мл, 0,87 ммоль), метил 3-(*N'*-гидроксикарбамимидоил)бензоат (110 мг, 0,58 ммоль) с последующим BOP (140 мг, 0,32 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин при комнатной температуре реакционную смесь нагревали и перемешивали при 100°C. Через 2 ч реакционную смесь охлаждали, концентрировали, остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл), рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 70% В; скорость потока = 12 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 0,16 ммоль, выход 53%) в виде коричневого полутвердого вещества. MS (ESI) 331 (M + H).

Стадия N. Получение метил 3-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-бензоата



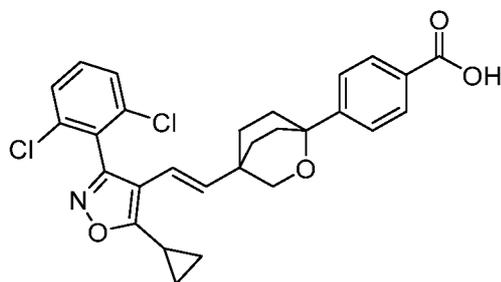
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 193M (50 мг, 0,15 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли трифторметансульфонат серебра (120 мг, 0,45 ммоль), а затем 2,6-ди-*трет*-бутилпиридин (120 мг, 0,61 ммоль). К этой смеси добавляли 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (160 мг, 0,45 ммоль) в DCM (0,5 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 18 ч реакционную смесь разбавляли DCM (15 мл) и фильтровали через целит. Органическую фазу промывали водой (10 мл), рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 50% В; скорость потока = 12 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 0,041 ммоль, выход 27%). MS (ESI) 596 (M + H).

Стадия O. Пример 193

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 151 (стадия С), заменяя при необходимости промежуточное соединение 193N: (8,0 мг, 0,014 ммоль, выход 16%). ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 8.66 (s, 1H), 8.13-8.08 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.40-2.36 (m, 2H), 2.30-2.23 (m, 3H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.71-1.67 (m, 2H), 1.21-1.17 (m, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) = 26. MS (ESI) 582 (M+H).

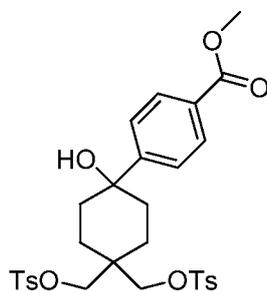
Пример 194

(*E*)-4-(4-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)винил)-2-оксабицикло-[2.2.2]октан-1-ил)бензойная кислота



(194)

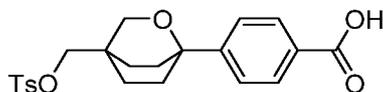
Стадия А. Промежуточное соединение 194А. Получение метил 4-(1-гидрокси-4,4-бис((тозилокси)метил)циклогексил)бензоата



К перемешиваемому раствору метил 4-йодбензоата (1,8 г, 6,7 ммоль) в THF (10 мл) добавляли изопропилмагнийхлорид (5,4 мл, 7,0 ммоль) при 0°C. Смесь нагревали до 5°C и перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям раствор (4-оксоциклогексан-1,1-диил)бис(метилен)бис(4-метилбензолсульфоната) (2,5 г, 5,4 ммоль) (*ACS Med. Chem. Lett.* 2014, 5, 609-614) в THF (5 мл). Смесь нагревали до 5°C и перемешивали. Через 1 ч реакцию гасили насыщ. NH₄Cl (водн.) (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенную органическую от 31.10.201ли водой (10 мл), рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 25% В до 50% В; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и

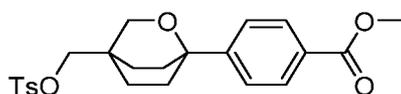
сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (2,7 г, 2,8 ммоль, выход 52%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) 620 (M+H+17).

Стадия В. Промежуточное соединение 194В. Получение 4-(4-(тозилокси)-метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензойной кислоты



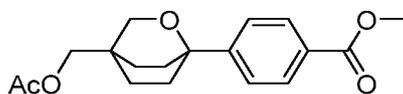
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 194А (2,7 г, 4,5 ммоль) в THF (75 мл) добавляли порошкообразный NaOH (0,18 г, 4,5 ммоль). Смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 18 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разбавляли водой (50 мл), подкисляли (pH ~2) при помощи 1,5М HCl (водн.) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, 4,3 ммоль, выход 96%), которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки или определения характеристик. MS (ESI) 434 (M+H+17)

Стадия С. Промежуточное соединение 194С. Получение метил 4-(4-(тозилокси)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензоата



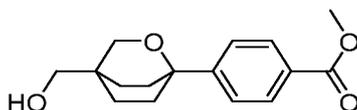
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 194В (1,8 г, 4,3 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли K₂CO₃ (1,2 г, 8,6 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин добавляли йодметан (0,54 мл, 8,6 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 25% В до 100% В; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 2,0 ммоль, выход 47%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 448 (M+H+17).

Стадия D. Получение метил 4-(4-(ацетоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензоата



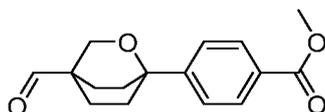
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 194С (0,90 г, 2,1 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли ацетат цезия (1,0 г, 5,2 ммоль). После перемешивания при 120°C в течение 4 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×80 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (660 мг, 1,6 ммоль, выход 78%) в виде коричневого полутвердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.90 (dd, *J* = 1.60, 6.80 Гц, 2H), 7.53 (dd, *J* = 1.60, 6.80 Гц, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.14-2.08 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.85-1.68 (m, 6H). MS (ESI) 319 (M+H).

Стадия Е. Промежуточное соединение 194Е. Получение метил 4-(4-(гидроксиметил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензоата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 194D (660 мг, 2,1 ммоль) в MeOH (7 мл) добавляли метоксид натрия (45 мг, 0,21 ммоль) (25% масса/объем в MeOH). После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл) и промывали водой (10 мл), рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (550 мг, 1,8 ммоль, выход 88%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.88 (dd, *J* = 2.00, 5.20 Гц, 2H), 7.53 (dd, *J* = 4.80, 5.20 Гц, 2H), 4.55-4.52 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.11-2.05 (m, 2H), 1.82-1.54 (m, 6H). MS (ESI) 277 (M+H).

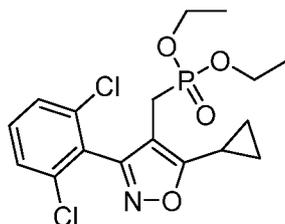
Стадия F. Промежуточное соединение 194F. Получение метил 4-(4-формил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензоата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 194Е (200 мг, 0,72 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли DMP (460 мг, 1,1 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь разбавляли DCM (15 мл) и промывали 10%-ным раствором NaHCO₃ (водн.) (2×25 мл), рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15

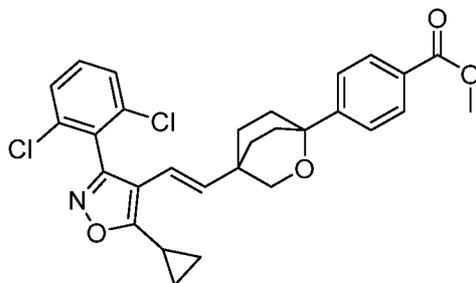
мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, 0,47 ммоль, выход 65%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9.52 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.40 Гц, 2H), 7.55 (d, J = 8.00 Гц, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.18-2.15 (m, 2H), 1.92-1.90 (m, 6H). MS (ESI) 275 (M+H).

Стадия G. Промежуточное соединение 194G. Получение диэтил ((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метил)фосфоната



Раствор 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазола (2,0 г, 5,8 ммоль) в триэтилфосфите (8 мл, 46 ммоль) перемешивали в течение 2,5 ч при 160°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. К неочищенному остатку добавляли гексаны (50 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Полученный осадок собирали вакуумной фильтрацией, осадок на фильтре промывали гексанами (5 мл) и твердый продукт сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (1,9 г, 4,7 ммоль, выход 82%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.65-7.63 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 3.88-3.78 (m, 4H), 2.89 (d, J = 20.40 Гц, 2H), 2.36-2.32 (m, 1H), 1.15-1.11 (m, 10H). MS (ESI) 404 (M+H).

Стадия H. Промежуточное соединение 194H. Получение метил (*E*)-4-(4-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)винил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензоата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 194G (88 мг, 0,22 ммоль) в THF (1 мл) добавляли бис(триметилсилил)амид лития (0,23 мл, 0,23 ммоль) (1M раствор в THF) при -78°C. Смесь медленно нагревали до 0°C и перемешивали.

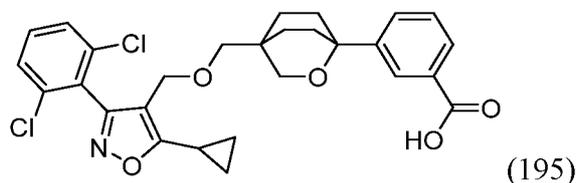
Через 30 мин реакционную смесь повторно охлаждали до -78°C . К этой смеси добавляли раствор промежуточного соединения 194F (40 мг, 0,15 ммоль), растворенного в THF (0,5 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали. Через 18 ч реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl (водн.) (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; A = НПр, B = EtOAc ; градиент 15 мин; от 0% B до 70% B; скорость потока = 12 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (27 мг, 0,048 ммоль, выход 33%) в виде коричневого полутвердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.88 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.70-7.62 (m, 3H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 6.14 (d, $J = 16.8$ Гц, 1H), 5.16 (d, $J = 16.4$ Гц, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.09-2.04 (m, 3H), 1.81-1.79 (m, 2H), 1.63-1.61 (m, 4H), 1.18-1.10 (m, 4H). MS (ESI) 524 (M+H).

Стадия I. Пример 194

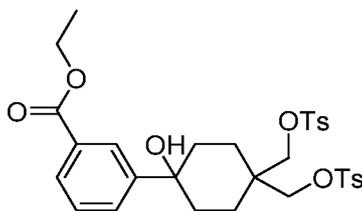
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 151 (стадия C), заменяя при необходимости промежуточное соединение 194H: (11 мг, 0,022 ммоль, выход 45%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12.80 (br. s., 1H), 7.86 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.46 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 6.13 (d, $J = 16.4$ Гц, 1H), 5.17 (d, $J = 16.4$ Гц, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.16-1.99 (m, 2H), 1.88-1.73 (m, 2H), 1.69-1.52 (m, 4H), 1.22-1.00 (m, 4H). FXR EC_{50} (нМ) = 34. MS (ESI) 510 (M+H).

Пример 195

3-(4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензойная кислота

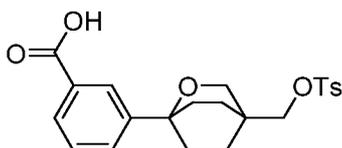


Стадия A. Промежуточное соединение 195A. Получение (этил 3-(1-гидрокси-4,4-бис((тозилокси)метил)циклогексил)бензоата



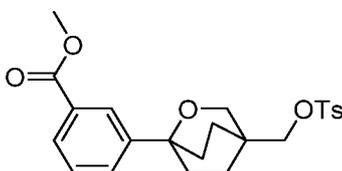
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 194А, заменяя при необходимости этил 3-йодбензоат: (1,4 г, 2,1 ммоль, выход 48%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8.00 (s, 1H), 7.76-7.83 (m, 5H), 7.44-7.51 (m, 6H), 4.95 (s, 1H), 4.33 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.58-1.61 (m, 2H), 1.26-1.36 (m, 9H). MS (ESI) 634 (M+18).

Стадия В. Промежуточное Соединение 195В. Получение 3-(4-((тозилокси)-метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензойной кислоты



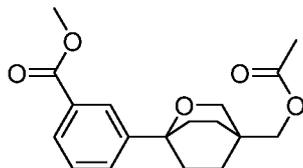
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 194В, заменяя при необходимости промежуточное соединение 195А: (0,7 г, 1,7 ммоль, выход 87%, коричневое масло). ^1H ЯМР 400 МГц, DMSO- d_6 : δ 12.89 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.77-7.95 (m, 3H), 7.57-7.59 (m, 1H), 7.49-7.51 (m, 2H), 7.39-7.43 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.99-2.11 (m, 2H), 1.79-1.91 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 4H). MS (ESI) 434 (M+18).

Стадия С. Промежуточное соединение 195С. Получение метил 3-(4-((тозилокси)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензоата



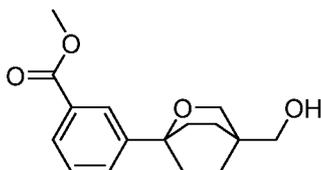
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 194С, заменяя при необходимости промежуточное соединение 195В: (820 мг, 1,9 ммоль, выход 92%, бледно-желтое масло). ^1H ЯМР 400 МГц, DMSO- d_6 : δ 7.97-7.98 (m, 1H), 7.81-7.83 (m, 3H), 7.61-7.63 (m, 1H), 7.44-7.52 (m, 3H), 3.80-3.84 (m, 5H), 3.74 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.08-2.09 (m, 2H), 1.79-1.80 (m, 2H), 1.59-1.62 (m, 4H). MS (ESI) 448 (M+18).

Стадия D. Промежуточное соединение 195D. Получение метил 3-(4-(ацетоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензоата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 19D, заменяя при необходимости промежуточное соединение 195C: (450 мг, 1,4 ммоль, выход 87%). ^1H ЯМР 400 МГц, DMSO-d_6 : δ 8.00-8.01 (m, 1H), 7.80-7.83 (m, 1H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.44-7.48 (m, 1H), 3.82-3.94 (m, 7H), 2.09-2.13 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.83-1.86 (m, 2H), 1.64-1.71 (m, 4H). MS (ESI) 336 (M+18).

Стадия E. Промежуточное соединение 195E. Получение метил 3-(4-(гидроксиметил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензоата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для промежуточного соединения 194E (стадии D и E), заменяя при необходимости промежуточное соединение 195D: (160 мг, 0,58 ммоль, выход 61%, желтый воск). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.00-8.01 (m, 1H), 7.80-7.82 (m, 1H), 7.63-7.65 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 4.53 (t, $J = 5.60$ Гц, 1H), 3.81-3.86 (m, 5H), 3.16 (d, $J = 5.60$ Гц, 2H), 2.05-2.09 (m, 2H), 1.78-1.82 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 4H). MS (ESI) 294 (M+18).

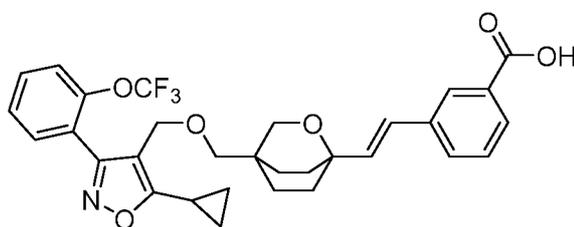
Стадия F. Пример 195

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 195E (45 мг, 0,16 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли гидрид натрия (9,8 мг, 0,24 ммоль) (60% дисперсия в минеральном масле) при 0-5°C. После перемешивания при этой температуре в течение 10 мин добавляли 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол (68 мг, 0,20 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали. Через 18 ч смесь концентрировали, разбавляли водой (5 мл), подкисляли 1,5M HCl (водн.) (0,5 мл) и экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали препаративной HPLC (колонка:

Waters XBridge C18, 19 x 150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10-мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 10-45% В в течение 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин. Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения: (2,0 мг, 3,8 мкмоль, выход 2%). ¹Н ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 7.94 (s, 1H), 7.77 (d, *J*=7.6 Гц, 1H), 7.72-7.63 (m, 2H), 7.62- 7.47 (m, 2H), 7.45-7.30 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.35-2.31 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.80-1.66 (m, 2H), 1.55-1.31 (m, 4H), 1.22-1.01 (m, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) = 47. MS (ESI) 530 (M+2).

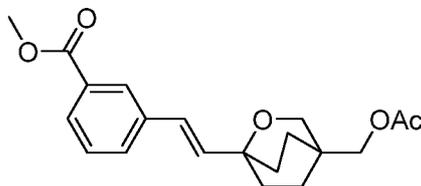
Пример 197

(*E*)-3-(2-(4-(((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)-метокси)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)бензойная кислота



(197)

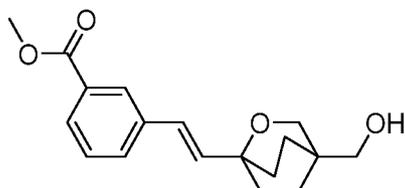
Стадия А. Промежуточное соединение 197А. Получение (*E*)-этил 3-(2-(4-(ацетоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)бензоата



К перемешиваемому раствору (1-винил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил 4-метилбензолсульфоната (60 мг, 0,19 ммоль) (*ACS Med. Chem. Lett.*, 2014, 5, 609-614) в DMF (2 мл) добавляли этил 3-бромбензоат (47 мг, 0,21 ммоль), ацетат калия (46 мг, 0,47 ммоль) и тетрабутиламмония бромид (60 мг, 0,19 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 10 мин, после чего добавляли тетракис(трифенилфосфин)-палладий(0) (22 мг, 0,019 ммоль). Сосуд герметично закрывали и смесь перемешивали при 110°C. Через 18 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 40% В; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 0,13 ммоль, выход 71%, бесцветное полутвердое вещество). ¹Н ЯМР (300 МГц, CHLOROFORM-d)

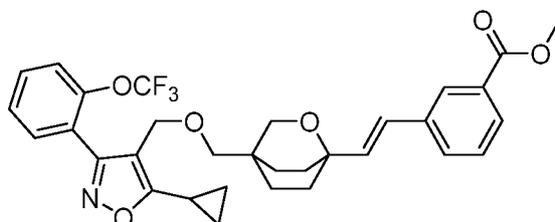
δ 8.05 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 7.80$ Гц, 1H), 7.53 (d, $J = 8.10$ Гц, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 6.57 (d, $J = 16.20$ Гц, 1H), 6.26 (d, $J = 16.20$ Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.07-1.61 (m, 6H), 1.40-1.26 (m, 4H). MS (ESI) 359 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 197В. Получение (*E*)-метил 3-(2-(4-(гидроксиметил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)бензоат



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 194Е (стадии D и E), при необходимости заменяя промежуточное соединение 197А: (30 мг, 0,063 ммоль, выход 57%) в виде бесцветного полутвердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 6.55 (d, $J = 16.00$ Гц, 1H), 6.34 (d, $J = 16.00$ Гц, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.12 (s, 2H), 1.82-1.78 (m, 4H), 1.64-1.46 (m, 4H). MS (ESI) 303 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 197С. Получение (*E*)-метил 3-(2-(4-(((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)бензоата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 193N, начиная с промежуточного соединения 197В и заменяя при необходимости 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(2-трифторметоксифенил)изоксазол: (40 мг, 0,050 ммоль, выход 30%), в виде бесцветного полутвердого вещества. MS (ESI) 584 (M+H).

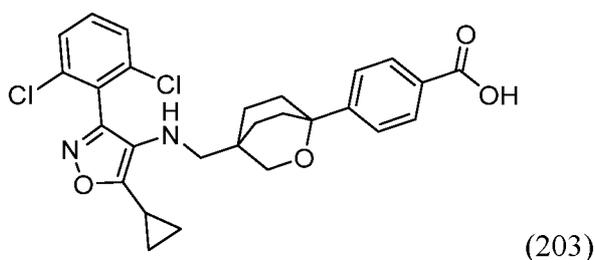
Стадия D. Пример 197

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 151 (стадия С), заменяя при необходимости промежуточное соединение 197С: (7,2 мг, 0,013 ммоль, выход 21%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.00$ Гц, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.63-

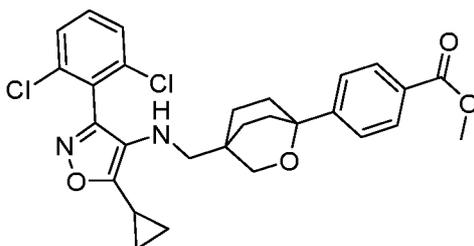
7.61 (m, 2H), 7.57-7.55 (m, 2H), 7.42 (t, $J = 7.60$ Гц, 1H), 6.50 (d, $J = 16.00$ Гц, 1H), 6.27 (d, $J = 16.40$ Гц, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.32-2.30 (m, 1H), 1.73-1.70 (m, 4H), 1.44-1.34 (m, 4H), 1.14-1.09 (m, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) = 90. MS (ESI) 570 (M+H).

Пример 203

4-(4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)амино)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензойная кислота



Стадия А. Промежуточное соединение 203А. Получение метил 4-(4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)амино)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензоата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 166С (0,098 г, 0,37 ммоль) и промежуточного соединения 194F (0,1 г, 0,37 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли AcOH (0,042 мл, 0,73 ммоль) с последующими молекулярными ситами 4 Å (10 мг). После перемешивания при 60°C в течение 18 ч смесь охлаждали до 0°C и добавляли цианоборогидрид натрия (0,046 г, 0,73 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали. Через 2 ч смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали препаративной HPLC (колонка: Waters XBridge C18, 19 × 150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10-мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 25-90% В в течение 20 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин.). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 0,21 моль, выход 59%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.88-7.86 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 2H),

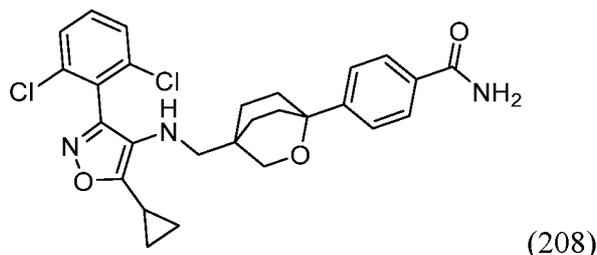
3.82 (s, 3H), 3.77 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.51-2.53 (m, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.82-1.59 (m, 2H), 1.56-1.30 (m, 4H), 1.12-1.03 (m, 2H), 1.02-0.89 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 2800. MS (ESI) 527 (M+H).

Стадия В. Пример 203

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 151 (стадия С), при необходимости заменяя промежуточное соединение 203А: (100 мг, 0,2 ммоль, выход 95%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.78 (br. s., 1H), 7.84 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.74-7.62 (m, 2H), 7.62-7.53 (m, 1H), 7.44 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 3.83-3.70 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.07-1.90 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.55-1.33 (m, 4H), 1.14-1.03 (m, 2H), 1.03-0.90 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 420. MS (ESI) 513 (M+H).

Пример 208

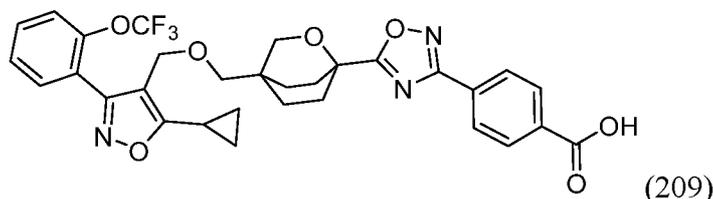
4-(4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)амино)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензамид



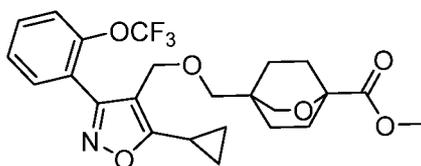
К перемешиваемому раствору соединения по примеру 203 (30 мг, 0,058 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли NH₄Cl (9,4 мг, 0,18 ммоль) и TEA (0,024 мл, 0,18 ммоль). К этой смеси добавляли ВОР (28 мг, 0,064 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонка: Waters XBridge C18, 19 x 150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10-мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 15-55% В в течение 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (2,7 мг, 5,3 мкмоль, выход 9%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.87 (br. s., 1H), 7.81-7.71 (m, 2H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.61-7.49 (m, 1H), 7.43-7.31 (m, 2H), 7.25 (br. s., 1H), 3.76 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 2H), 1.71 (d, $J = 5.6$ Гц, 2H), 1.55-1.33 (m, 4H), 1.14-1.05 (m, 2H), 1.04-0.89 (m, 2H). 2H buried under solvent peak. FXR EC₅₀ (нМ) = 710. MS (ESI) 512 (M+H).

Пример 209

4-(5-(4-(((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота

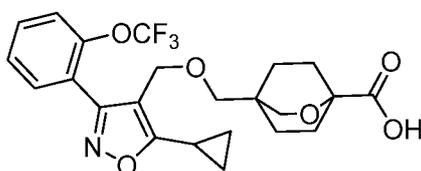


Стадия А. Промежуточное соединение 209А. Получение метил 4-(((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



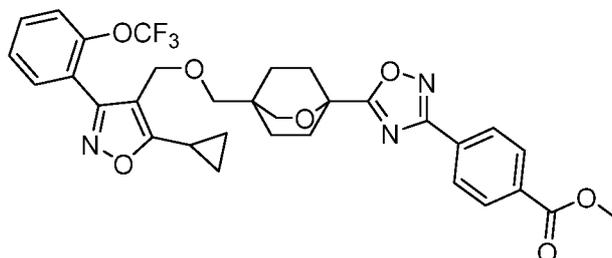
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 193N, при необходимости заменяя промежуточное соединение 193G и 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол (70 мг, 0,13 ммоль, выход 26%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.70-7.52 (m, 4H), 4.30 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.31-2.27 (m, 1H), 1.80-1.76 (m, 4H), 1.42-1.26 (m, 4H), 1.20-1.02 (m, 4H). MS (ESI) 482 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 209В. Получение 4-(((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 151 (стадия С), при необходимости заменяя промежуточное соединение 209А: (60 мг, 0,11 ммоль, выход 73%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12.30 (s, 1H), 7.67-7.54 (m, 4H), 4.28 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.30-2.29 (m, 1H), 1.79-1.75 (m, 4H), 1.39-1.24 (m, 4H), 1.14-1.06 (m, 4H). MS (ESI) 468 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 209С. Получение метил 4-(5-(4-(((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензоата



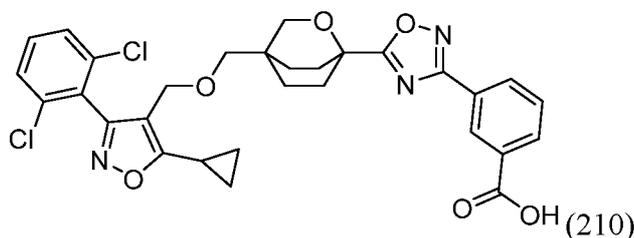
Указанное соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 193 (стадия М), начиная с промежуточного соединения 209В и заменяя при необходимости метил 4-(*N*-гидроксикарбамимидоил)бензоат. MS (ESI) 626 (M+H).

Стадия D. Пример 209

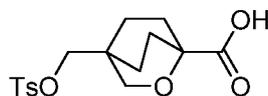
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 151 (стадия С), заменяя при необходимости промежуточное соединение 209С: (3,6 мг, 5,6 мкмоль, выход 14%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.10 (s, 4H), 7.74-7.66 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.60-7.49 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.18-2.20 (m, 2H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.65-1.38 (m, 4H), 1.20-1.02 (m, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) = 470. MS (ESI) 612 (M+H).

Пример 210

3-(5-(4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота



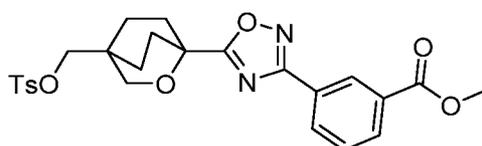
Стадия А. Промежуточное соединение 210А. Получение 4-((тозилокси)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты



К перемешиваемому раствору (1-винил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (0,46 г, 1,4 ммоль) (Singh, S.B. et al. *ACS Med. Chem. Lett.*,

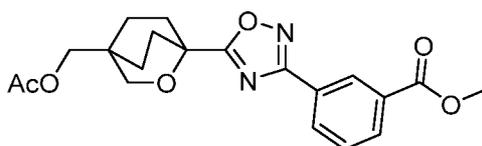
2014, 5, 609-614) в четыреххлористом углероде (10 мл) и MeCN (10 мл) добавляли периодат натрия (1,2 г, 5,7 ммоль) в воде (15 мл) с последующим добавлением гидрата хлорида рутения(III) (0,016 г, 0,071 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч реакционную смесь фильтровали через целит и осадок на фильтре промывали DCM (30 мл). Фильтрат промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,42 г, 1,2 ммоль, выход 80%) в виде коричневого полутвердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12.44 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.40$ Гц, 2H), 7.50 (d, $J = 8.00$ Гц, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.00-1.78 (m, 4H), 1.51-1.47 (m, 4H). MS (ESI) 358 (M+H+17).

Стадия В. Промежуточное соединение 210В. Получение метил 3-(5-(4-(тозилокси)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензоата



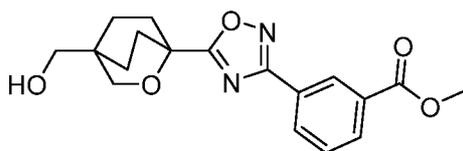
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 1А, заменяя при необходимости промежуточное соединение 210А: (50 мг, 0,085 ммоль, выход 7%, коричневое полутвердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.53 (s, 1H), 8.30-8.15 (m, 2H), 7.81 (d, $J = 8.40$ Гц, 2H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 8.00$ Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.32-2.13 (m, 4H), 1.70-1.62 (m, 4H). MS (ESI) 499 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 210С. Получение метил 3-(5-(4-(ацетоксиметил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензоата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 194D, заменяя при необходимости промежуточное соединение 210В: (25 мг, 0,060 ммоль, выход 60 %, коричневое полутвердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.55-8.54 (m, 1H), 8.28-8.16 (m, 2H), 7.77-7.73 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (smg, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.33-2.18 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.77-1.71 (m, 4H). MS (ESI) 387 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 210D. Получение метил 3-(5-(4-(гидроксиметил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензоата



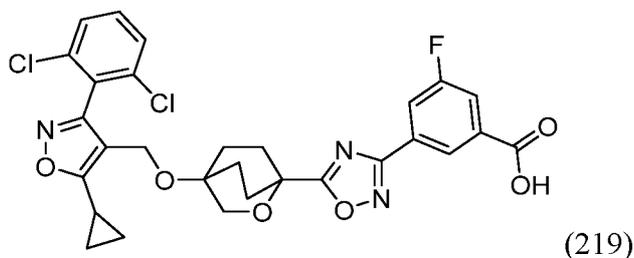
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 194Е, путем использования при необходимости промежуточного соединения 210С (20 мг, 0,048 ммоль, выход 93%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.55-8.54 (m, 1H), 8.26-8.16 (m, 2H), 7.74-7.70 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.33-2.11 (m, 4H), 1.76-1.57 (m, 4H). MS (ESI) 345 (M+H).

Стадия Е. Пример 210

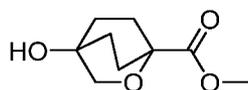
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 193 (стадии N и O), заменяя при необходимости промежуточное соединение 210D: (6,1 мг, 10,0 мкмоль, выход 41%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.53-8.52 (m, 1H), 8.17-8.11 (m, 2H), 7.69-7.57 (m, 4H), 4.27 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.34-2.32 (m, 1H), 2.21-2.19 (m, 2H), 2.09-2.06 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 4H), 1.18-1.10 (m, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) = 960. MS (ESI) 596 (M+H).

Пример 219

3-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-фторбензойная кислота



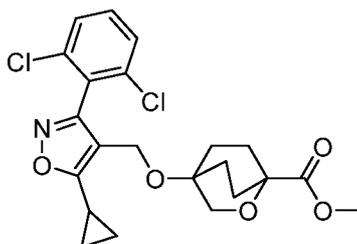
Стадия А. Промежуточное соединение 219А. Получение метил 4-гидрокси-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 193L (60 мг, 0,348 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли K_2CO_3 (72,2 мг, 0,523 ммоль) с последующим добавлением йодметана (0,033 мл, 0,523 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали, остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенный органический слой сушили над

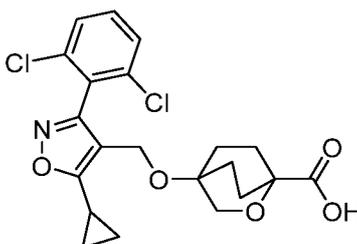
сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (65 мг, 0,25 ммоль, выход 72%) в виде коричневого полутвердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 4.82 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 2.00-1.90 (m, 4H), 1.70-1.50 (m, 4H). MS (ESI) 187 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 219В. Получение метил 4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-оксабицикло[2.2.2]-октан-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 193N, заменяя при необходимости промежуточное соединение 219А: (55 мг, 0,12 ммоль, выход 26%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.65-7.57 (m, 3H), 4.20 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 2.33-2.29 (m, 1H), 1.91-1.88 (m, 4H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.45-1.30 (m, 2H), 1.15-1.05 (m, 4H). MS (ESI) 452 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 219С. Получение 4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 151 (стадия С), заменяя при необходимости промежуточное соединение 219В: (45 мг, 0,10 ммоль, выход 92%). MS (ESI) 438 (M+H).

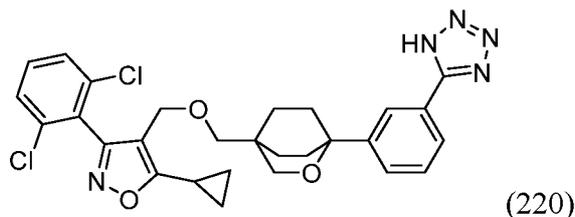
Стадия D. Пример 219

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 64 (стадия С), путем реакции промежуточного соединения 219С и метил (Z)-3-фтор-5-(N'-гидроксикарбамимидоил)-

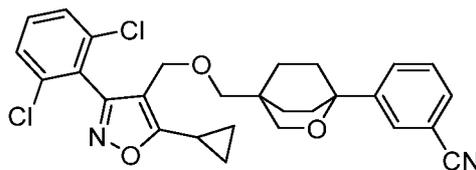
бензоата: (1,0 мг, 1,7 мкмоль, выход 7%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.33 (s, 1H), 7.83 (br. s., 2H), 7.71-7.53 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 16.4$ Гц, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.32-2.27 (m, 3H), 2.19-2.15 (m, 2H), 1.82 (br. s., 2H), 1.54 (br. s., 2H), 1.31-1.20 (m, 2H), 1.15-1.08 (m, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 300. MS (ESI) 600 (M+H).

Пример 220

4-(((1-(3-(1H-тетразол-5-ил)фенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метокси)метил)-5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол



Стадия А. Промежуточное соединение 220А. Получение 3-(4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензонитрила



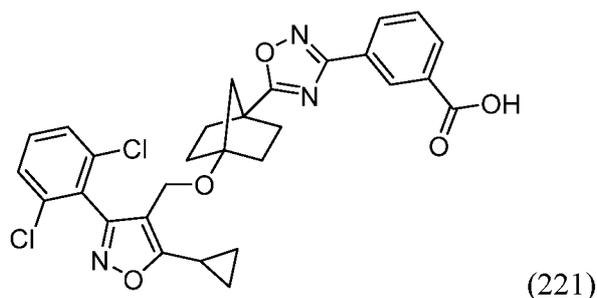
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 20А, заменяя при необходимости соединение по примеру 195: (25 мг, 0,049 ммоль, выход 65%). MS (ESI) 509 (M+H).

Стадия В. Пример 220

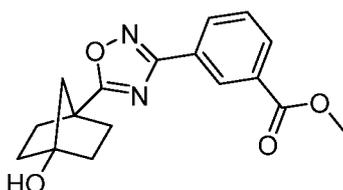
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 8 (стадия В), заменяя при необходимости промежуточное соединение 220А: (2,8 мг, 5,0 мкмоль, выход 10%). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ 8.05 (s, 1H), 7.86 (d, $J=5.6$ Гц, 1H), 7.72-7.61 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.53-7.39 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.37-2.26 (m, 1H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.85-1.67 (m, 2H), 1.54-1.35 (m, 4H), 1.21-1.04 (m, 4H). FXR EC_{50} (нМ) = 870. MS (ESI) 552 (M+H).

Пример 221

3-(5-(((1r,4r)-4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота

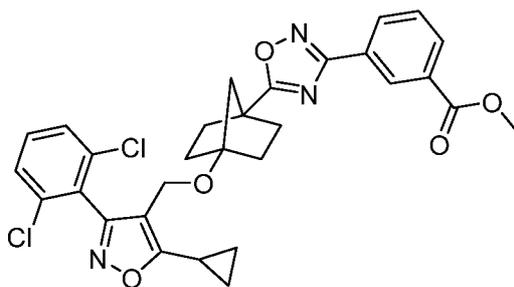


Стадия А. Промежуточное соединение 221А. Получение метил 3-(5-((1 α ,4 α)-4-гидроксибицикло[2.2.1]гептан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензоата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами описанными для синтеза промежуточного соединения 151А, заменяя при необходимости 4-гидроксибицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновую кислоту (Brydon, В. et al. WO2012/145569) : (0,030 г, выход 34%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ = 8.53 (s, 1H), 8.38-8.30 (m, 1H), 8.28-8.22 (m, 1H), 7.73 (t, J = 8 Гц, 1H), 5.2 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.27-2.21 (m, 2H), 1.98-1.62 (m, 8H). MS (ESI) 314 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 221В. Получение метил 3-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензоата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 151В, заменяя при необходимости промежуточное соединение 221А: (0,020 г, выход 36%, бледно-желтое твердое вещество). MS (ESI) 580 (M+H).

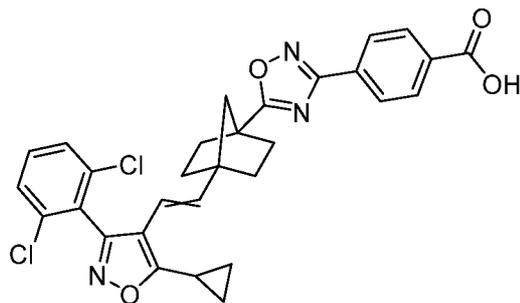
Стадия С. Пример 221

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 151 (стадия С), заменяя при необходимости промежуточное соединение 221В: (7,7 мг, выход 25%). ^1H ЯМР

(400МГц, DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.21 (d, *J*=7.3 Гц, 1H), 8.13 (d, *J*=7.6 Гц, 1H), 7.70 (t, *J*=7.6 Гц, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.60-7.54 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 2.35-2.32 (s, 1H), 2.11-2.07 (m, 2H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.76-1.72 (m, 2H), 1.66-1.62 (m, 2H), 1.50-1.46 (m, 2H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.11-1.07 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 300. MS (ESI) 566 (M+H).

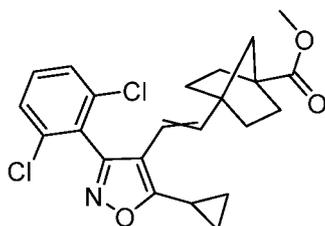
Пример 226

4-(5-(4-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)винил)-бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота



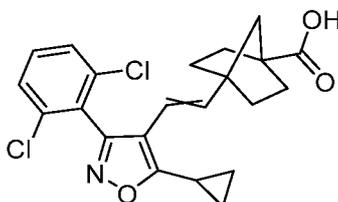
(226)

Стадия А. Промежуточное соединение 226А. Получение метил 4-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат



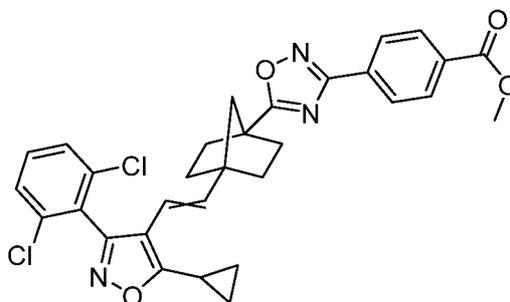
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами описанными для синтеза промежуточного соединения 159D, заменяя при необходимости метил 4-формилбицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат (Velaparthi U. et al. US 2015/0133428): (0,18 г, 0,42 ммоль, выход 54%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.67-7.61 (m, 3H), 6.12 (d, *J* = 16.4 Гц, 1H), 5.56 (d, *J* = 16.4 Гц, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.45-2.35 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.61-1.09 (m, 12H). MS (ESI) 432 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 226В. Получение (1г,4г)-4-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 159E, заменяя при необходимости промежуточное соединение 226A: (0,090 г, 0,22 ммоль, выход 58%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12.1 (br s, 1H), 7.78-7.51 (m, 3H), 6.12 (d, $J = 16.4$ Гц, 1H), 5.55 (d, $J = 16.4$ Гц, 1H), 2.42-2.36 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.61-1.09 (m, 12H). MS (ESI) 418 (M+H). Продукт получали в виде смеси *транс/цис*-изомеров в соотношении 7:3. Соотношение определяли с помощью ^1H ЯМР на основе интеграции характеристических протонов.

Стадия С. Промежуточное соединение 226С. Получение метил 4-(5-(4-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензоата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 159F, заменяя при необходимости промежуточное соединение 226B: (3,0 мг, 5,2 мкмоль, выход 22%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.12 (s, 4H), 7.70-7.53 (m, 3H), 6.20 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 5.61 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.97-1.78 (m, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.71-1.54 (m, 2H), 1.49 (d, $J=8.3$ Гц, 2H), 1.21-1.03 (m, 4H). FXR EC_{50} (нМ) = 2500. MS (ESI) 576 (M+H). Продукт получали в виде смеси *транс/цис*-изомеров в соотношении 5:1. Соотношение определяли с помощью ^1H ЯМР на основе интеграции характеристических протонов.

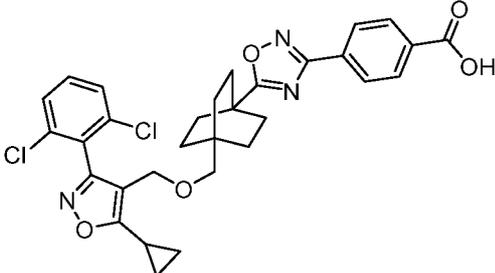
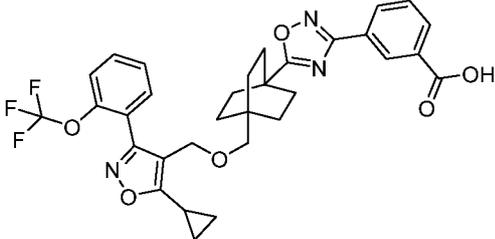
Стадия D. Пример 226

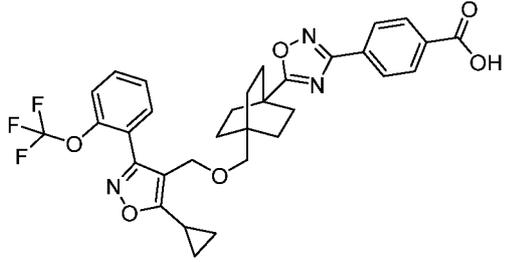
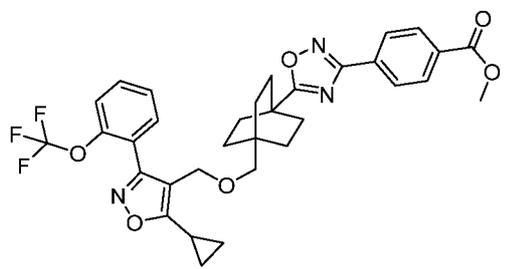
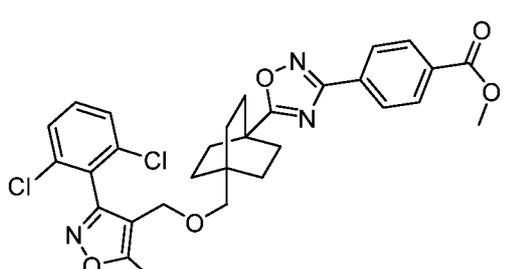
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 151 (стадия С), заменяя при необходимости промежуточное соединение 226C: (1,8 мг, 3,1 мкмоль, выход 5%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.15-7.96 (m, 4H), 7.75-7.49 (m, 3H), 6.21 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 5.62 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.21-2.00 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.79-1.55 (m, 4H), 1.50 (d, $J=8.3$ Гц, 2H), 1.22-1.01 (m, 4H). FXR EC_{50} (нМ) = 420. MS (ESI) 562 (M+H). Продукт получали в виде смеси *транс/цис*-изомеров в соотношении 4:1.

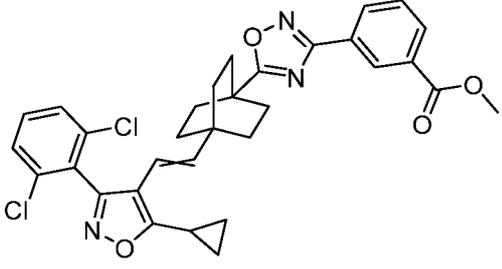
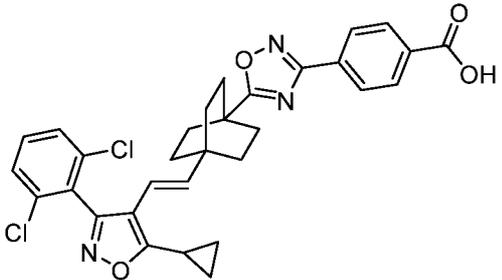
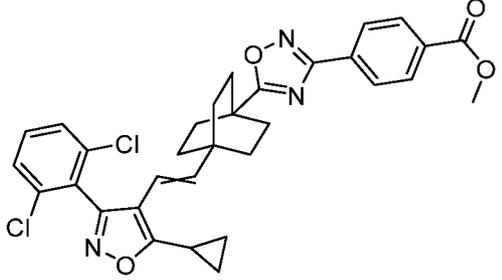
Соотношение определяли с помощью ^1H ЯМР на основе интеграции характеристических протонов.

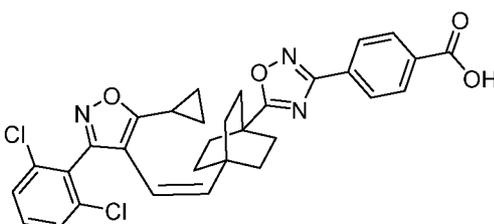
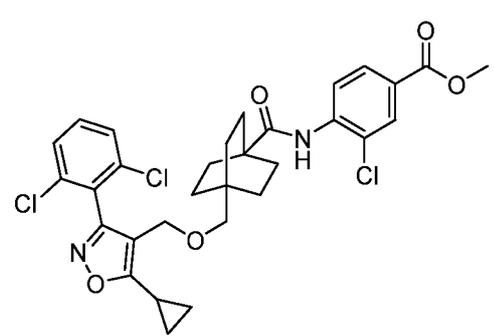
Соединения по следующим примерам в таблице 4 получали в соответствии со способами, описанными в другом месте в настоящем документе с использованием соответствующих исходных материалов, реагентов и условий.

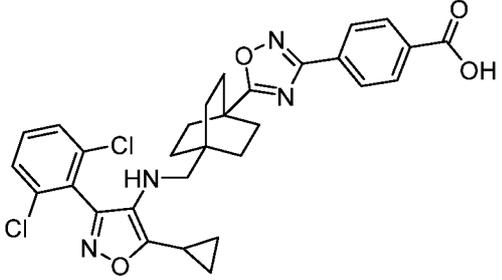
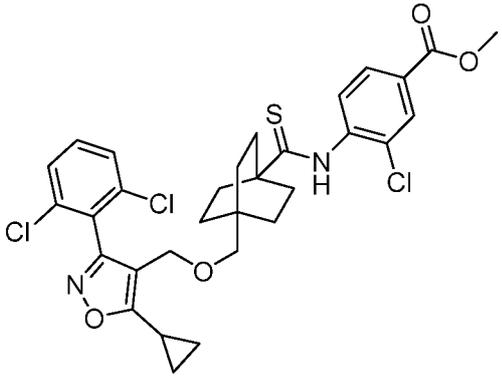
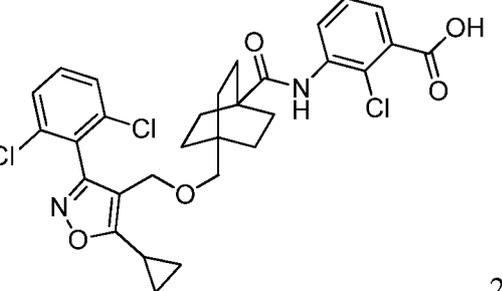
Таблица 4

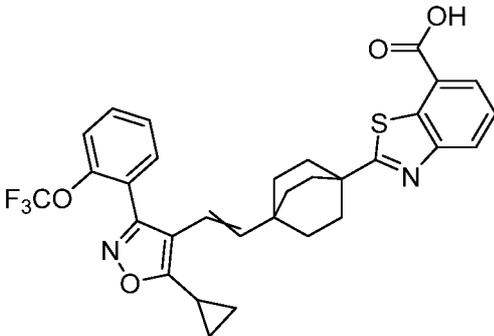
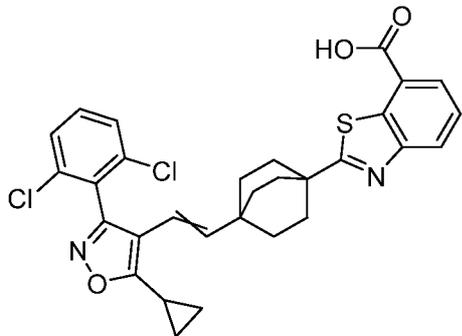
№ пр.	Структура и название	^1H ЯМР, FXR EC_{50} & MS (ESI)	Метод
152	 <p data-bbox="360 943 855 1189">4-(5-(4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота</p>	<p data-bbox="879 645 1230 1178">^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.09 (s, 4H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.33-2.26 (m, 1H), 1.96-1.76 (m, 6H), 1.39-1.24 (m, 6H), 1.19-1.05 (m, 4H). FXR EC_{50} (нМ) = 140. MS (ESI) 594 (M+H).</p>	Пр. 151
153	 <p data-bbox="320 1603 855 1850">3-(5-(4-(((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота</p>	<p data-bbox="879 1227 1222 1962">^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.57-8.48 (m, 1H), 8.18 (dd, $J=7.8$, 1.5 Гц, 1H), 8.11 (dt, $J=7.7$, 1.2 Гц, 1H), 7.75-7.64 (m, 2H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.59-7.49 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.33-2.29 (m, 1H), 1.97-1.80 (m, 6H), 1.41-1.27 (m, 6H), 1.19-0.99 (m, 4H). FXR EC_{50} (нМ) = 320. MS (ESI) 610 (M+H).</p>	Пр. 151

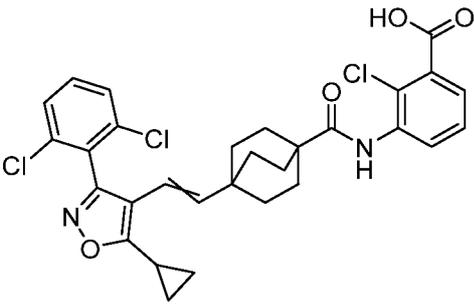
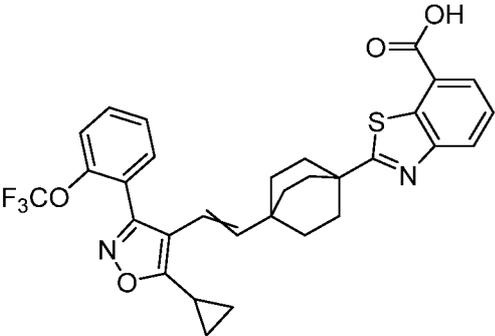
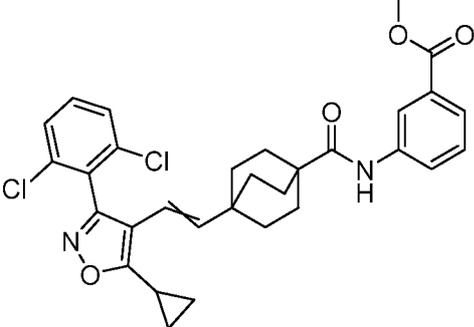
154	 <p>4-(5-(4-(((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил) метокси)метил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота</p>	^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ 8.08 (br s, 4H), 7.76-7.48 (m, 4H), 4.30 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.99-1.71 (m, 6H), 1.45-1.23 (m, 6H), 1.19-0.98 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 960. MS (ESI) 610 (M+H)	Пр. 151
155	 <p>метил 4-(5-(4-(((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси) метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензоат</p>	^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ 8.12 (s, 4H), 7.73-7.64 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.59-7.48 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.99 (s, 2H), 2.34-2.27 (m, 1H), 1.97-1.81 (m, 6H), 1.45-1.28 (m, 6H), 1.19-1.02 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 2500. MS (ESI) 624 (M+H).	Пр. 151
156	 <p>метил 4-(5-(4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил) метокси)метил)бицикл[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензоат</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.25-8.01 (m, 4H), 7.74-7.61 (m, 2H), 7.61-7.49 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.96 (s, 2H), 2.37-2.24 (m, 1H), 1.96-1.76 (m, 6H), 1.39-1.22 (m, 6H), 1.18-0.98 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 1700. MS (ESI). 608 (M+H).	Пр. 151

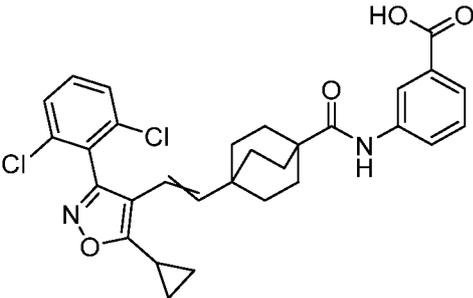
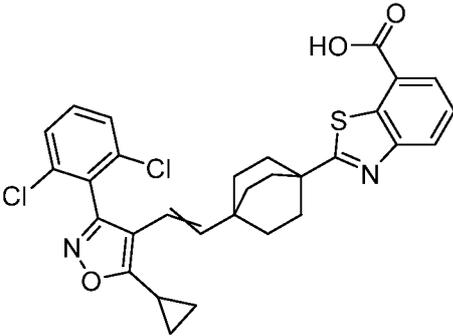
158	 <p>метил 3-(5-(4-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензоат</p>	^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.24 (d, $J=7.1$ Гц, 1H), 8.15 (d, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.78-7.49 (m, 4H), 6.06 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 5.25 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.04-1.81 (m, 6H), 1.51-1.36 (m, 6H), 1.20-0.97 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 4600. MS (ESI) 590 (M+H).	Пр. 159
160	 <p>(<i>E</i>)-4-(5-(4-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота</p>	^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ 13.3 (br s, 1H), 8.09 (s, 4H), 7.76-7.66 (m, 2H), 7.64-7.56 (m, 1H), 6.05 (d, $J=16.6$ Гц, 1H), 5.25 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 2.44-2.34 (m, 1H), 2.04-1.87 (m, 6H), 1.55-1.38 (m, 6H), 1.14-1.06 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 51. MS (ESI) 576 (M+H). Predominantly <i>trans</i> isomer (See Пр. 164)	Пр. 159
161	 <p>метил 4-(5-(4-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензоат</p>	^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ 8.11 (s, 4H), 7.76-7.49 (m, 3H), 6.05 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 5.24 (d, $J=16.6$ Гц, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.42-2.33 (m,	Пр. 159

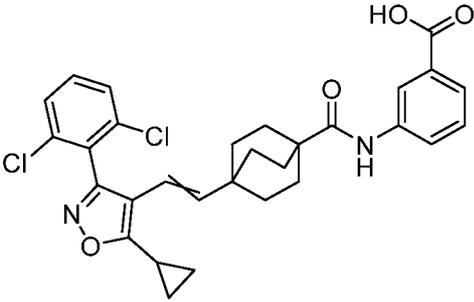
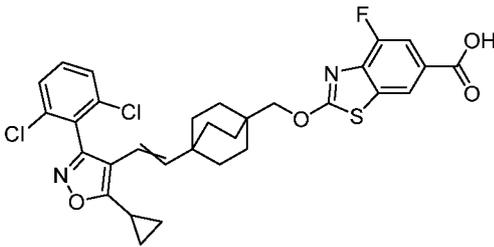
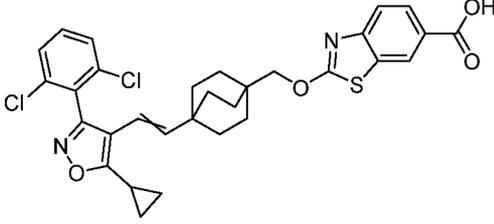
	(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензоат	1H), 2.03-1.80 (m, 6H), 1.62-1.36 (m, 6H), 1.24-1.01 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 950. MS (ESI) 590 (M+H).	
164	 <p>(Z)-4-(5-(4-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆) δ 8.08 (s, 4H), 7.75-7.61 (m, 2H), 7.61-7.47 (m, 1H), 5.82 (d, J=12.5 Гц, 1H), 5.62 (d, J=12.5 Гц, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.99-1.84 (m, 6H), 1.65-1.44 (m, 6H), 1.22-1.09 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 1600. MS (ESI) 576 (M+H). Predominantly <i>cis</i> isomer (See Пр. 160)	Пр. 159
165	 <p>метил 3-хлор-4-(4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамидо)бензоат</p>	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆) δ 8.86 (s, 1H), 7.98 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.89 (dd, J=8.6, 2.0 Гц, 1H), 7.83 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.93 (s, 2H), 2.32-2.27 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 6H), 1.26-1.16 (m, 6H), 1.16-1.07 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 2400. MS (ESI) 619 (M+H).	Пр. 170

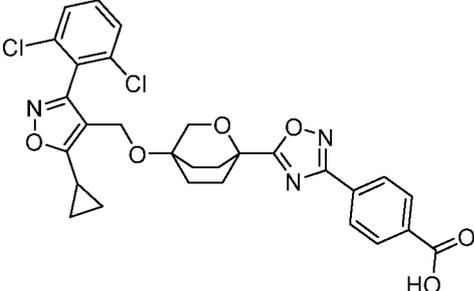
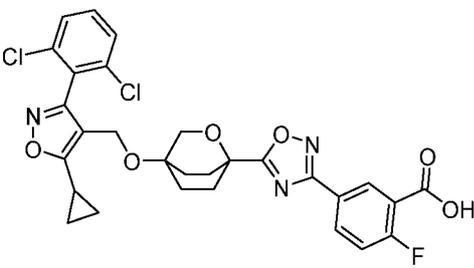
167	 <p>4-(5-(4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆) δ 8.19-7.97 (m, 4H), 7.72-7.61 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 1H), 3.60 (br s, 1H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.00-1.78 (m, 6H), 1.45-1.25 (m, 6H), 1.13-1.04 (m, 2H), 1.03-0.91 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 530. MS (ESI) 579 (M+H).	Пр. 166
169	 <p>метил 3-хлор-4-(4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)бицикло[2.2.2]-октан-1-карботиоамидо)бензоат</p>	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆) δ 10.65 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> =1.7 Гц, 1H), 7.93 (dd, <i>J</i> =8.2, 1.6 Гц, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> =7.6 Гц, 2H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> =8.3 Гц, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.92-1.72 (m, 6H), 1.34-1.18 (m, 6H), 1.18-0.97 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 4400. MS (ESI) 619 (M+H).	Пр. 168
173	 <p>2-хлор-3-(4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карботиоамидо)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆) δ 8.54 (s, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> =7.6 Гц, 1H), 7.11 (t, <i>J</i> =7.6 Гц, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> =7.6, 1.7 Гц, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.32-	Пр. 170

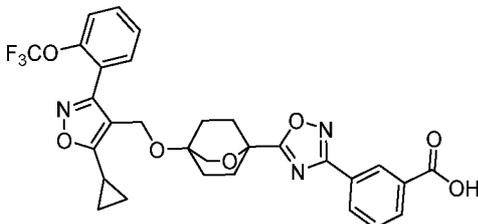
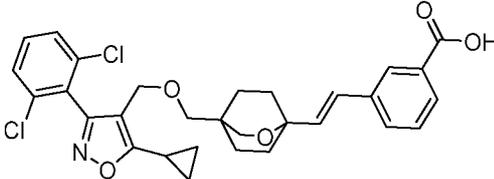
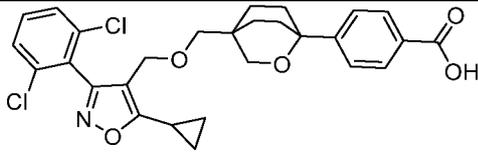
	ил)метокси)метил)бицикло[2.2.2]-октан-1-карбоксамидо)бензойная кислота	2.26 (m, 1H), 1.75-1.61 (m, 6H), 1.25-1.17 (m, 6H), 1.16-1.05 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 1400. MS (ESI) 603 (M+H).	
183	 <p>2-(4-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензо[d]тиазол-7-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.15 (d, J=8.6 Гц, 1H), 8.01 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.71-7.53 (m, 5H), 5.97 (d, J=16.4 Гц, 1H), 5.55 (d, J=16.4 Гц, 1H), 2.32-2.31 (m, 1H), 2.08-1.97 (m, 6H), 1.57-1.53 (m, 6H), 1.17-1.04 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 13. MS (ESI) 581 (M+H). <i>trans/cis</i> 3:1 ratio	Пр. 182
184	 <p>2-(4-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензо[d]тиазол-7-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 8.02-7.82 (m, 2H), 7.76-7.55 (m, 3H), 7.46 (t, J=7.6 Гц, 1H), 6.04 (d, J=16.4 Гц, 1H), 5.28 (d, J=16.4 Гц, 1H), 2.39-2.34 (m, 1H), 2.05-1.82 (m, 6H), 1.56-1.41 (m, 6H), 1.22-1.13 (m, 2H), 1.13-1.00 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 20. MS (ESI) 565 (M+H).	Пр. 182

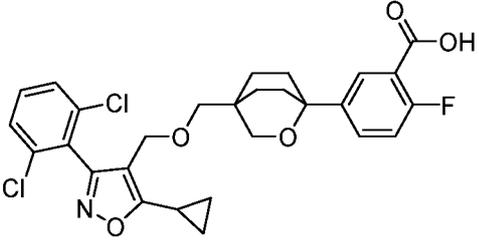
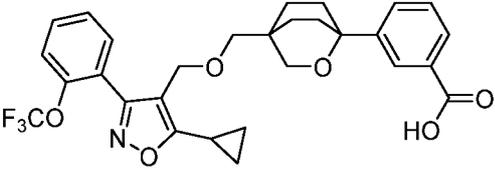
185	 <p>2-хлор-3-(4-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамидо)бензойная кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.57 (s, 1H), 7.75-7.51 (m, 3H), 7.36 (d, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.14-6.97 (m, 2H), 6.00 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 5.23 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 2.38-2.33 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 6H), 1.44-1.23 (m, 6H), 1.21-1.01 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 1400. MS (ESI) 585 (M+H).	Пр. 170
186	 <p>2-(4-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензо[d]тиазол-7-карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.10 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 8.01 (d, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.69-7.53 (m, 5H), 5.93 (d, $J=12.4$ Гц, 1H), 5.61 (d, $J=12.4$ Гц, 1H), 2.12-2.10 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 6H), 1.41-1.37 (m, 6H), 1.16-1.06 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 67. MS (ESI) 581 (M+H). <i>trans/cis</i> 1:6 ratio	Пр. 182
187	 <p>метил 3-(4-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.92 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.74-7.52 (m, 3H), 7.41 (t, $J=7.9$ Гц, 1H), 6.01 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 5.23 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.5-2.4 (m, 1H), 1.82-1.67 (m,	Пр. 170

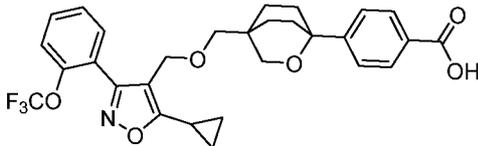
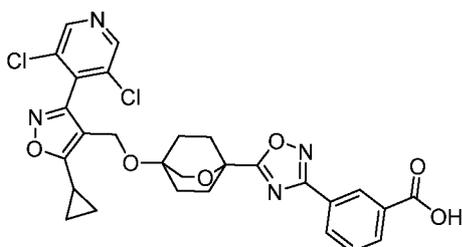
	карбоксамидо)бензоат	6H), 1.41-1.31 (m, 6H), 1.17- 1.07(m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 3000. MS (ESI) 565 (M+H). <i>trans/cis</i> 6:1 ratio	
188	 <p>3-(4-(2-(5-циклопропил-3-(2,6- дихлорфенил)изоксазол-4- ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1- карбоксамидо)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.26 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> =8.6 Гц, 1H), 7.68-7.56 (m, 4H), 7.33 (t, <i>J</i> =7.8 Гц, 1H), 5.77 (d, <i>J</i> =16.4 Гц, 1H), 5.61 (d, <i>J</i> =16.4 Гц, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.79-1.66 (m, 6H), 1.52- 1.39 (m, 6H), 1.19-1.06 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 120. MS (ESI) 551 (M+H). <i>trans/cis</i> 6:1 ratio	Пр. 170
189	 <p>2-(4-(2-(5-циклопропил-3-(2,6- дихлорфенил)изоксазол-4- ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1- ил)бензо[d]тиазол-7-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.90 (d, <i>J</i> =7.6 Гц, 2H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.46 (br. s., 1H), 5.81 (d, <i>J</i> =12.5 Гц, 1H), 5.63 (d, <i>J</i> =12.5 Гц, 1H), 2.16- 2.05 (m, 1H), 2.02-1.77 (m, 6H), 1.66-1.40 (m, 6H), 1.21-1.08 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 63. MS (ESI) 565 (M+H). <i>trans/cis</i> 1:2 ratio	Пр. 182

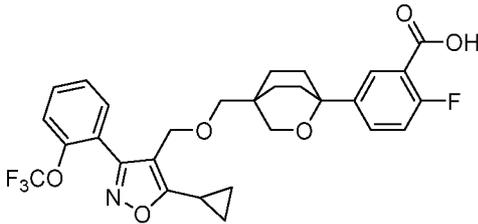
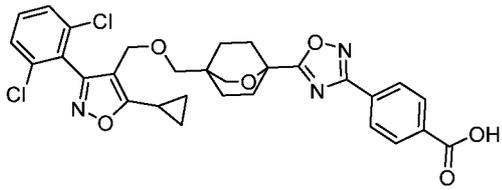
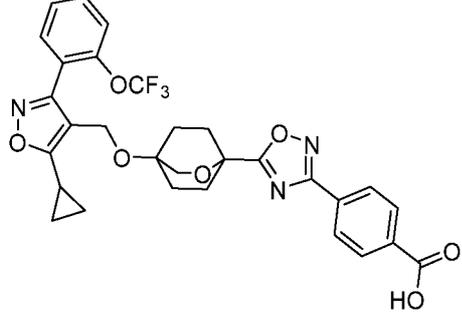
190	 <p>3-(4-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамидо)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.24 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> =7.6 Гц, 2H), 7.70-7.51 (m, 3H), 7.35-7.31 (m, 1H), 5.77 (d, <i>J</i> =12.5 Гц, 1H), 5.61 (d, <i>J</i> =12.5 Гц, 1H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.77-1.70 (m, 6H), 1.49-1.43 (m, 6H), 1.14-1.08 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 3500. MS (ESI) 553 (M+H). <i>trans/cis</i> 1:9 ratio	Пр. 170
191	 <p>2-((4-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.31 (s, 1H), 7.73-7.63 (m, 3H), 7.63-7.52 (m, 1H), 5.98 (d, <i>J</i> =16.6 Гц, 1H), 5.22 (d, <i>J</i> =16.6 Гц, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.34-2.33 (m, 1H), 1.54-1.45 (m, 6H), 1.39-1.28 (m, 6H), 1.15-1.12 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 58. MS (ESI) 613 (M+H). <i>trans/cis</i> 4:1 ratio	Пр. 176
192	 <p>2-((4-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.49 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> =8.8 Гц, 1H), 7.76-7.53 (m, 4H), 5.98 (d, <i>J</i> =16.6 Гц, 1H), 5.22 (d, <i>J</i> =16.6 Гц, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.34-2.32 (m, 1H),	Пр. 176

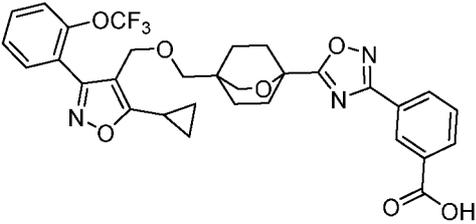
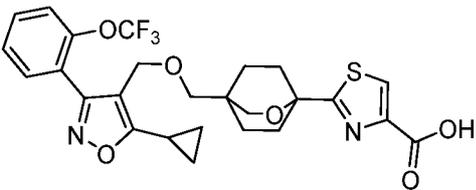
	ил)метокси)бензо[d]тиазол-6- карбоновая кислота	1.49-1.46 (m, 6H), 1.35- 1.32 (m, 6H), 1.15-1.07 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 72. MS (ESI) 595 (M+H).	
196	 <p>4-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6- дихлорфенил)изоксазол-4- ил)метокси)-2- оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4- оксадиазол-3-ил)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆) δ 13.28 (br. s., 1H), 8.10 (s, 4H), 7.72- 7.63 (m, 2H), 7.62-7.53 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.37-2.23 (m, 3H), 2.22-2.08 (m, 2H), 1.92-1.72 (m, 2H), 1.55 (td, <i>J</i> =10.0, 3.8 Гц, 2H), 1.22-0.98 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 83. MS (ESI) 582 (M+H).	Пр. 193
198	 <p>5-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6- дихлорфенил)изоксазол-4- ил)метокси)-2- оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4- оксадиазол-3-ил)-2-фторбензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆) δ 8.44 (dd, <i>J</i> =7.1, 2.2 Гц, 1H), 8.22- 8.84 (m, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.38-2.22 (m, 3H), 2.22- 2.12 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 2H), 1.57-1.53 (m, 2H), 1.21-1.03 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 98. MS (ESI) 600 (M+H).	Пр. 193

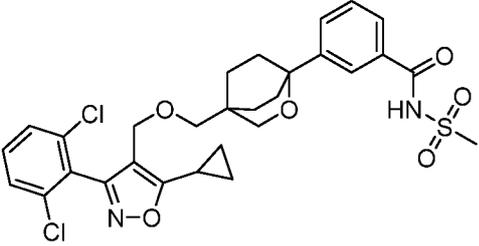
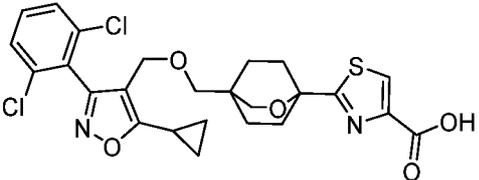
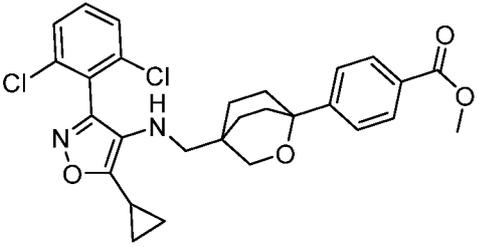
199	 <p>3-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆) δ 8.52 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1H), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.64-7.50 (m, 3H), 4.30 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.35-2.28 (m, 3H), 2.27-2.17 (m, 2H), 2.00-1.87 (m, 2H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.10-0.99 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 220. MS (ESI) 598 (M+H).	Пр. 193
200	 <p>(<i>E</i>)-3-(2-(4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.92 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 7.20 Гц, 1H), 7.67-7.56 (m, 2H), 7.41 (t, <i>J</i> = 7.20 Гц, 3H), 6.50 (d, <i>J</i> = 16.00 Гц, 1H), 6.27 (d, <i>J</i> = 16.00 Гц, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.31-2.28 (m, 1H), 1.72-1.70 (m, 4H), 1.40-1.30 (m, 4H), 1.16-1.09 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 220. MS (ESI) 554 (M+H).	Пр. 197
201	 <p>4-(4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.79 (br. s., 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 2H), 7.73-7.62 (m, 2H), 7.62-7.54 (m, 1H), 7.45	Пр. 195

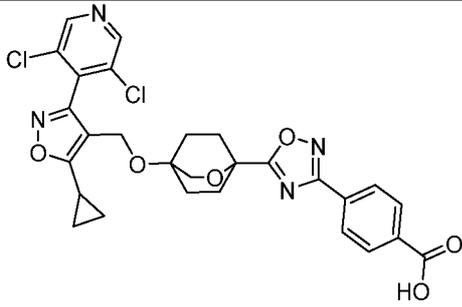
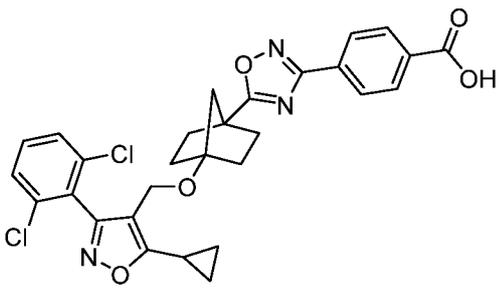
	<p>ил)метокси)метил)-2- оксабицикло[2.2.2]октан-1- ил)бензойная кислота</p>	<p>(d, $J = 8.1$ Гц, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.08-1.88 (m, 2H), 1.82-1.64 (m, 2H), 1.55- 1.32 (m, 4H), 1.22-1.02 (m, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) = 270. MS (ESI) 528 (M+H).</p>	
202	 <p>5-(4-(((5-циклопропил-3-(2,6- дихлорфенил)изоксазол-4- ил)метокси)метил)-2- оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2- фторбензойная кислота</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ13.18 (br. s., 1H), 7.83 (d, $J=6.8$ Гц, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.23- 7.18 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.37 -2.27 (m, 1H), 2.06- 1.90 (m, 2H), 1.71-1.67 (m, 2H), 1.51-1.32 (m, 4H), 1.21-1.01 (m, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) = 390. MS (ESI) 546 (M+H).</p>	Пр. 195
204	 <p>3-(4-(((5-циклопропил-3-(2- трифторметоксифенил)изоксазол-4- ил)метокси)метил)-2- оксабицикло[2.2.2]октан-1- ил)бензойная кислота</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.93 (s, 1H), 7.76 (d, $J=7.1$ Гц, 1H), 7.73-7.65 (m, 1H), 7.62(d, $J=6.4$ Гц, 1H), 7.53 (d, $J=6.4$ Гц, 1H), 7.57 (d, $J=7.6$ Гц, 2H), 7.43-7.34 (m, 1H), 4.31 (s,2H), 3.62 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.32- 2.26 (m, 1H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.73 (d, $J=5.4$</p>	Пр. 195

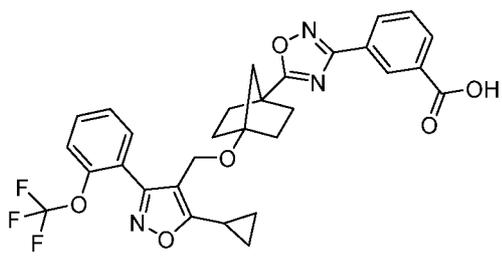
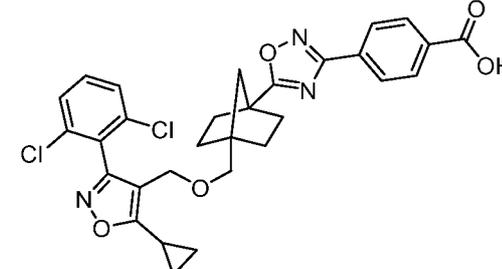
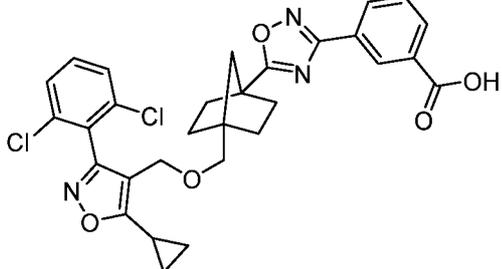
		Гц, 2H), 1.56-1.36 (m, 4H), 1.17-1.06 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 440. MS (ESI) 544 (M+H).	
205	 <p>4-(4-(((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.79 (br. s., 1H), 7.94-7.76 (m, 2H), 7.73-7.64 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.45 (d, J = 7.8 Гц, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.09-1.92 (m, 2H), 1.81-1.64 (m, 2H), 1.57-1.34 (m, 4H), 1.20-1.01 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 450. MS (ESI) 544 (M+H).	Пр. 195
206	 <p>3-(5-(4-(((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.85 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.06 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 8.00 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.53 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.39-2.25 (m, 3H), 2.24-2.14 (m, 2H), 1.87-1.70 (m, 2H), 1.64-1.45 (m, 2H), 1.17 (d, J = 8.3 Гц, 2H), 1.13 -1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 490. MS (ESI) 583 (M+H).	Пр. 193

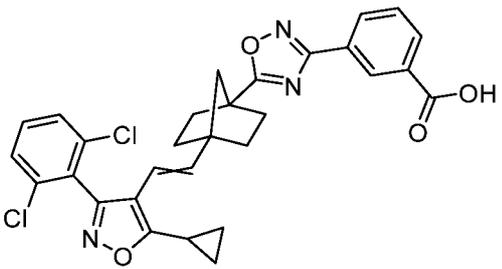
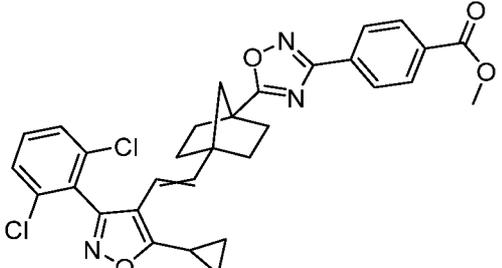
207	 <p>5-(4-(((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-фторбензойная кислота</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13.18 (br. s., 1H), 7.82 (d, J = 4.4 Гц, 1H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.59-7.47 (m, 3H), 7.26-7.11 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.07-1.89 (m, 2H), 1.71 (br. s., 2H), 1.57-1.34 (m, 4H), 1.20-1.01 (m, 4H).). FXR EC ₅₀ (нМ) = 570. MS (ESI) 562 (M+H).	Пр. 195
211	 <p>(5-(4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.09-7.93 (m, 4H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.28-2.3 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 4H), 1.20-1.03 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 980. MS (ESI) 596 (M+H).	Пр. 209
212	 <p>4-(5-(4-(((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.10 (s, 4H), 7.75-7.66 (m, 1H), 7.64-7.48 (m, 3H), 4.30 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.39-2.27 (m, 3H), 2.22 (td, J = 12.5, 4.2 Гц, 2H), 2.03-1.83 (m,	Пр. 193

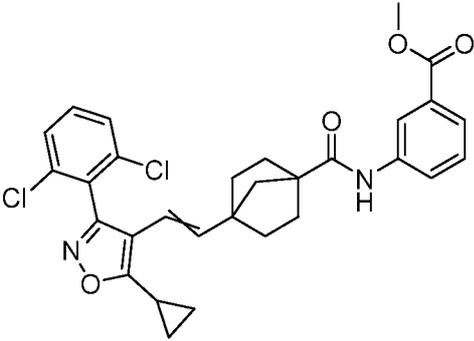
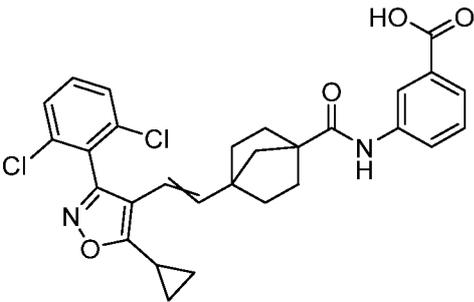
	(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота	2H), 1.79 -1.61 (m, 2H), 1.23-0.98 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 1000. MS (ESI) 598 (M+H).	
213	 <p>3-(5-(4-(((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.16 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.74-7.60 (m, 3H), 7.60-7.51 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.31-2.29 (m, 1H), 2.19-2.17 (m, 2H), 2.11-1.97 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 4H), 1.18-1.01 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 1200. MS (ESI) 612 (M+H).	Пр. 209
214	 <p>2-(4-(((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)тиазол-4-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.33 (s, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.62-7.61 (m, 1H), 7.58 -7.53 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 2H), 1.87-1.82 (m, 2H), 1.50-1.45 (m, 4H), 1.27-1.15 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 1400. MS (ESI) 551 (M+H).	Пр. 162

215	 <p>3-(4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)-N-(метилсульфонил)бензамид</p>	^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.75 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.62-7.51 (m, 1H), 7.46 (d, $J=7.1$ Гц, 1H), 7.37-7.29 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.02 (s, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.74 (d, $J=10.0$ Гц, 2H), 1.53-1.29 (m, 4H), 1.22-1.00 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 1600. MS (ESI) 605 (M+H).	Пр. 3
216	 <p>2-(4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)тиазол-4-карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12.90 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.66 (d, $J=8.00$ Гц, 2H), 7.56-7.60 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.34-2.32 (m, 1H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.86-1.84 (m, 2H), 1.45-1.42 (m, 4H), 1.24-1.16 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 2000. MS (ESI) 535 (M+H).	Пр. 162
217	 <p>метил 4-(4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензоат</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.88-7.86 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (t, $J=7.5$ Гц,	Пр. 203

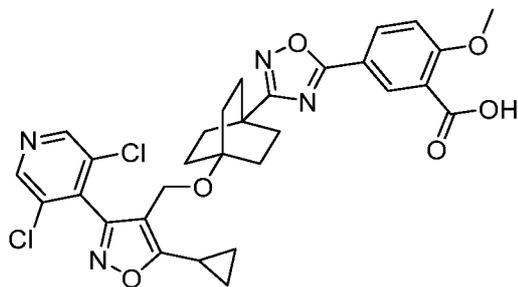
	<p>дихлорфенил)изоксазол-4-ил)амино)метил)-2-оксабицикло [2.2.2]октан-1-ил)бензоат</p>	<p>1H), 3.57 (s, 2H), 2.51-2.53 (m, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.82-1.59 (m, 2H), 1.56-1.30 (m, 4H), 1.12-1.03 (m, 2H), 1.02-0.89 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 2800. MS (ESI) 527 (M+H).</p>	
218	 <p>4-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота</p>	<p>¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 13.28 (br. s., 1H), 8.86 (s, 2H), 8.10 (s, 4H), 4.33 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.40-2.24 (m, 3H), 2.24-2.12 (m, 2H), 1.82 (br. s., 2H), 1.57 (br. s., 2H), 1.23 -1.06 (m, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) = 160. MS (ESI) 583 (M+H).</p>	Пр. 193
222	 <p>4-(5-((1г,4г)-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота</p>	<p>¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 8.11-8.05 (m, 4H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.60-7.55 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.91-1.87 (m, 2H), 1.77-1.73 (s, 2H), 1.67-1.63 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 2H), 1.19-1.07 (m, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) = 710. MS (ESI) 566 (M+H).</p>	Пр. 221

223	 <p>3- (5-((1r,4r)-4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.04 (dd, <i>J</i> =13.7, 7.8 Гц, 2H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 3H), 4.36 (s, 2H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.22-2.13 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 4H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.61 (d, <i>J</i> =9.3 Гц, 2H), 1.18-1.06 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 4700. MS (ESI) 581 (M+H).	Пр. 221
224	 <p>4-(5-((1r,4r)-4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆) δ 8.12 (s, 4H), 7.70-7.57 (m, 2H), 7.56-7.47 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.81 (d, <i>J</i> =7.3 Гц, 2H), 1.54 (s, 4H), 1.33-1.21 (m, 2H), 1.19-1.04 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 2000. MS (ESI) 580 (M+H).	Пр. 151
225	 <p>3- (5-((1r,4r)-4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆) δ 8.55 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> =7.8 Гц, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> =7.8 Гц, 1H), 7.70 (t, <i>J</i> =7.8 Гц, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.57-7.46 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.12-1.94	Пр. 151

	гептан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота	(m, 2H), 1.84 (d, $J=8.1$ Гц, 2H), 1.54 (s, 4H), 1.28 (d, $J=6.8$ Гц, 2H), 1.20-1.04 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 310. MS (ESI) 580 (M+H).	
227	 <p>4-(5-(4-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.52 (s, 1H), 8.18 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.12 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.72-7.64 (m, 4H), 6.22 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 5.61 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 2.42 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 2.15-1.5 (m, 11H) 1.21-1.09 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 5100. MS (ESI) 562 (M+H).	Пр. 226
228	 <p>метил 4-(5-(4-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензоат</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.12 (s, 4H), 7.70-7.53 (m, 3H), 6.20 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 5.61 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.97-1.78 (m, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.71-1.54 (m, 2H), 1.49 (d, $J=8.3$ Гц, 2H), 1.21-1.03 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 2500. MS (ESI) 576 (M+H).	Пр. 226

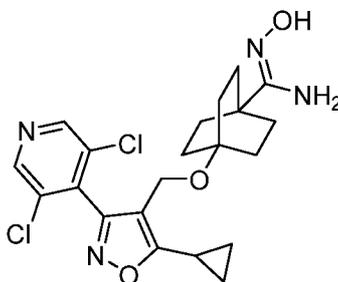
229	 <p>метил 3-(4-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксамидо)бензоат</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.46 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> =2.0 Гц, 1H), 8.01-7.82 (m, 1H), 7.76-7.50 (m, 4H), 7.42 (t, <i>J</i> =7.9 Гц, 1H), 6.15 (d, <i>J</i> =16.4 Гц, 1H), 5.59 (d, <i>J</i> =16.4 Гц, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.00-1.76 (m, 2H), 1.75-1.62 (m, 2H), 1.61-1.44 (m, 4H), 1.43-1.30 (m, 2H), 1.20-0.96 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 3600. MS (ESI) 551 (M+H). <i>trans/cis</i> 4:1 ratio	Пр. 170
230	 <p>3-(4-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксамидо)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.42 (s, 1H), 8.23 (t, <i>J</i> =1.8 Гц, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.1 Гц, 1H), 7.75-7.51 (m, 4H), 7.39 (t, <i>J</i> =7.9 Гц, 1H), 6.15 (d, <i>J</i> =16.4 Гц, 1H), 5.59 (d, <i>J</i> =16.4 Гц, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.00-1.77 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 2H), 1.61-1.43 (m, 4H), 1.43-1.28 (m, 2H), 1.23-1.00 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 890. MS (ESI) 537 (M+H). <i>trans/cis</i> 5:1 ratio	Пр. 170

5-(3-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-метоксибензойная кислота



(234)

Стадия А. Промежуточное соединение 234А. Получение (Z)-4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-N'-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид



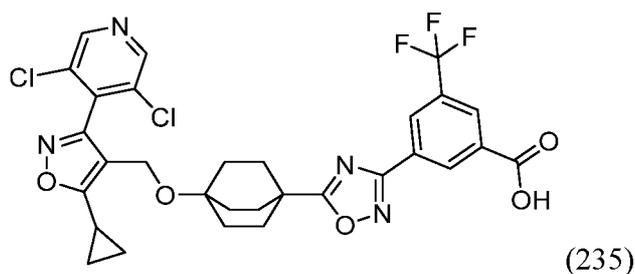
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 70А, с использованием промежуточного соединения 69В в качестве исходного вещества: (23 мг, 0,051 ммоль, выход 71%, прозрачное масло). ^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.63-8.58 (m, 2H), 4.45 (br s, 2H), 4.22-4.18 (m, 2H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 6H), 1.52-1.42 (m, 6H), 1.26-1.22 (m, 2H), 1.16-1.09 (m, 2H). MS (ESI) 451 (M+H).

Стадия В. Пример 234

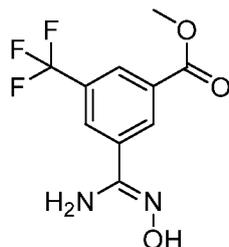
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 64 (стадия С), путем реакции промежуточного соединения 234А и 4-метокси-3-(метоксикарбонил)бензойной кислоты: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 8.26 (d, $J = 1.8$ Гц, 1H), 8.15 (dd, $J = 8.9, 1.8$ Гц, 1H), 7.33 (d, $J = 8.9$ Гц, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.36-2.25 (m, 1H), 1.97-1.82 (m, 6H), 1.50-1.40 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 190. MS (ESI) 611 (M+H).

Пример 235

3-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-(трифторметил)бензойная кислота



Стадия А. Промежуточное соединение 235А. Получение метил (Z)-3-(N'-гидроксикарбамимидоил)-5-(трифторметил)бензоата



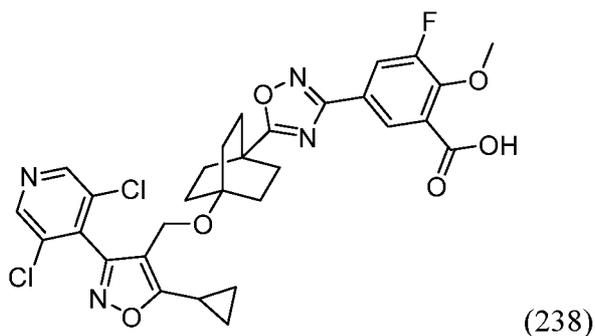
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами описанными для синтеза промежуточного соединения 4С, с использованием метил 3-циано-5-(трифторметил)бензоата в качестве исходного вещества: (60 мг, 0,23 ммоль, выход 97%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10.02 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.16 (s, 2H), 3.92 (s, 3H). MS (ESI) 263 (M+H).

Стадия В. Пример 235

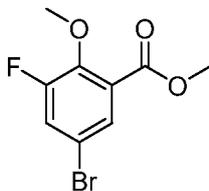
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 64 (стадия С), путем реакции промежуточного соединения 69В и промежуточного соединения 235А: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.75 (s, 2H), 8.67 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 6H), 1.52-1.43 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.05 (br d, $J = 3.4$ Гц, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 25. MS (ESI) 649 (M+H).

Пример 238

5-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-3-фтор-2-метоксибензойная кислота

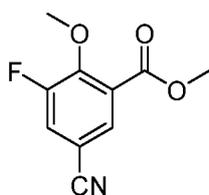


Стадия А. Промежуточное соединение 238А. Получение метил 5-бром-3-фтор-2-метоксибензоата



К раствору 5-бром-3-фтор-2-гидроксibenзойной кислоты (0,50 г, 2,1 ммоль) и K_2CO_3 (1,5 г, 11 ммоль) в DMF (12 мл) при $0^\circ C$ добавляли йодметан (0,40 мл, 6,4 ммоль). После перемешивания при $0^\circ C$ в течение 1 ч реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали дополнительно в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали DCM (3x). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г картридж с силикагелем, А = НПр, В = EtOAc; градиент 12 мин; от 0% В до 25% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,48 г, 1,8 ммоль, выход 86%) в виде прозрачного масла. 1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 7.69 (t, $J = 2.1$ Гц, 1H), 7.41 (dd, $J = 10.2, 2.5$ Гц, 1H), 3.98 (d, $J = 1.4$ Гц, 3H), 3.93 (s, 3H). MS (ESI) 263 (M+H).

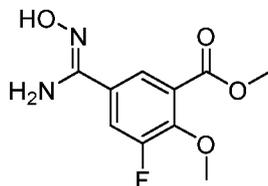
Стадия В. Промежуточное соединение 238В. Получение метил 5-циано-3-фтор-2-метоксибензоата



Смесь промежуточного соединения 238А (50 мг, 0,19 ммоль) и цианида меди(I) (21 мг, 0,23 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при $120^\circ C$ в герметично закрытом реакционном сосуде. Через 18 ч реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем, А = НПр, В = EtOAc; градиент 10 мин; от 0% В до 15% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 0,049 ммоль, выход 26%) в виде желто-коричневого твердого вещества. 1H ЯМР

(400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 7.88-7.83 (m, 1H), 7.53 (dd, $J = 10.8, 2.2$ Гц, 1H), 4.10 (d, $J = 2.9$ Гц, 3H), 3.95 (s, 3H). MS (ESI) 210 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 238С. Получение метил (*Z*)-3-фтор-5-(*N*'-гидроксикарбамимидоил)-2-метоксибензоата



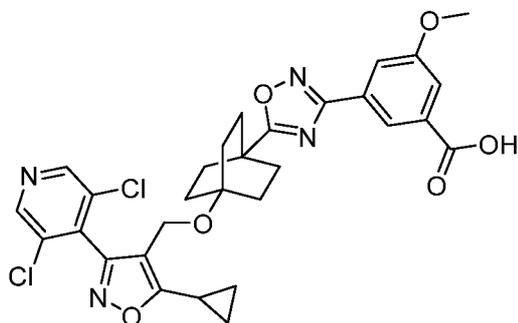
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 4С, с использованием промежуточного соединения 238В в качестве исходного вещества: (11,9 мг, 0,049 ммоль, выход 100 %) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 243 (M+H).

Стадия D. Пример 238

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 64 (стадия С), путем реакции промежуточного соединения 69В и промежуточного соединения 238С: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 13.67-13.29 (br s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.06 (d, $J = 1.9$ Гц, 1H), 7.94 (dd, $J = 11.6, 2.2$ Гц, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.94 (d, $J = 1.1$ Гц, 3H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 6H), 1.52-1.43 (m, 6H), 1.15 (dt, $J = 8.5, 2.9$ Гц, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 21. MS (ESI) 629 (M+H).

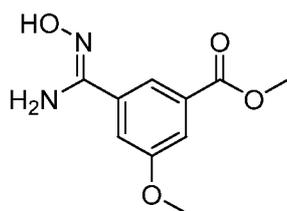
Пример 239

3-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-метоксибензойная кислота



(239)

Стадия А. Промежуточное соединение 239А. Получение метил (*Z*)-3-(*N*'-гидроксикарбамимидоил)-5-метоксибензоата



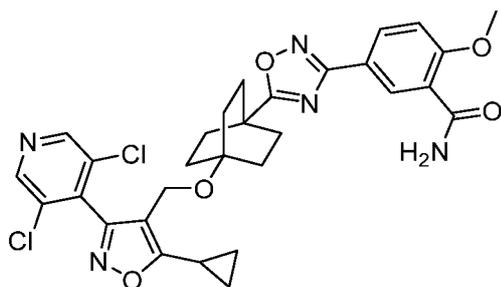
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 4С, с использованием метил 3-циано-5-метоксибензоата (Wensbo, D. et. al. WO 2004/014902) в качестве исходного вещества: (0,23 г, 1,0 ммоль, выход 79 %, твердое вещество белого цвета). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9.76 (s, 1H), 7.91 (t, $J = 1.5$ Гц, 1H), 7.49 (dd, $J = 2.4, 1.5$ Гц, 1H), 7.43 (dd, $J = 2.5, 1.4$ Гц, 1H), 5.93 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H). MS (ESI) 225 (M+H).

Стадия В. Пример 239

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 64 (стадия С), путем реакции промежуточного соединения 69В и промежуточного соединения 239А: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.82 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.62 (br d, $J = 17.7$ Гц, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.38-2.27 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 6H), 1.53-1.42 (m, 6H), 1.18-1.14 (m, 2H), 1.09 (br d, $J = 2.7$ Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 79. MS (ESI) 611 (M+H).

Пример 240

5-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метоксибензамида

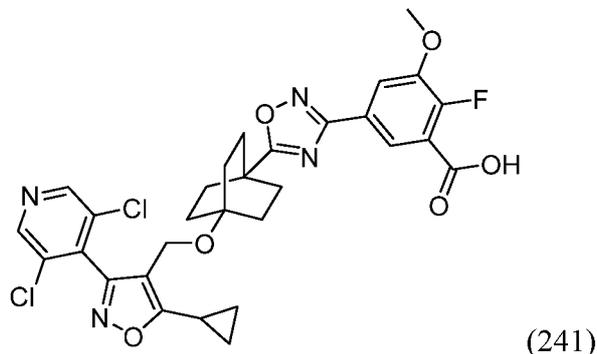


(240)

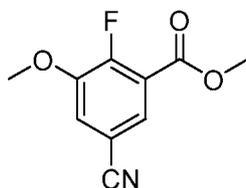
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 20А (стадии 1 и 2), используя соединение по примеру 69 в качестве исходного вещества: (5,2 мг, 8,5 мкмоль, выход 21%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM- d) δ 8.89 (d, $J = 2.2$ Гц, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.20 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Гц, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.11 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 6.97 (br s, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.14-2.03 (m, 7H), 1.63-1.54 (m, 6H), 1.29-1.23 (m, 2H), 1.18-1.08 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 170. MS (ESI) 610 (M+H).

Пример 241

5-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-фтор-3-метоксибензойная кислота

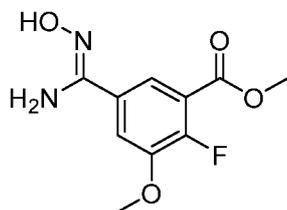


Стадия А. Промежуточное соединение 241А. Получение метил 5-циано-2-фтор-3-метоксибензоата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 238В, используя метил 5-бром-2-фтор-3-метоксибензоат в качестве исходного вещества: (25 мг, 0,12 ммоль, выход 32%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 7.86-7.80 (m, 1H), 7.34 (dd, $J = 6.9, 1.9$ Гц, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H). MS (ESI) 210 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 241В. Получение метил (*Z*)-2-фтор-5-(*N*'-гидроксикарбамидоил)-3-метоксибензоат



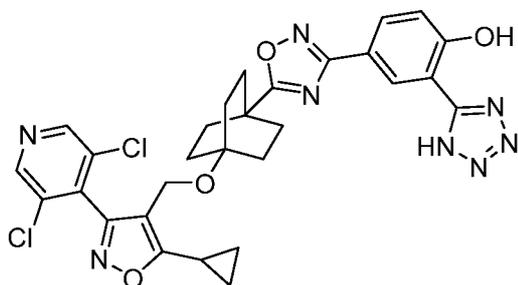
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 4С, используя промежуточное соединение 241А в качестве исходного вещества: (29 мг, 0,12 ммоль, выход 98%, грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 7.74 (dd, $J = 5.9, 2.0$ Гц, 1H), 7.65 (dd, $J = 7.7, 2.2$ Гц, 1H), 5.97 (br s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 3H). MS (ESI) 243 (M+H).

Стадия С. Пример 241

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 64 (стадия С), путем реакции промежуточного соединения 69В и промежуточного соединения 241В: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 2H), 7.92 (br d, $J = 4.3$ Гц, 1H), 7.74 (br d, $J = 6.1$ Гц, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 6H), 1.48-1.39 (m, 6H), 1.14-1.08 (m, 2H), 1.07-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 130. MS (ESI) 629 (M+H).

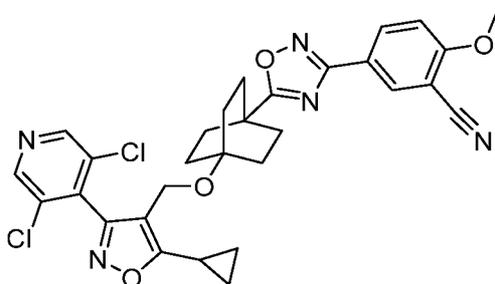
Пример 242

4-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-(1H-тетразол-5-ил)фенол



(242)

Стадия А. Промежуточное соединение 242А. Получение 5-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метоксибензонитрила



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 20А, используя соединение по примеру 69 в качестве исходного вещества: (9,1 мг, 0,015 ммоль, выход 38%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.63 (s, 2H), 8.27 (d, $J = 2.0$ Гц, 1H), 8.23 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Гц, 1H), 7.06 (d, $J = 9.0$ Гц, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.09 (dt, $J = 8.6, 3.7$ Гц, 7H), 1.63-1.53 (m, 6H), 1.34-1.23 (m, 2H), 1.19-1.08 (m, 2H). MS (ESI) 592 (M+H).

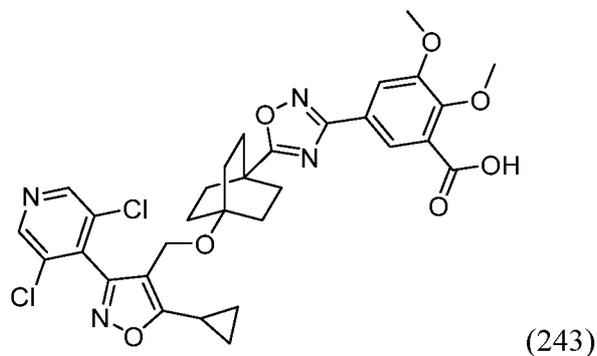
Стадия В. Пример 242

Раствор промежуточного соединения 242А (9,1 мг, 0,015 ммоль), азид натрия (6,0 мг, 0,092 ммоль) и NH_4Cl (4,9 мг, 0,092 ммоль) в НМР (0,15 мл) перемешивали при

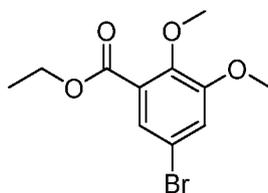
120°C в герметично закрытом реакционном сосуде. Через 18 ч добавляли дополнительное количество азидата натрия (5,99 мг, 0,092 ммоль) и NH₄Cl (4,9 мг, 0,092 ммоль), и перемешивание продолжали при 120°C. Через 18 ч реакционную смесь охлаждали, разбавляли EtOAc и промывали рассолом. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонка: PhenomenПр Luna AXIA 5 мкм C18 21,2 x 100 мм; растворитель В = 90%/10% MeOH:H₂O с 0,1% TFA, растворитель А = 10%/90% MeOH:H₂O с 0,1 % TFA; градиент от 15% до 100% растворителя В в течение 10 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин). Чистую фракцию концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (3,4 мг, 5,4 мкмоль, выход 35%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.84 (s, 2H), 8.61 (d, *J* = 2.2 Гц, 1H), 7.98 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Гц, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.8 Гц, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.39-2.24 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 6H), 1.53-1.43 (m, 6H), 1.17-1.13 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 1400. MS (ESI) 621 (M+H).

Пример 243

5-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-диметоксибензойная кислота



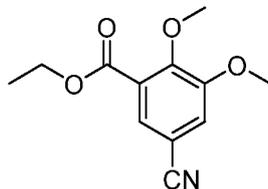
Стадия А. Промежуточное соединение 243А. Получение этил 5-бром-2,3-диметоксибензоата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 64А, используя 5-бром-2,3-диметоксибензойную кислоту в качестве исходного вещества: (0,53 г, 1,9 ммоль, выход 96%, желтое масло). ¹H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 7.45 (d, *J* = 2.5 Гц, 1H),

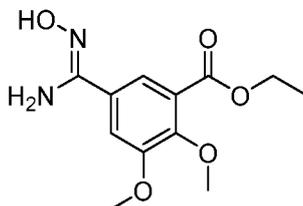
7.15 (d, $J = 2.2$ Гц, 1H), 4.37 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.89 (d, $J = 2.8$ Гц, 6H), 1.40 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H). MS (ESI) 291 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 243В. Получение этил 5-циано-2,3-диметоксибензоата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 238В, используя промежуточное соединение 243А в качестве исходного вещества: (57 мг, 0,24 ммоль, выход 71%, грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 7.66 (d, $J = 1.9$ Гц, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 4.40 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 1.41 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H). MS (ESI) 236 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 243С. Получение этил (Z)-5-(N'-гидроксикарбамимидоил)-2,3-диметоксибензоата



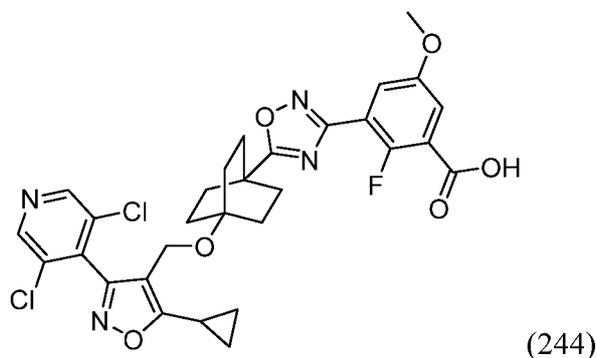
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 4С, используя промежуточное соединение 243В в качестве исходного вещества: (64 мг, 0,24 ммоль, выход 99%, грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.66 (s, 1H), 7.50 (dd, $J = 10.7, 1.9$ Гц, 2H), 5.88 (s, 2H), 4.29 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H). MS (ESI) 269 (M+H).

Стадия D. Пример 243

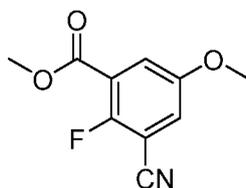
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 64 (стадия С), путем реакции промежуточного соединения 69В и промежуточного соединения 243С: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.77 (s, 2H), 7.76 (d, $J = 1.5$ Гц, 1H), 7.63 (d, $J = 1.6$ Гц, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.33-2.22 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 6H), 1.54-1.42 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.10-1.00 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 120. MS (ESI) 641 (M+H).

Пример 244

3-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-фтор-5-метоксибензойная кислота

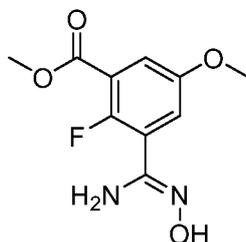


Стадия А. Промежуточное соединение 244А. Получение метил 3-циано-2-фтор-5-метоксибензоата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 238В, используя метил 3-бром-2-фтор-5-метоксибензоат (Lu, L. et. al. WO 2016/134320) в качестве исходного вещества: (74 мг, 0,35 ммоль, выход 70%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7.86-7.80 (m, 1H), 7.65 (dd, $J = 5.8, 3.3$ Гц, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H). MS (ESI) 210 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 244В. Получение метил (Z)-2-фтор-3-(*N*-гидроксикарбамимидоил)-5-метоксибензоата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 4С, используя промежуточное соединение 244А в качестве исходного вещества: (67 мг, 0,28 ммоль, выход 81%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9.70 (s, 1H), 7.34 (dd, $J = 5.0, 3.3$ Гц,

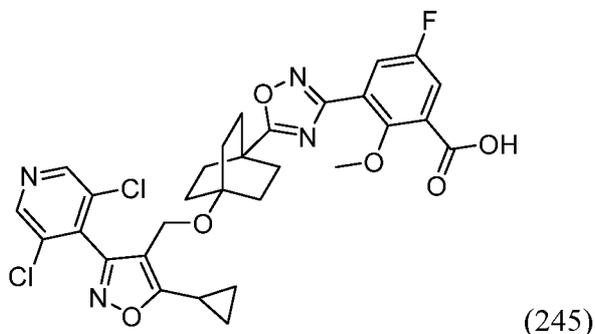
1H), 7.23 (dd, $J = 5.1, 3.4$ Гц, 1H), 5.89 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H). MS (ESI) 243 (M+H).

Стадия С. Пример 244

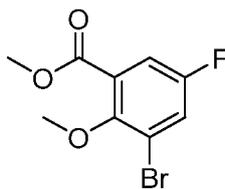
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 64 (стадия С), путем реакции промежуточного соединения 69В и промежуточного соединения 244В: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.83 (s, 2H), 7.30 (t, $J = 3.8$ Гц, 1H), 7.25 (br d, $J = 4.5$ Гц, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 6H), 1.53-1.43 (m, 6H), 1.15 (dt, $J = 8.1, 3.0$ Гц, 2H), 1.12-1.04 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 230. MS (ESI) 629 (M+H).

Пример 245

3-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-фтор-2-метоксибензойная кислота

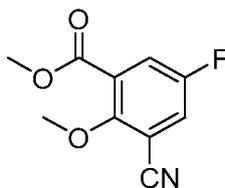


Стадия А. Промежуточное соединение 245А. Получение метил 3-бром-5-фтор-2-метоксибензоата



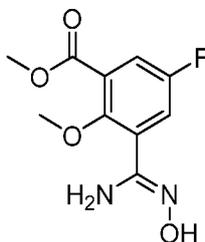
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 238А, используя 3-бром-5-фтор-2-гидроксibenзойную кислоту (Xu, R., et al. *J. Med.Chem.* 2010, 53, 7035) в качестве исходного вещества: (0,16 г, 0,60 ммоль, выход 56%, желтое масло). ^1H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 7.64 (dd, $J = 7.6, 3.2$ Гц, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.4, 3.2$ Гц, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H). MS (ESI) 263 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 245В. Получение метил 3-циано-5-фтор-2-метоксибензоата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 238В, используя промежуточное соединение 245А в качестве исходного вещества: (84 мг, 0,12 ммоль, выход 68%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.11 (dd, $J = 7.8, 3.2$ Гц, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.5, 3.3$ Гц, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H). MS (ESI) 210 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 245С. Получение метил (Z)-5-фтор-3-(*N*'-гидроксикарбамимидоил)-2-метоксибензоата



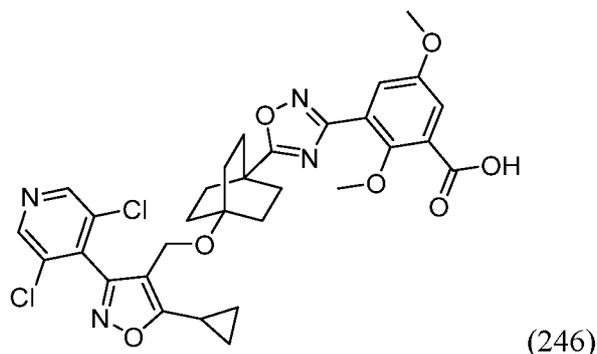
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 4С, используя промежуточное соединение 245В в качестве исходного вещества: (88 мг, 0,36 ммоль, выход 92%, светло-желтое масло). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9.71-9.61 (m, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.5, 3.3$ Гц, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.8, 3.3$ Гц, 1H), 5.84 (br s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 3H). MS (ESI) 243 (M+H).

Стадия D. Пример 245

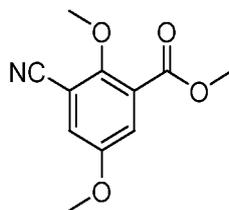
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 64 (стадия С), путем реакции промежуточного соединения 69В и промежуточного соединения 245С: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.75 (dd, $J = 8.4, 3.2$ Гц, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.2, 3.1$ Гц, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.64 (br s, 3H), 2.36-2.25 (m, 1H), 2.03-1.90 (m, 6H), 1.53-1.37 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.07 (br d, $J = 2.4$ Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 46. MS (ESI) 629 (M+H).

Пример 246

3-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,5-диметоксибензойная кислота

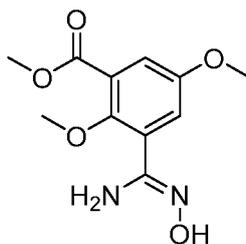


Стадия А. Промежуточное соединение 246А. Получение метил 3-циано-2,5-диметоксибензоата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 238В, используя метил 3-бром-2,5-диметоксибензоат (Miller, C.P. et. al. US 2006/0004087) в качестве исходного вещества: (38 мг, 0,17 ммоль, выход 77%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7.66 (d, $J = 3.3$ Гц, 1H), 7.53 (d, $J = 3.3$ Гц, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 3H). MS (ESI) 222 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 246В. Получение метил (Z)-3-(*N'*-гидроксикарбамимидоил)-2,5-диметоксибензоата



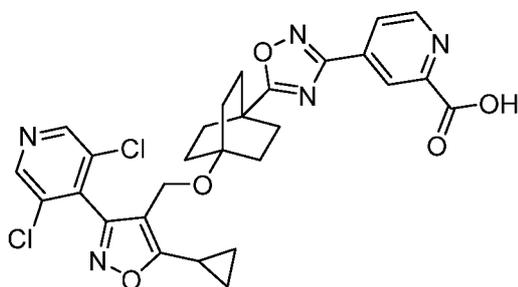
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 4С, используя промежуточное соединение 246А в качестве исходного вещества: (40 мг, 0,16 ммоль, выход 94%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9.56 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 3.3$ Гц, 1H), 7.10 (d, $J = 3.3$ Гц, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (s, 3H). MS (ESI) 255 (M+H).

Стадия С. Пример 246

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 64 (стадия С), путем реакции промежуточного соединения 69В и промежуточного соединения 246В: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.84 (s, 2H), 7.42 (d, $J = 3.1$ Гц, 1H), 7.32 (br d, $J = 2.7$ Гц, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.03-1.97 (m, 6H), 1.52-1.45 (m, 6H), 1.16 (dt, $J = 8.2, 2.9$ Гц, 2H), 1.10 (br d, $J = 2.4$ Гц, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 90. MS (ESI) 641 (M+H).

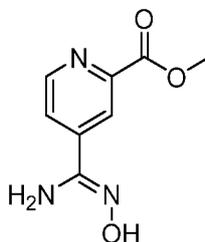
Пример 249

4-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиколиновая кислота



(249)

Стадия А. Промежуточное соединение 249А. Получение метил (Z)-4-(N'-гидроксикарбамимидаил)пиколината



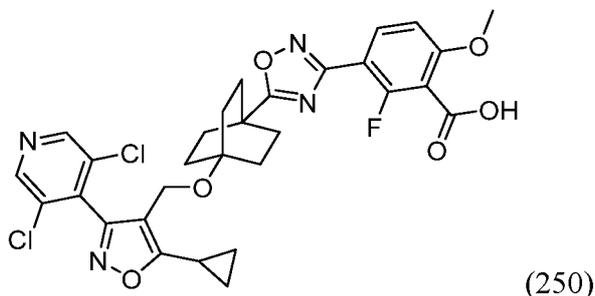
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 4С, используя метил 4-цианопиколинат в качестве исходного вещества: (7,1 мг, 0,036 ммоль, выход 100%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) 196 (M+H).

Стадия В. Пример 249

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 64 (стадия С), путем реакции промежуточного соединения 69В и промежуточного соединения 249А: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.88 (br s, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.46 (br s, 1H), 8.07 (br s, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.04-1.98 (m, 6H), 1.53-1.43 (m, 6H), 1.17 (br d, $J = 7.9$ Гц, 2H), 1.09 (br d, $J = 2.4$ Гц, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 240. MS (ESI) 582 (M+H).

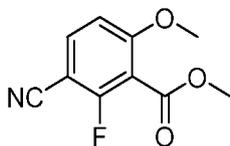
Пример 250

3-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-фтор-6-метоксибензойная кислота



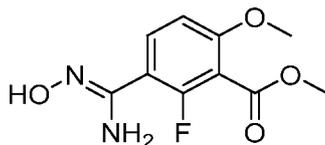
(250)

Стадия А. Промежуточное соединение 250А. Получение метил 3-циано-2-фтор-6-метоксибензоата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 238В, используя метил 3-бром-2-фтор-6-метоксибензоат в качестве исходного вещества: (56 мг, 0,27 ммоль, выход 57%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.07 (dd, $J = 8.9, 7.8$ Гц, 1H), 7.22 (dd, $J = 9.0, 0.7$ Гц, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (s, 3H). MS (ESI) 210 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 250В. Получение метил (Z)-2-фтор-3-(N' -гидроксикарбамимидоил)-6-метоксибензоата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 4С, используя промежуточное соединение 250А в качестве исходного вещества: (63 мг, 0,26 ммоль, выход 100%, желтое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9.58 (s, 1H), 7.56 (t, $J = 8.7$ Гц, 1H), 6.99 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 5.79 (s, 2H), 3.84 (d, $J = 0.8$ Гц, 6H). MS (ESI) 243 (M+H).

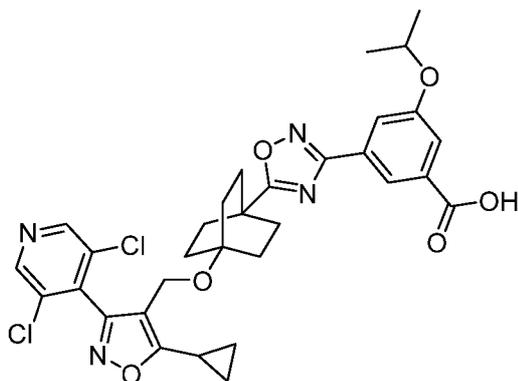
Стадия С. Пример 250

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 64 (стадия С), путем реакции промежуточного соединения 69В и промежуточного соединения 250В: ^1H ЯМР (500

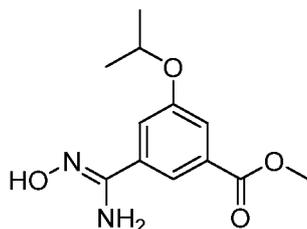
МГц, DMSO- d_6) δ 8.81 (br s, 2H), 7.89 (br t, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.07 (br d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.37-2.21 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 6H), 1.53-1.39 (m, 6H), 1.15 (br d, $J = 7.9$ Гц, 2H), 1.07 (br d, $J = 2.1$ Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 730. MS (ESI) 629 (M+H).

Пример 251

3-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-изопропоксибензойная кислота



Стадия А. Промежуточное соединение 251А. Получение метил (Z)-3-(N'-гидроксикарбамимидоил)-5-изопропоксибензоата



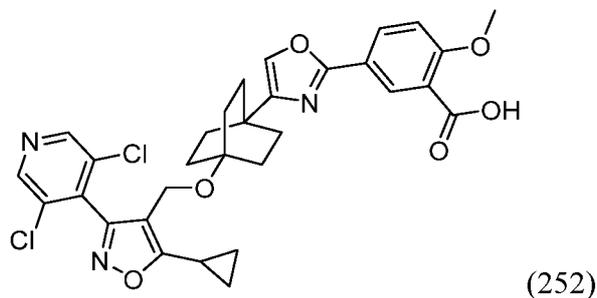
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 4С, используя метил 3-циано-5-изопропоксибензоат в качестве исходного вещества: (68 мг, 0,27 ммоль, выход 100%, прозрачное масло). ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9.75 (s, 1H), 7.88 (t, $J = 1.4$ Гц, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 5.91 (s, 2H), 4.70 (dt, $J = 12.0, 5.9$ Гц, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.28 (s, 3H). MS (ESI) 253 (M+H).

Стадия В. Пример 251

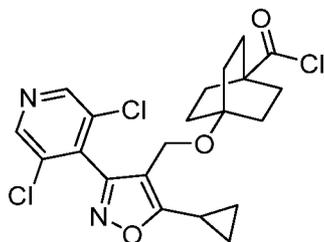
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 64 (стадия С), путем реакции промежуточного соединения 69В и промежуточного соединения 251А: ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.74 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.74-4.61 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.30-2.17 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 6H), 1.51-1.42 (m, 6H), 1.28 (d, $J = 6.0$ Гц, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.05 (br d, $J = 2.6$ Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 16. MS (ESI) 639 (M+H).

Пример 252

5-(4-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)оксазол-2-ил)-2-метоксибензойная кислота

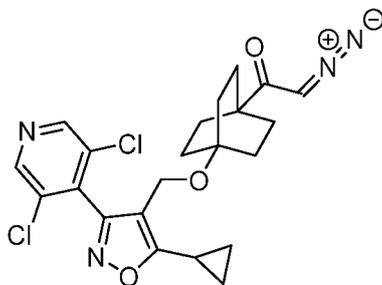


Стадия А. Промежуточное соединение 252А. Получение 4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-карбонилхлорида



К раствору промежуточного соединения 69В (100 мг, 0,23 ммоль) в DCM (0,50 мл) добавляли оксалилхлорид (0,030 мл, 0,34 ммоль) с последующим добавлением DMF (1,7 мкл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 18 ч растворитель концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (100 мг, 0,23 ммоль, выход 100%) в виде неочищенного желтого масла, которое использовали в следующей стадии без очистки. MS (ESI) 451 (M-Cl+OMe+H).

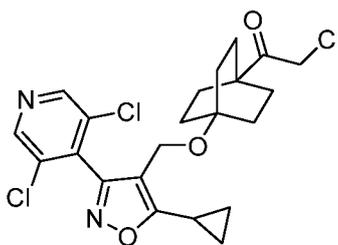
Стадия В. Промежуточное соединение 252В. Получение 1-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-дiazozтан-1-она



К раствору оксида кальция (28 мг, 0,50 ммоль) в THF (1 мл) и MeCN (1 мл) при 0°C добавляли (триметилсилил)дiazометан (0,23 мл, 0,46 ммоль) (2,0М в гексанах). После перемешивания в течение 20 мин при 0°C добавляли раствор промежуточного

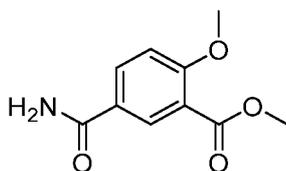
соединения 252A (100 мг, 0,23 ммоль) в THF (0,10 мл) и MeCN (0,10 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (4 г картридж с силикагелем, А = НПр, В = EtOAc; градиент 11 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 18 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (79 мг, 0,17 ммоль, выход 75%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.61 (s, 2H), 5.28 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.78-1.71 (m, 6H), 1.48-1.43 (m, 6H), 1.27-1.22 (m, 2H), 1.17-1.09 (m, 2H). MS (ESI) 461 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 252С. Получение 2-хлор-1-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этан-1-она



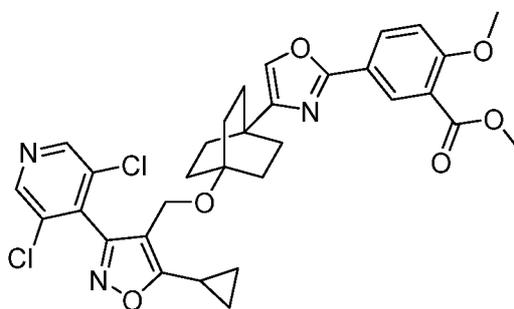
К раствору промежуточного соединения 252В (79 мг, 0,17 ммоль) в DCM (2 мл) при 0°C по каплям добавляли HCl (0,13 мл, 0,51 ммоль) (4М в 1,4-диоксане). После перемешивания при 0°C в течение 30 мин растворитель концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (4 г картридж с силикагелем, А = НПр, В = EtOAc; градиент 11 мин; от 0% В до 75% В; скорость потока = 18 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo*, получая указанное в заголовке соединение (66 мг, 0,14 ммоль, выход 82%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.61 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.22-4.19 (m, 1H), 4.21 (s, 1H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 6H), 1.52-1.45 (m, 6H), 1.29-1.22 (m, 2H), 1.17-1.08 (m, 2H). MS (ESI) 471 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 252D. Получение метил 5-карбамоил-2-метоксибензоата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 20А (стадия 1 и стадия 2), используя 4-метокси-3-(метоксикарбонил)бензойную кислоту (Casagrande, C. et. al. EP 1270558) в качестве исходного вещества: (40 мг, 0,19 ммоль, выход 62%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.19 (d, $J = 2.2$ Гц, 1H), 8.06 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Гц, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.21 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H). MS (ESI) 210 (M+H).

Стадия Е. Промежуточное соединение 252Е. Получение метил 5-(4-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)оксазол-2-ил)-2-метоксибензоата



К раствору промежуточного соединения 252С (10 мг, 0,021 ммоль) в 1,4-диоксане (0,20 мл) добавляли промежуточное соединение 252D (6,7 мг, 0,032 ммоль). После перемешивания при 175°C в герметично закрытом реакционном сосуде в течение 4 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Сырой продукт очищали препаративной HPLC (колонка: PhenomenПр Luna AXIA C18, частицы 5 мкм, 21,2 x 100 мм, подвижная фаза А: 10:90 метанол:вода с 10-0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 метанол:вода с 0,1 % TFA; градиент: 15-100% В в течение 10 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (8,3 мг, 0,013 ммоль, выход 62%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) 624 (M+H).

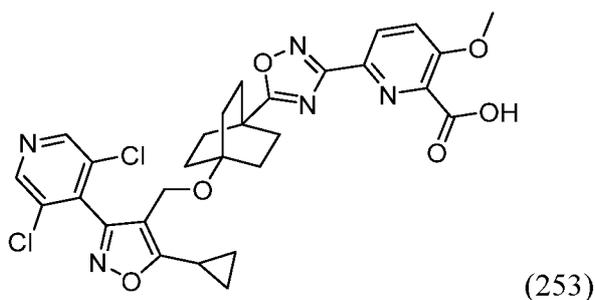
Стадия F. Пример 252

Промежуточное соединение 252Е (8,4 мг, 0,013 ммоль) растворяли в THF (0,50 мл) и 1M NaOH (водн.) (0,50 мл) и перемешивали при 50°C. Через 6,5 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 5% лимонной кислотой (водн.) и экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали

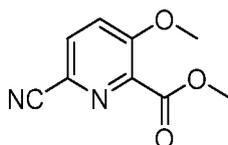
препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 25-65% В в течение 20 минут, затем удерживание в течение 4 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (2,9 мг, 4,7 моль, выход 35%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.74 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (br d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.29-2.17 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 6H), 1.47-1.35 (m, 6H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.09-1.00 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 86. MS (ESI) 610 (M+H).

Пример 253

6-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-3-метоксипиколиновая кислота



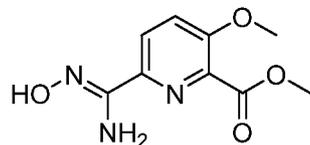
Стадия А. Промежуточное соединение 253А. Получение метил 6-циано-3-метоксипиколината



К подвергнутому продувке раствору метил 6-бром-3-метоксипиколината (50 мг, 0,20 ммоль) в НМР (1 мл) добавляли цианид цинка (48 мг, 0,41 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (12 мг, 10 мкмоль). После перемешивания при 65°C в течение 22 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем, А = НПр, В = EtOAc; градиент 11 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции концентрировали и сушили *in vacuo*, получая указанное в заголовке соединение (33 мг, 0,17 ммоль, выход 86%) в виде белого

твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.22 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.86 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (s, 3H). MS (ESI) 193 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 253В. Получение метил (Z)-6-(*N'*-гидроксикарбамимидоил)-3-метоксипиколината



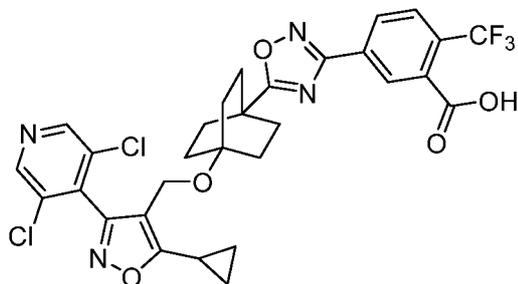
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 4С, используя промежуточное соединение 253А в качестве исходного вещества: (23 мг, 0.10 ммоль, выход 61%, желтое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9.84 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 9.1$ Гц, 1H), 7.69 (d, $J = 9.1$ Гц, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H). MS (ESI) 226 (M+H).

Стадия С. Пример 253

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 64 (стадия С), путем реакции промежуточного соединения 69В и промежуточного соединения 253В: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.83 (s, 2H), 7.92 (br s, 1H), 7.57 (br d, $J = 8.2$ Гц, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.90-3.77 (m, 3H), 2.32 (br dd, $J = 8.2, 4.9$ Гц, 1H), 2.00 (br s, 6H), 1.48 (br s, 6H), 1.17 (br d, $J = 8.2$ Гц, 2H), 1.09 (br d, $J = 2.7$ Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 740. MS (ESI) 612 (M+H).

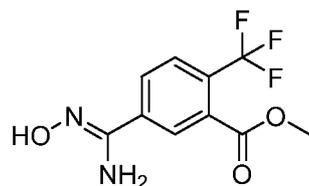
Пример 254

5-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-(трифторметил)бензойная кислота



(254)

Стадия А. Промежуточное соединение 254А. Получение метил (Z)-5-(*N'*-гидроксикарбамимидоил)-2-(трифторметил)бензоата



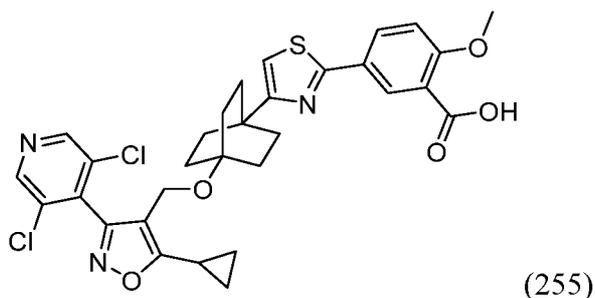
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 4С, используя метил 5-циано-2-(трифторметил)бензоат в качестве исходного вещества: (69 мг, 0,26 ммоль, выход 100%, прозрачное масло). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10.04 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.89 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 6.07 (s, 2H), 3.89 (s, 3H). MS (ESI) 263 (M+H).

Стадия В. Пример 254

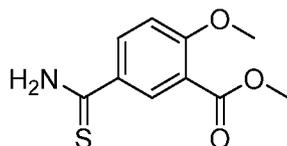
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами описанными для синтеза соединения по примеру 64 (стадия С), путем реакции промежуточного соединения 69В и промежуточного соединения 254А: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (br d, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.79 (br d, $J = 8.2$ Гц, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 6H), 1.51-1.41 (m, 6H), 1.17-1.13 (m, 2H), 1.07 (br d, $J = 2.7$ Гц, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 2000. MS (ESI) 649 (M+H).

Пример 255

5-(4-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)тиазол-2-ил)-2-метоксибензойная кислота



Стадия А. Промежуточное соединение 255А. Получение метил 5-карбамотиоил-2-метоксибензоата



Диэтилфосфордитоат (0,21 мл, 1,3 ммоль) добавляли к раствору метил 5-циано-2-метоксибензоата (0,20 г, 1,1 ммоль) в THF (3 мл) и воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C. Через 17 ч смесь охлаждали до комнатной температуры

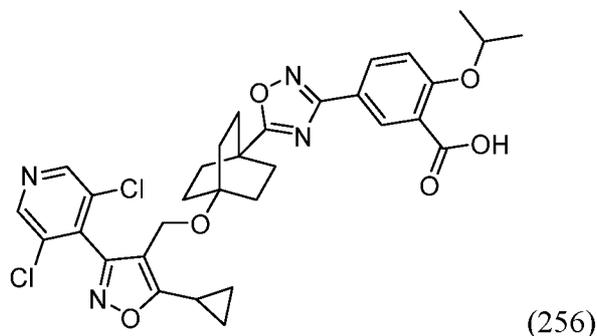
и растворитель концентрировали с получением желтого масла. Остаток разбавляли EtOAc (25 мл) и полученный осадок собирали вакуумной фильтрацией и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,12 г, 0,55 ммоль, выход 53%) в виде неочищенного светло-желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9.77 (br s, 1H), 9.47 (br s, 1H), 8.33 (d, $J = 2.5$ Гц, 1H), 8.12 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Гц, 1H), 7.19 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H). MS (ESI) 226 (M+H).

Стадия В. Пример 255

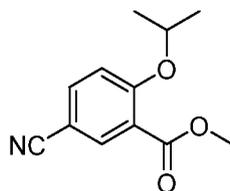
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 252, заменяя при необходимости промежуточное соединение 255А: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.77 (s, 2H), 8.03 (br s, 1H), 7.99-7.80 (m, 1H), 7.16 (br d, $J = 8.9$ Гц, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.26 (br s, 1H), 1.85-1.77 (m, 6H), 1.44-1.33 (m, 6H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.04 (br d, $J = 2.4$ Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 18. MS (ESI) 626 (M+H).

Пример 256

5-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-изопропоксибензойная кислота



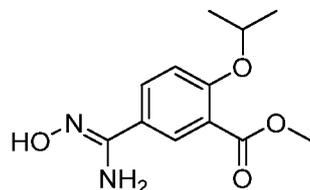
Стадия А. Промежуточное соединение 256А. Получение метил 5-циано-2-изопропоксибензоата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 238В, используя метил 5-бром-2-изопропоксибензоат в качестве исходного вещества: (65 мг, 0,30 ммоль, выход 54%, прозрачное масло). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.03 (d, $J = 2.2$ Гц, 1H), 7.95 (dd, $J =$

8.8, 2.2 Гц, 1H), 7.36 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 4.83 (dt, $J = 12.1, 6.1$ Гц, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.28 (s, 3H). MS (ESI) 220 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 256В. Получение метил (Z)-5-(N'-гидроксикарбамимидоил)-2-изопропоксибензоата



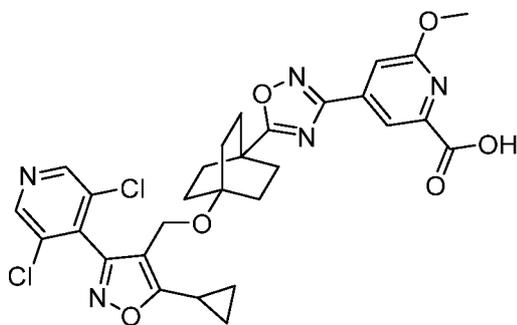
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 4С, используя промежуточное соединение 256А в качестве исходного вещества: (67 мг, 0,27 ммоль, выход 94%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9.53 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 2.5$ Гц, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Гц, 1H), 7.16 (d, $J = 9.1$ Гц, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.68 (dt, $J = 12.0, 5.9$ Гц, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.26 (s, 3H). MS (ESI) 253 (M+H).

Стадия С. Пример 256

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 64 (стадия С), путем реакции промежуточного соединения 69В и промежуточного соединения 256В: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.77 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.99 (br d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.26 (br d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 4.73 (dt, $J = 11.9, 6.0$ Гц, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.27 (br s, 1H), 2.03-1.93 (m, 6H), 1.53-1.42 (m, 6H), 1.30 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 260. MS (ESI) 639 (M+H).

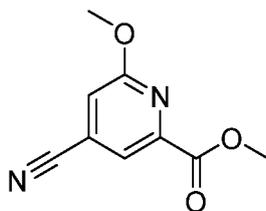
Пример 257

4-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-6-метоксипиколиновая кислота



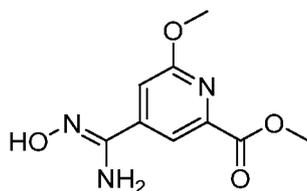
(257)

Стадия А. Промежуточное соединение 257А. Получение метил 4-циано-6-метоксипиколината



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 20А, используя 2-метокси-6-(метоксикарбонил)изоникотиновую кислоту (Bilcer, G.M. et al. WO 2012/054510) в качестве исходного вещества: (90 мг, 0,47 ммоль, выход 76 %, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.99 (d, $J = 1.1$ Гц, 1H), 7.72 (d, $J = 1.1$ Гц, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (s, 3H). MS (ESI) 193 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 257В. Получение метил (Z)-4-(*N*-гидроксикарбамимидоил)-6-метоксипиколината



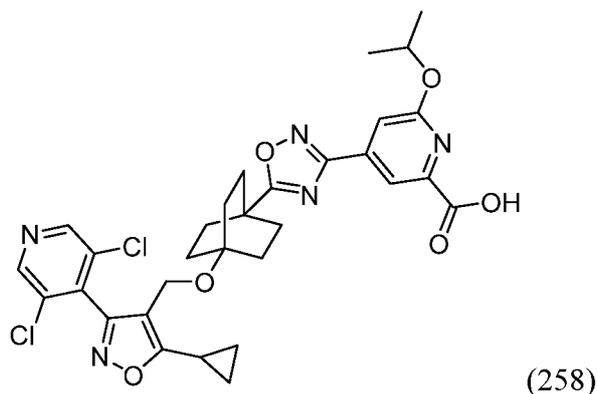
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 4С, используя промежуточное соединение 257А в качестве исходного вещества: (81 мг, 0,36 ммоль, выход 79%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10.16 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 1.1$ Гц, 1H), 7.33 (d, $J = 1.4$ Гц, 1H), 6.09 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H). MS (ESI) 226 (M+H).

Стадия С. Пример 257

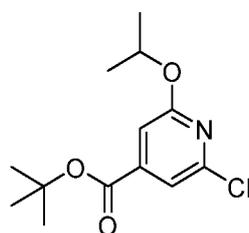
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 64 (стадия С), путем реакции промежуточного соединения 69В и промежуточного соединения 257В: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 6H), 1.52-1.41 (m, 6H), 1.15 (br d, $J = 7.9$ Гц, 2H), 1.08 (br d, $J = 2.7$ Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 79. MS (ESI) 612 (M+H).

Пример 258

4-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-6-изопропоксипиколиновая кислота

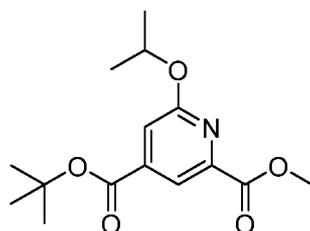


Стадия А. Промежуточное соединение 258А. Получение *tert*-бутил 2-хлор-6-изопропоксиизоникотината



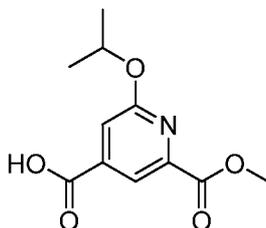
К раствору 2-хлор-6-изопропоксиизоникотиновой кислоты (1,1 г, 5,0 ммоль) (Bolli, M. et. al. WO 2008/029371) и ди-*tert*-бутилдикарбоната (2,7 мл, 11 ммоль) в НМР (5 мл) добавляли DMAP (0,61 г, 5,0 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (80 г картридж с силикагелем, А = НПр, В = EtOAc; градиент 20 мин; от 0% В до 5% В; скорость потока = 60 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,46 г, 1,7 ммоль, выход 34%) в виде прозрачного масла. ¹Н ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 7.33 (d, *J* = 1.1 Гц, 1H), 7.11 (d, *J* = 0.9 Гц, 1H), 5.36-5.26 (m, 1H), 1.58 (s, 9H), 1.36 (s, 3H), 1.35 (s, 3H). MS (ESI) 272 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 258В. Получение 4-(*tert*-бутил) 2-метил 6-изопропоксипиридин-2,4-дикарбоксилата



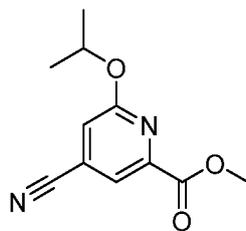
К раствору промежуточного соединения 258А (0,33 г, 1,2 ммоль) и ТЕА (0,56 мл, 4,0 ммоль) в ДМСО (3 мл) и МеОН (3 мл) добавляли ацетат палладия(II) (0,030 г, 0,13 ммоль) с последующим добавлением *drpf* (0,075 г, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере монооксида углерода (1 атм, баллон) при 80°C в течение 9 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали для удаления МеОН. Содержащий DMSO остаток разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем, А = НПр, В = EtOAc; градиент 10 мин; от 0% В до 15% В; скорость потока = 35 мл/мин). Чистые фракции концентрировали и сушили *in vacuo*, получая указанное в заголовке соединение (0,30 г, 1,0 ммоль, выход 83%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.91 (d, *J* = 1.3 Гц, 1H), 7.32 (d, *J* = 1.3 Гц, 1H), 5.39-5.30 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.56 (s, 9H), 1.33 (s, 3H), 1.31 (s, 3H). MS (ESI) 296 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 258С. Получение 2-изопропокси-6-(метоксикарбонил)изоникотиновой кислоты



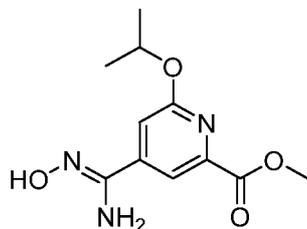
TFA (2,8 мл, 36 ммоль) добавляли к промежуточному соединению 258В (0,30 г, 1,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. TFA концентрировали и остаток сушили *in vacuo*, получая указанное в заголовке соединение (0,23 г, 0,96 ммоль, выход 96%) в виде неочищенного грязно-белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 13.88 (br s, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.1 Гц, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.34 (dt, *J* = 12.4, 6.2 Гц, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.32 (s, 3H). MS (ESI) 240 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 258D. Получение метил 4-циано-6-изопропоксипиколината



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 20А, используя промежуточное соединение 258С в качестве исходного вещества: (0,18 г, 0,83 ммоль, выход 88%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7.93 (d, $J = 0.8$ Гц, 1H), 7.61 (d, $J = 0.8$ Гц, 1H), 5.33 (dt, $J = 12.4, 6.2$ Гц, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.32 (s, 3H). MS (ESI) 221 (M+H).

Стадия Е. Промежуточное соединение 258Е. Получение метил (Z)-4-(*N*'-гидроксикарбамимидоил)-6-изопропоксипиколината



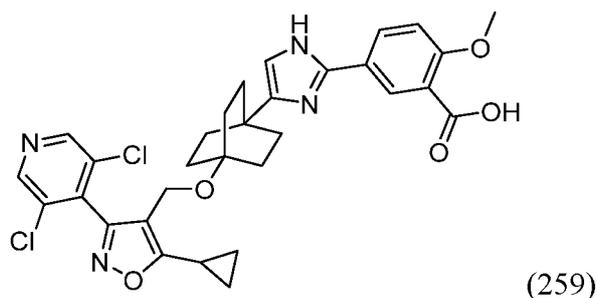
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 4С, используя промежуточное соединение 258D в качестве исходного вещества: (74 мг, 0,29 ммоль, выход 35%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10.14 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 1.4$ Гц, 1H), 7.29-7.19 (m, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.40-5.19 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.31 (s, 3H). MS (ESI) 254 (M+H).

Стадия F. Пример 258

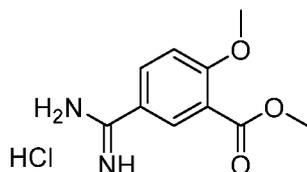
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 64 (стадия С), путем реакции промежуточного соединения 69В и промежуточного соединения 257В: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 13.54-13.26 (br s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.06-8.01 (m, 1H), 7.37 (d, $J = 1.1$ Гц, 1H), 5.40 (quin, $J = 6.1$ Гц, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 6H), 1.56-1.43 (m, 6H), 1.34 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.15 (dt, $J = 8.3, 3.0$ Гц, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 8. MS (ESI) 640 (M+H).

Пример 259

5-(4-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1*H*-имидазол-2-ил)-2-метоксибензойная кислота



Стадия А. Промежуточное соединение 259А. Получение метил 5-карбамимидоил-2-метоксибензоата, HCl



Стадия 1: К раствору метил 5-циано-2-метоксибензоата (250 мг, 1,3 ммоль) в MeOH (0,14 мл), воде (0,029 мл) и диэтиловом эфире (0,16 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (0,095 мл, 1,3 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали. Через 18 ч полученный осадок собирали вакуумной фильтрацией, осадок на фильтре промывали диэтиловым эфиром и продукт сушили под вакуумом при 50°C в течение 1 ч с получением неочищенного белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии.

Стадия 2: Продукт, полученный выше на стадии 1, суспендировали в MeOH (1 мл), затем одной порцией добавляли аммиак (0,24 мл, 1,7 ммоль) (7М в MeOH). После перемешивания при комнатной температуре в течение 24 ч растворитель концентрировали и остаток сушили *in vacuo*, получая указанное в заголовке соединение (0,26 г, 1,1 ммоль, выход 80%) в виде неочищенного белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.40-8.94 (m, 4H), 8.15 (d, *J* = 2.5 Гц, 1H), 8.04 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Гц, 1H), 7.40 (d, *J* = 9.1 Гц, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.84 (s, 3H). MS (ESI) 209 (M+H).

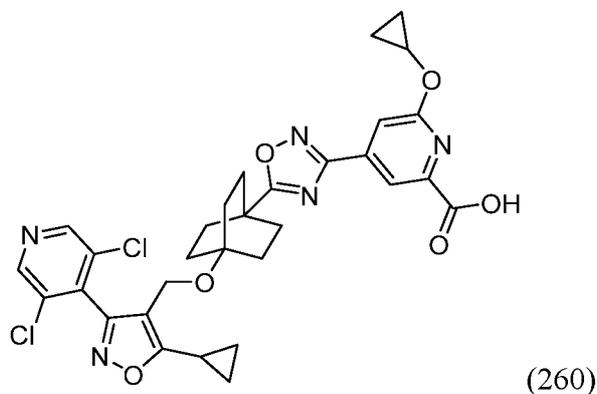
Стадия В. Пример 259

Стадия 1: К раствору промежуточного соединения 259А (5,2 мг, 0,021 ммоль) и бикарбоната калия (4,3 мг, 0,043 ммоль) в THF (0,10 мл) и воде (0,10 мл) добавляли промежуточное соединение 252С (10 мг, 0,021 ммоль). После перемешивания при 65°C в герметично закрытом реакционном сосуде в течение 20 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный остаток использовали на следующей стадии.

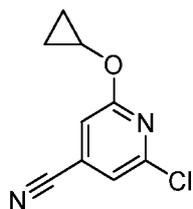
Стадия 2: Продукт, полученный выше на стадии 1, растворяли в THF (0,50 мл) и 1M NaOH (водн.) (0,50 мл). После перемешивания при 65°C в течение 3 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 5% лимонной кислотой (водн.) и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM-ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мM ацетатом аммония; градиент: удерживание в течение 0 минут при 18% В, 18-58% В в течение 20 минут, затем удерживание в течение 4 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (4,3 мг, 7,1 мкмоль, выход 33%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.78 (s, 2H), 8.15 (d, *J* = 1.9 Гц, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Гц, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.8 Гц, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.87-1.71 (m, 6H), 1.48-1.35 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.10-0.97 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нM) = 5500. MS (ESI) 609 (M+H).

Пример 260

6-циклопропокси-4-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиколиновая кислота



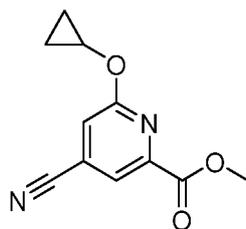
Стадия А. Промежуточное соединение 260А. Получение 2-хлор-6-циклопропоксиизоникотинитрила



Гидрид натрия (0,17 г, 4,3 ммоль) (60% дисперсия в минеральном масле) медленно добавляли к раствору циклопропанола при комнатной температуре (0,18 мл,

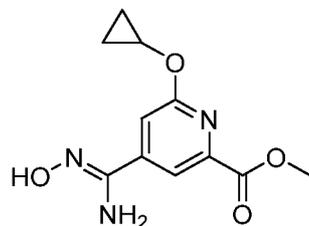
2,9 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл). После перемешивания в течение 10 мин добавляли 2,6-дихлоризоникотинитрил (0,50 г, 2,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали 1М HCl (водн.) и рассолом. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г картридж с силикагелем, А = НПр, В = EtOAc; градиент 13 мин; от 0% В до 25% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции концентрировали и сушили *in vacuo*, получая указанное в заголовке соединение (0,35 г, 1,8 ммоль, выход 62%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.71 (d, *J* = 1.1 Гц, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.1 Гц, 1H), 4.24 (tt, *J* = 6.2, 3.1 Гц, 1H), 0.87-0.78 (m, 2H), 0.78-0.68 (m, 2H). MS (ESI) 195 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 260В. Получение метил 4-циано-6-циклопропоксипиколината



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 258В, используя промежуточное соединение 260А в качестве исходного вещества: (0,21 г, 0.96 ммоль, выход 53%, белое твердое вещество). ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.06-7.98 (m, 1H), 7.74 (d, *J* = 0.8 Гц, 1H), 4.34 (tt, *J* = 6.2, 3.1 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 0.88-0.81 (m, 2H), 0.76-0.69 (m, 2H). MS (ESI) 219 (M+H)

Стадия С. Промежуточное соединение 260С. Получение метил (Z)-6-циклопропокси-4-(N¹-гидрокарбамимидоил)пиколината



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 4С, используя промежуточное соединение 260В в качестве исходного вещества: (0,22 мг, 0,86 ммоль, выход 91 %, белое твердое вещество). ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.17 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 1.1

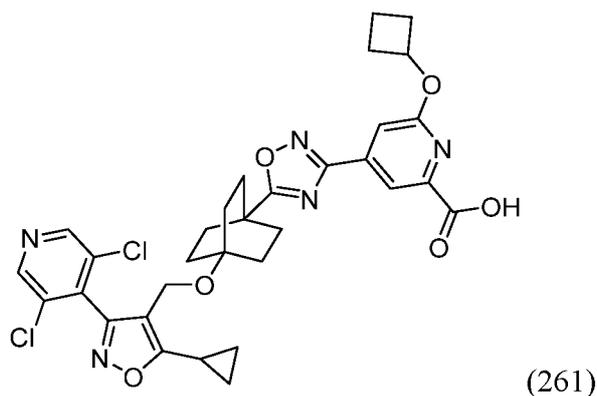
Гц, 1H), 7.38 (d, $J = 1.1$ Гц, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.35-4.26 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 0.85-0.76 (m, 2H), 0.72-0.65 (m, 2H). MS (ESI) 252 (M+H).

Стадия D. Пример 260

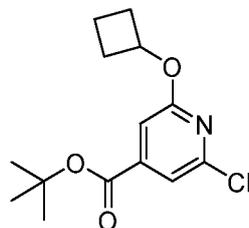
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 64 (стадия C), путем реакции промежуточного соединения 69B и промежуточного соединения 260C: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.38-2.25 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 6H), 1.53-1.40 (m, 6H), 1.19-1.14 (m, 2H), 1.08 (br d, $J = 2.7$ Гц, 2H), 0.81 (br d, $J = 6.1$ Гц, 2H), 0.72 (br s, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 39. MS (ESI) 638 (M+H).

Пример 261

6-циклобутокси-4-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиколиновая кислота

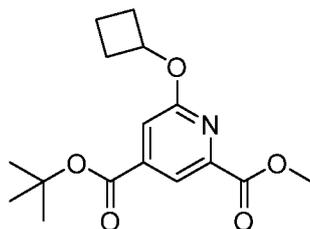


Стадия A. Промежуточное соединение 261А. Получение *tert*-бутил 2-хлор-6-циклобутоксиизоникотината



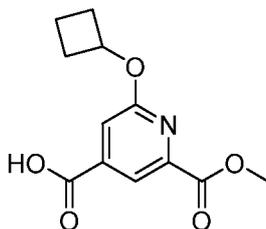
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 258А, используя 2-хлор-6-циклобутоксиизоникотиновую кислоту (Bolli, М.Н., et. al. *Eur. J. Med. Chem.* 2016, 115, 326) в качестве исходного вещества: (0,33 мг, 1,2 ммоль, выход 82%, прозрачное масло). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.35 (d, $J = 1.1$ Гц, 1H), 7.10 (d, $J = 0.9$ Гц, 1H), 5.10 (dd, $J = 7.8, 6.9$ Гц, 1H), 2.44-2.35 (m, 2H), 2.13-2.01 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.54 (s, 9H). MS (ESI) 284 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 261В. Получение 4-(*трет*-бутил) 2-метил 6-циклобутоксипиридин-2,4-дикарбоксилата



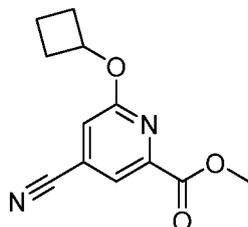
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 258В, используя промежуточное соединение 261А в качестве исходного вещества: (0,28 мг, 0,91 ммоль, выход 78%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7.93 (d, $J = 1.1$ Гц, 1H), 7.36 (d, $J = 1.1$ Гц, 1H), 5.20 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.47-2.37 (m, 2H), 2.08 (ddd, $J = 9.8, 7.8, 2.5$ Гц, 2H), 1.80 (br d, $J = 9.9$ Гц, 1H), 1.73-1.62 (m, 1H), 1.56 (s, 9H). MS (ESI) 308 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 261С. Получение 2-циклобутокси-6-(метоксикарбонил)изоникотиновой кислоты



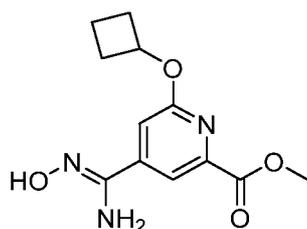
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 258С, используя промежуточное соединение 261В в качестве исходного вещества: (0,27 мг, 1,1 ммоль, выход 119%, неочищенное грязно-белое твердое вещество, содержащее TFA). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 14.26-13.31 (m, 1H), 7.99 (d, $J = 1.1$ Гц, 1H), 7.37 (d, $J = 1.1$ Гц, 1H), 5.19 (quin, $J = 7.4$ Гц, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.19-2.02 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.71-1.63 (m, 1H). MS (ESI) 252 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 261D. Получение метил 4-циано-6-циклобутоксипиколината



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 20А, используя промежуточное соединение 261С в качестве исходного вещества: (0,11 г, 0,48 ммоль, выход 51%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.17 (quin, $J = 7.4$ Гц, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.47-2.39 (m, 2H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.80 (q, $J = 10.3$ Гц, 1H), 1.73-1.61 (m, 1H). MS (ESI) 233 (M+H).

Стадия Е. Промежуточное соединение 261Е. Получение метил (Z)-6-циклобутокси-4-(N^7 -гидроксикарбамимидоил)пиколината



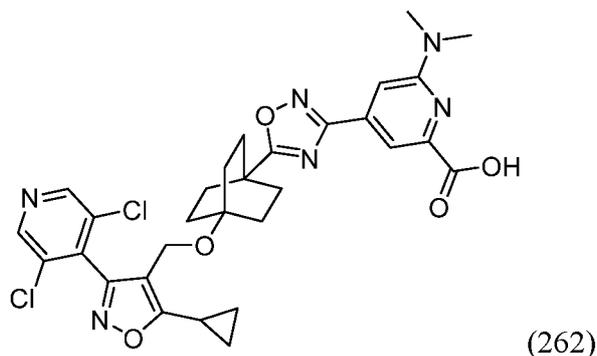
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 4С, используя промежуточное соединение 261D в качестве исходного вещества: (0,12 г, 0,46 ммоль, выход 96%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10.15 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 1.1$ Гц, 1H), 7.28 (d, $J = 1.1$ Гц, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.17 (quin, $J = 7.4$ Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.46-2.36 (m, 2H), 2.15-1.99 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 1H). MS (ESI) 266 (M+H).

Стадия F. Пример 261

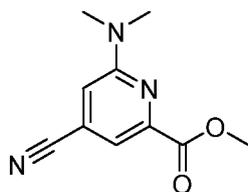
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 64 (стадия С), путем реакции промежуточного соединения 69В и промежуточного соединения 261Е: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.78 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.26 (quin, $J = 7.3$ Гц, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.44 (br d, $J = 7.2$ Гц, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 6H), 1.80 (br d, $J = 9.8$ Гц, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.54-1.43 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.07 (br d, $J = 2.5$ Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 36. MS (ESI) 652 (M+H).

Пример 262

4-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-6-(диметиламино)пиколиновая кислота

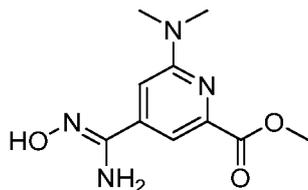


Стадия А. Промежуточное соединение 262А. Получение метил 4-циано-6-(диметиламино)пиколината



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 258В, используя 2-хлор-6-(диметиламино)изоникотинитрил (Fruttardo, F. et. al. WO 2014/135617) в качестве исходного вещества: (28 мг, 0,14 ммоль, выход 66%, желтое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7.48-7.40 (m, 1H), 7.37 (d, $J = 0.8$ Гц, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.10 (s, 6H). MS (ESI) 206 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 262В. Получение метил (Z)-6-(диметиламино)-4-(N^H -гидроксикарбамимидоил)пиколината



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 4С, используя промежуточное соединение 262А в качестве исходного вещества: (30 мг, 0,12 ммоль, выход 91%, желтое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9.96 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.09 (s, 6H). MS (ESI) 239 (M+H).

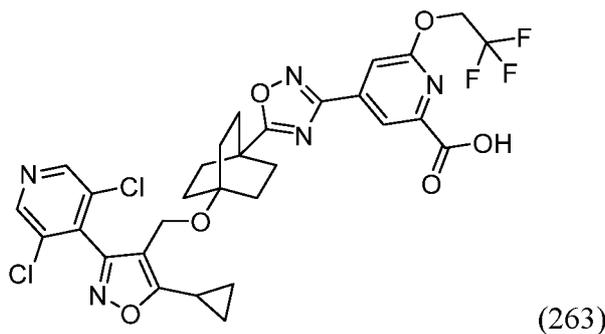
Стадия С. Пример 262

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 64 (стадия С), путем реакции промежуточного соединения 69В и промежуточного соединения 262В: ^1H ЯМР (500

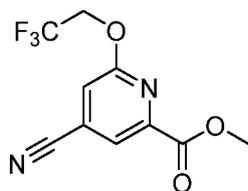
МГц, DMSO- d_6) δ 8.82 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.12 (s, 6H), 2.37-2.24 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 6H), 1.50-1.40 (m, 6H), 1.15 (br d, $J = 8.2$ Гц, 2H), 1.08 (br d, $J = 2.4$ Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 53. MS (ESI) 625 (M+H).

Пример 263

4-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-6-(2,2,2-трифторэтоксипиколиновая кислота

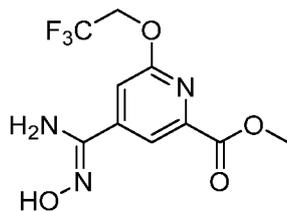


Стадия А. Промежуточное соединение 263А. Получение метил 4-циано-6-(2,2,2-трифторэтоксипиколината



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 258В, используя 2-хлор-6-(2,2,2-трифторэтоксипикотинонитрил (Arvela, R. et. al. WO 2012/152983) в качестве исходного вещества: (0,19 г, 0,74 ммоль, выход 64%, белое твердое вещество). ¹H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM- d) δ 7.99 (d, $J = 0.8$ Гц, 1H), 7.33 (d, $J = 0.8$ Гц, 1H), 4.90 (q, $J = 8.3$ Гц, 2H), 4.01 (s, 3H). MS (ESI) 261 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 263В. Получение метил (Z)-4-(N'-гидроксикарбамимидоил)-6-(2,2,2-трифторэтоксипиколината



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 4С, используя промежуточное

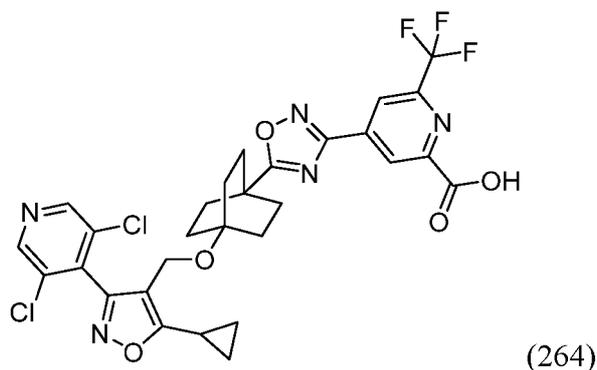
соединение 263А в качестве исходного вещества: (69 мг, 0,24 ммоль, выход 32 %, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10.26 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 1.1$ Гц, 1H), 7.51 (d, $J = 0.8$ Гц, 1H), 6.14 (s, 2H), 5.06 (q, $J = 9.1$ Гц, 2H), 3.89 (s, 3H). MS (ESI) 294 (M+H).

Стадия С. Пример 263

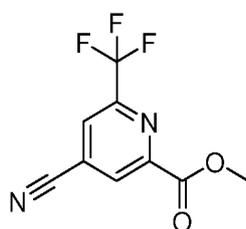
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 64 (стадия С), путем реакции промежуточного соединения 69В и промежуточного соединения 263В: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.13 (q, $J = 8.9$ Гц, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 6H), 1.51-1.41 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 95. MS (ESI) 680 (M+H).

Пример 264

4-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-6-(трифторметил)пиколиновая кислота



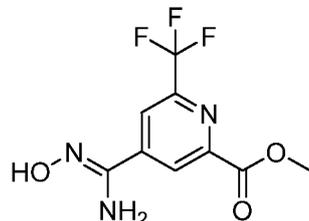
Стадия А. Промежуточное соединение 264А. Получение метил 4-циано-6-(трифторметил)пиколината



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 258В, используя 2-хлор-6-(трифторметил)изоникотинитрил (Rodgers, J.D. et. al. WO 2012/068450) в качестве исходного вещества: (10 мг, 0,045 ммоль, выход 42%, белое твердое вещество). ^1H

ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.53 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 4.08 (s, 3H). MS (ESI) 231 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 264В. Получение метил (Z)-4-(N'-гидроксикарбамимидоил)-6-(трифторметил)пиколината



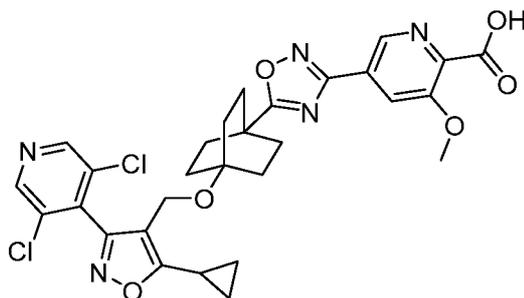
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 4С, используя промежуточное соединение 264А в качестве исходного вещества: (6,0 мг, 0,023 ммоль, выход 51%, белое твердое вещество). MS (ESI) 264 (M+H).

Стадия С. Пример 264

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 64 (стадия С), путем реакции промежуточного соединения 69В и промежуточного соединения 264В: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.80 (s, 2H), 8.58 (br s, 1H), 8.27-8.13 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 6H), 1.49-1.41 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 180. MS (ESI) 650 (M+H).

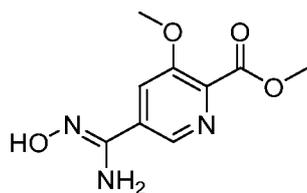
Пример 265

5-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-3-метоксипиколиновая кислота



(265)

Стадия А. Промежуточное соединение 265А. Получение метил (Z)-5-(N'-гидроксикарбамимидоил)-3-метоксипиколината



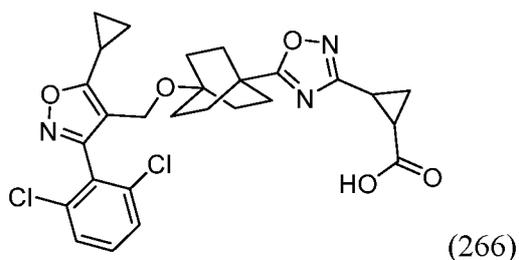
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, и описанными для синтеза промежуточного соединения 4С, используя метил 5-циано-3-метоксипиридинат в качестве исходного вещества: (15 мг, 0,065 ммоль, выход 100%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.59 (d, $J = 2.2$ Гц, 1H), 8.41-8.39 (m, 1H), 4.84 (br d, $J = 1.1$ Гц, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.92 (s, 3H). MS (ESI) 226 (M+H).

Стадия В. Пример 265

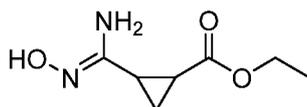
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 64 (стадия С), путем реакции промежуточного соединения 69В и промежуточного соединения 265А: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.79 (br d, $J = 2.1$ Гц, 1H), 8.43 (br s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 6H), 1.50-1.40 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 1500. MS (ESI) 612 (M+H).

Пример 266

2-(5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота



Стадия А. Промежуточное соединение 266А. Получение этил (Z)-2-(N'-гидроксикарбамимидоил)циклопропан-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 4С, используя этил 2-цианоциклопропан-1-карбоксилат в качестве исходного вещества: (230 мг, 1,4 ммоль, выход 95%, прозрачное масло). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.94 (s, 1H), 5.43 (br s,

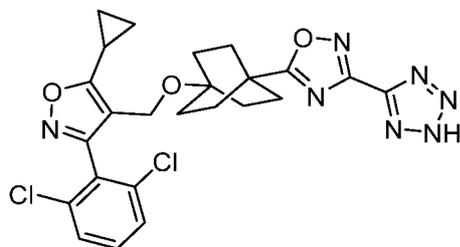
2H), 4.16-3.99 (m, 2H), 1.93-1.78 (m, 2H), 1.30-1.23 (m, 1H), 1.23-1.16 (m, 3H), 1.15-1.09 (m, 1H). MS (ESI) m/z 173 (M+H).

Стадия В. Пример 266

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 64 (стадия С), путем реакции промежуточного соединения 69В и промежуточного соединения 266А: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7.64-7.60 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 7H), 1.49-1.39 (m, 7H), 1.33-1.26 (m, 1H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.09-1.04 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 720. MS (ESI) 544 (M+H).

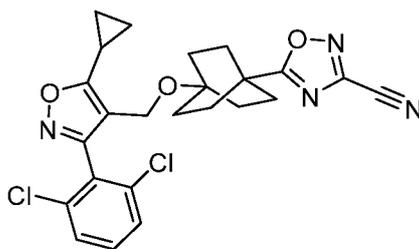
Пример 267

5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-3-(2H-тетразол-5-ил)-1,2,4-оксадиазол



(267)

Стадия А. Промежуточное соединение 267А. Получение 5-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбонитрила



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 20А (стадия 3), заменяя при необходимости соединение по примеру 74: (9,6 мг, 0,020 ммоль, выход 59%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7.64-7.61 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 6H), 1.51-1.45 (m, 6H), 1.16-1.10 (m, 2H), 1.09-1.05 (m, 2H). MS (ESI) 485 (M+H).

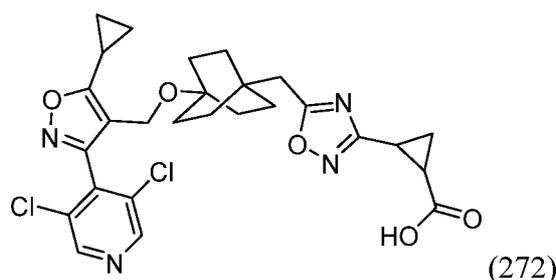
Стадия В. Пример 267

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 66 (стадия В), заменяя промежуточное

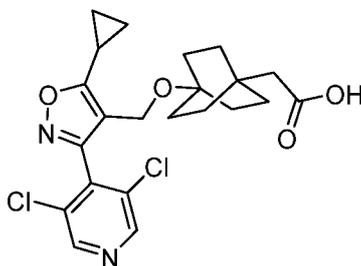
соединение 267А при необходимости: (4,3 мг, 8,1 мкмоль, выход 56%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7.71-7.62 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.32 (ddd, $J=13.2, 8.3, 5.2$ Гц, 1H), 2.04-1.95 (m, 6H), 1.57-1.43 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.12-1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 4400. MS (ESI) 528 (M+H).

Пример 272

2-(5-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота



Стадия А. Промежуточное соединение 272А. Получение 2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)уксусной кислоты



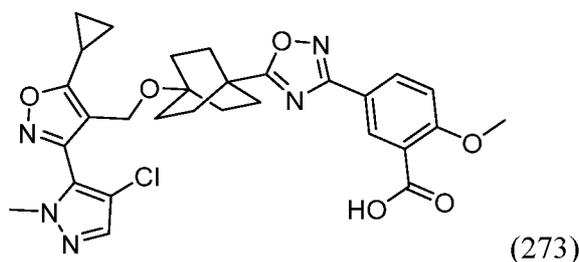
Смесь промежуточного соединения 69В (30 мг, 0,069 ммоль) в тионилхлориде (5,0 мл, 0,069 ммоль) перемешивали при 60°C в течение 2 ч и концентрировали. Остаток растворяли в ацетонитриле (0,6 мл) и добавляли триметилсилилдиазометан (0,041 мл, 0,082 ммоль) (0,5М в гексане). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К этой смеси добавляли трифторацетат серебра (23 мг, 0,10 ммоль), ТЕА (0,019 мл, 0,14 ммоль) и H₂O (0,06 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч и фильтровали. Фильтрат концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (31 мг, 0,069 ммоль, выход 100%) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) 451 (M+H).

Стадия В. Пример 272

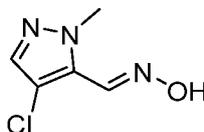
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 64 (стадия С), путем реакции промежуточного соединения 266А и промежуточного соединения 272А: ^1H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 8.67 (s, 2H), 4.26-4.19 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.51-2.41 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.56-1.47 (m, 6H), 1.47-1.39 (m, 6H), 1.38-1.31 (m, 2H), 1.19-1.11 (m, 4H). EC_{50} (нМ) = 400. MS (ESI) 559 (M+H).

Пример 273

5-(5-(4-((3-(4-хлор-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метоксибензойная кислота

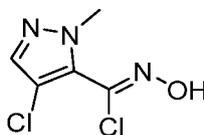


Стадия А. Промежуточное соединение 273А. Получение оксима (*E*)-4-хлор-1-метил-1*H*-пиразол-5-карбальдегида



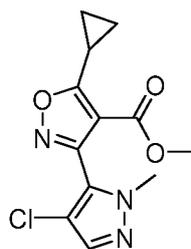
К перемешиваемой суспензии гидрохлорида гидроксиламина (260 мг, 3,8 ммоль) в воде (0,2 мл) при 0°C по каплям добавляли 3М NaOH (водн.) (1,3 мл, 3,8 ммоль). К этой смеси по каплям добавляли раствор 4-хлор-1-метил-1*H*-пиразол-5-карбальдегида (500 мг, 3,5 ммоль) в EtOH (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 16 ч. Смесь охлаждали, EtOH концентрировали и оставшийся водный слой разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (2x). Органические фазы объединяли, промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (550 мг, 3,5 ммоль, выход 100%) в виде грязно-белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) 160 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 273В. Получение (*Z*)-4-хлор-*N*-гидрокси-1-метил-1*H*-пиразол-5-карбимидоилхлорида



Промежуточное соединение 273А (530 мг, 3,3 ммоль) растворяли в DMF (2,5 мл) и нагревали до 40°C. NCS (532 мг, 4,0 ммоль), растворенный в DMF (2 мл), добавляли порциями в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 48 ч, затем при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc. Органические вещества промывали рассолом и объединенные водные слои подвергали обратной экстракции EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г картридж с силикагелем, А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 40% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции концентрировали и сушили *in vacuo*, получая указанное в заголовке соединение (430 мг, 2,2 ммоль, выход 67%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 192 (M+H).

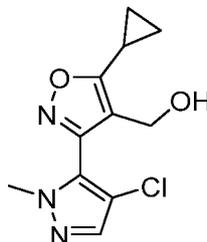
Стадия С. Промежуточное соединение 273С. Получение метил 3-(4-хлор-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-циклопропилизоксазол-4-карбоксилата



К метил 3-циклопропил-3-оксопропаноату (0,27 мл, 2,2 ммоль) добавляли TEA (0,62 мл, 4,4 ммоль) и полученный прозрачный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до 5°C. К этому раствору добавляли промежуточное соединение 273В (430 мг, 2,2 ммоль), растворенное в EtOH (1 мл) в течение 10 мин (прозрачный раствор становился желтой/белой суспензией во время добавления). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, полученный остаток разбавляли H₂O и экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г картридж с силикагелем, А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 40% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (320 мг, 1,1 ммоль, выход 51%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 7.52 (s,

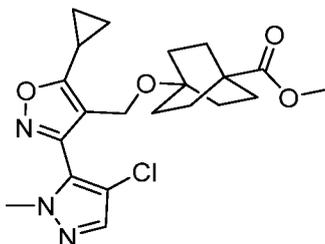
1H), 3.83 (s, 3H), 3.79-3.76 (m, 3H), 2.91 (s, 1H), 1.43-1.38 (m, 2H), 1.34-1.27 (m, 2H). (ESI) 282 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 273D. Получение (3-(4-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)метанола



Промежуточное соединение 273C (220 мг, 0,78 ммоль) растворяли в DCM (5 мл) и охлаждали до -10°C . По каплям добавляли DIBAL-H (2,0 мл, 2,0 ммоль) (1M раствор в DCM), поддерживая температуру внутренней реакции ниже -5°C (период добавления приблизительно 15 минут). После дополнительного перемешивания в течение 15 мин реакцию гасили EtOAc (0,5 мл). Смесь разбавляли EtOAc (2 мл) и насыщенным раствором соли Рошеля (водн.) (2 мл). Раствор экстрагировали EtOAc (2x), органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г картридж с силикагелем, A = DCM, B = MeOH; градиент 10 мин; от 0% B до 10% B; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, 0,73 ммоль, выход 93%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 7.49 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.28-2.15 (m, 1H), 1.28-1.21 (m, 2H), 1.18-1.12 (m, 2H). MS (ESI) 254 (M+H).

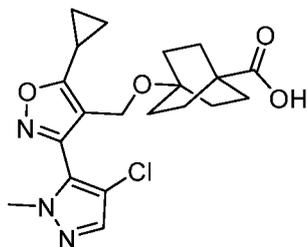
Стадия E. Промежуточное соединение 273E. Получение метил 4-((3-(4-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



К раствору промежуточного соединения 273D (180 мг, 0,71 ммоль) и Промежуточного соединения 4A (210 мг, 0,71 ммоль) в DCE (0,70 мл) добавляли трифторметансульфонат серебра (220 мг, 0,85 ммоль) и 2,6-ди-*tert*-бутилпиридин

(0,23 мл, 1,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г картридж с силикагелем, А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 0,43 ммоль, выход 60%) в виде прозрачного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 7.44-7.40 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.06 (tt, *J*=8.5, 5.0 Гц, 1H), 1.83-1.77 (m, 6H), 1.55-1.48 (m, 6H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.07-0.94 (m, 2H). MS (ESI) 420 (M+H).

Стадия Е. Промежуточное соединение 273F. Получение 4-((3-(4-хлор-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты



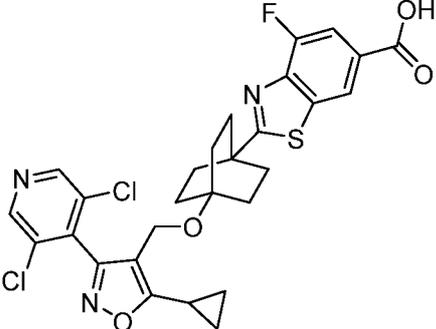
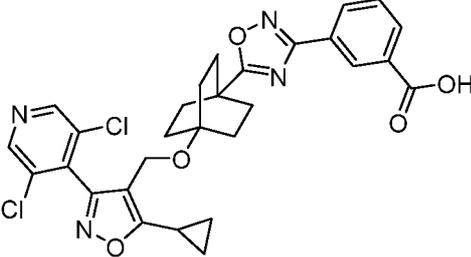
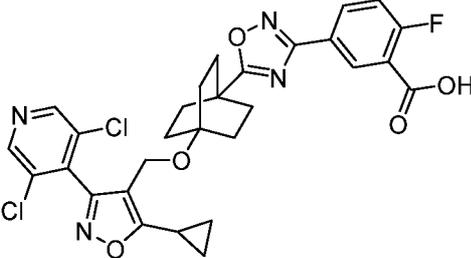
Смесь промежуточного соединения 273Е (180 мг, 0,43 ммоль) и 1М NaOH (водн.) (4,3 мл, 4,3 ммоль) в MeOH (3 мл) и THF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Органические растворители концентрировали и оставшуюся водную фазу подкисляли 1М HCl (водн.) (5 мл). Осадок собирали вакуумной фильтрацией и сушили *in vacuo*, получая указанное в заголовке соединение (170 мг, 0,42 ммоль, выход 98%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) 406 (M+H).

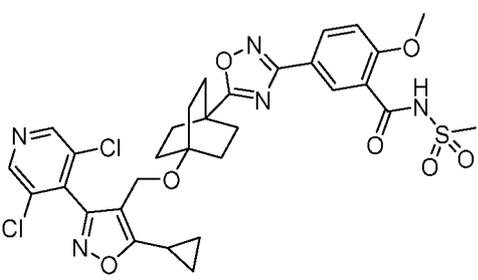
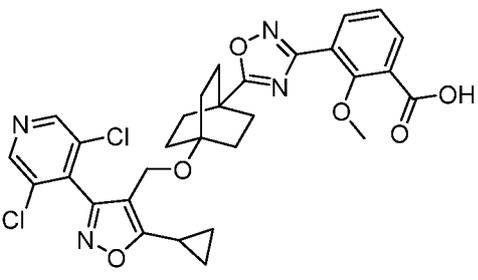
Стадия F. Пример 273

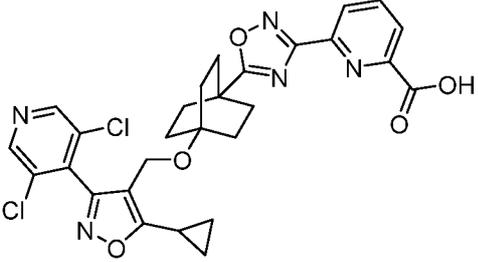
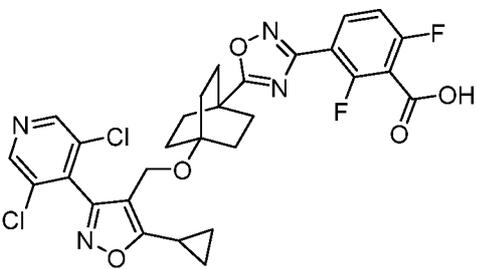
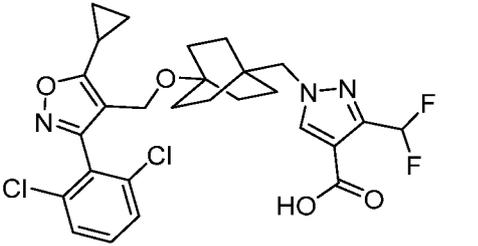
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 64 (стадия С), путем реакции промежуточного соединения 69В и промежуточного соединения 273F: ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7.96-7.90 (m, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.16-7.01 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.38-2.29 (m, 2H), 2.12-2.00 (m, 6H), 1.68-1.55 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.13-1.07 (m, 2H). EC₅₀ (нМ) = 3300. MS (ESI) 580 (M+H).

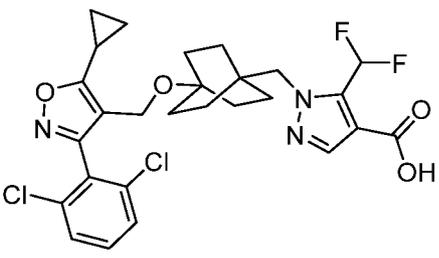
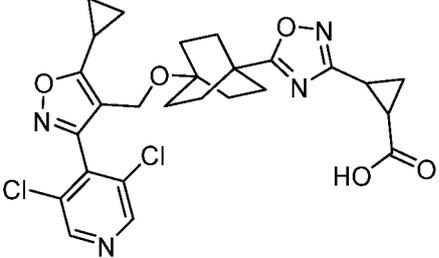
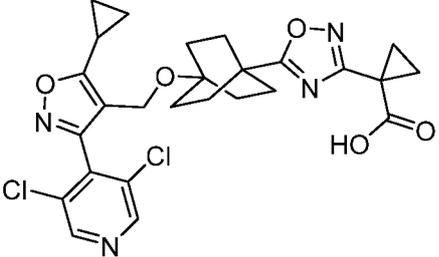
Соединения по следующим примерам в таблице 5 получали в соответствии со способами, описанными в другом месте в настоящем документе, с использованием соответствующих исходных материалов, реагентов и условий.

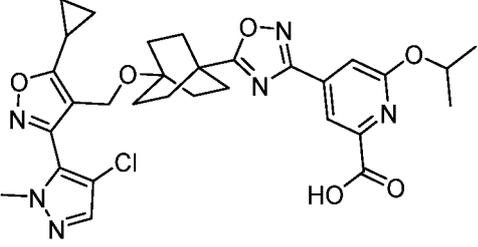
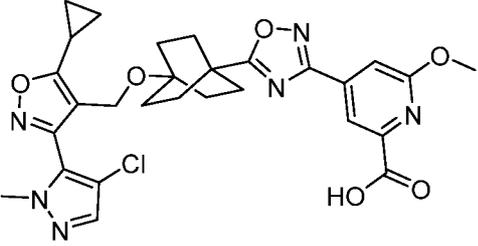
Таблица 5

№ Пр.	Структура и название	¹ H ЯМР, FXR EC ₅₀ & MS (ESI)	Метод
231	 <p>2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.79 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 11.3 Гц, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 6H), 1.51-1.43 (m, 6H), 1.15-1.09 (m, 2H), 1.08-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 53. MS (ESI) 588 (M+H).	Пр. 16
232	 <p>3-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.83 (br s, 2H), 8.49 (br d, <i>J</i> = 8.2 Гц, 1H), 8.20-8.04 (m, 2H), 7.70 (br s, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 6H), 1.55-1.40 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.09 (br d, <i>J</i> = 2.7 Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 100. MS (ESI) 581 (M+H).	Пр. 64
233	 <p>5-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-фторбензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.39 (dd, <i>J</i> = 6.9, 2.0 Гц, 1H), 8.13 (br dd, <i>J</i> = 5.4, 3.0 Гц, 1H), 7.44 (t, <i>J</i> = 9.5 Гц, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.09-	Пр. 64

	дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-фторбензойная кислота	1.93 (m, 6H), 1.63-1.43 (m, 6H), 1.22-1.13 (m, 2H), 1.10-0.98 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 92. MS (ESI) 599 (M+H).	
236	 <p>5-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метокси-N-(метилсульфонил)бензамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11.75 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.18-7.96 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 6H), 1.54-1.42 (m, 6H), 1.22-1.13 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 26. MS (ESI) 688 (M+H).	Пр. 3
237	 <p>3-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метоксибензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13.34-12.97 (br s, 1H), 8.84 (s, 2H), 7.98 (dd, J = 7.8, 1.9 Гц, 1H), 7.87 (dd, J = 7.7, 1.8 Гц, 1H), 7.36 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 6H), 1.55-1.41 (m, 6H), 1.16 (dt, J = 8.4, 2.9 Гц, 2H), 1.11-1.01 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 27. MS (ESI) 611 (M+H).	Пр. 64

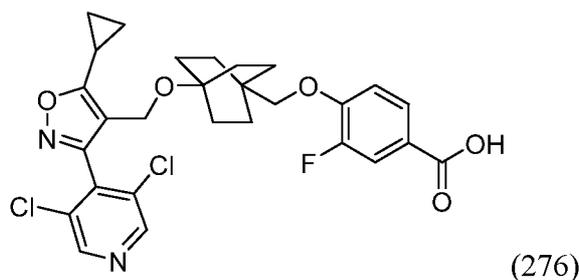
247	 <p>6-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиколиновая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.82 (s, 2H), 8.23-8.09 (m, 3H), 4.25 (s, 2H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 6H), 1.52-1.43 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, $J = 2.7$ Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 580. MS (ESI) 582 (M+H).	Пр. 64
248	 <p>3-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,6-дифторбензойная кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.77 (br s, 2H), 7.85-7.70 (m, 1H), 7.15 (br t, $J = 8.2$ Гц, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 6H), 1.48-1.38 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.07-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 1100. MS (ESI) 617 (M+H).	Пр. 64
268	 <p>1-((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(диформетил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.36-7.00 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.32-2.19 (m, 1H), 1.35 (br d, $J = 7.7$ Гц, 6H), 1.31-1.26 (m, 6H), 1.13-1.08 (m, 2H), 1.07-1.02 (m, 2H). EC ₅₀ (нМ) = 460. MS (ESI) 566 (M+H).	Пр. 76

269	 <p>1-((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-5-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 7.90 (s, 1H), 7.67-7.40 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.81-1.68 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 6H), 1.44 (br d, <i>J</i> =7.4 Гц, 6H), 1.27-1.20 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). EC ₅₀ (нМ) = 700. MS (ESI) 566 (M+H).	Пр. 76
270	 <p>2-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.79 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 6H), 1.49-1.45 (m, 1H), 1.41 (br s, 6H), 1.37-1.31 (m, 1H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H). EC ₅₀ (нМ) = 1500. MS (ESI) 545 (M+H).	Пр. 64
271	 <p>1-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.36-2.25 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 6H), 1.51-1.47 (m, 2H), 1.46-1.40 (m, 6H), 1.29 (br d, <i>J</i> =3.1 Гц, 2H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H). EC ₅₀ (нМ) = 1100.	Пр. 64

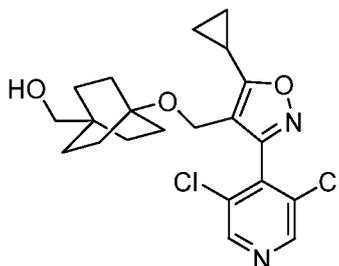
	ил)циклопропан-1-карбоновая кислота	MS (ESI) 545 (M+H).	
274	 <p>4-(5-(4-((3-(4-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-6-изопропоксипиколиновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.95 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.42-5.37 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.87 (s, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.06-1.99 (m, 6H), 1.62-1.55 (m, 6H), 1.28 (d, J=6.1 Гц, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H), 0.89- 0.89 (m, 1H). EC ₅₀ (нМ) = 890. MS (ESI) 609 (M+H).	Пр. 64
275	 <p>4-(5-(4-((3-(4-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-6-метоксипиколиновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.08 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.30 (br d, J=4.9 Гц, 1H), 2.13-2.01 (m, 6H), 1.70-1.59 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). EC ₅₀ (нМ) = 2500. MS (ESI) 581 (M+H).	Пр. 64

Пример 276

4-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-3-фторбензойная кислота

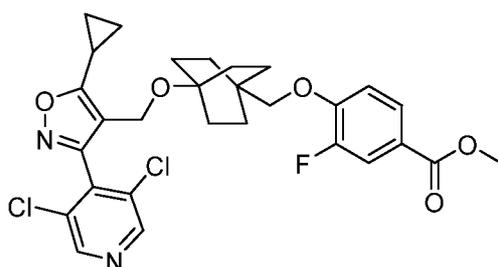


Стадия А. Промежуточное соединение 276А. Получение 4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанол



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с объединенными способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 16А и промежуточного соединения 104А, заменяя при необходимости (5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метанол: ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.62 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.24 (d, $J=5.5$ Гц, 2H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.53-1.40 (m, 12H), 1.34-1.23 (m, 2H), 1.20-1.09 (m, 2H). MS (ESI) 423.0 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 276В. Получение метил 4-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-3-фторбензоата



Промежуточное соединение 276А (34 мг, 0,080 ммоль), метил 3-фтор-4-гидроксибензоат (11 мг, 0,067 ммоль), Ph_3P (17 мг, 0,064 ммоль) и диизопропил (*E*)-диазен-1,2-дикарбоксилат (0,013 мл, 0,064 ммоль) растворяли в THF (0,5 мл) и перемешивали при 100°C в герметично закрытом реакционном сосуде. Через 1 ч смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем, А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 60% В; скорость потока = 40 мл/мин).

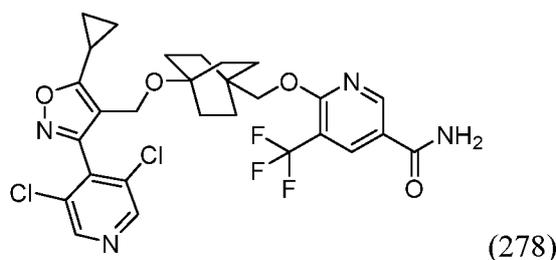
Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (24 мг, 0,042 ммоль, выход 62%) в виде прозрачной жидкости. MS (ESI) 575.0 (M+H).

Стадия С. Пример 276

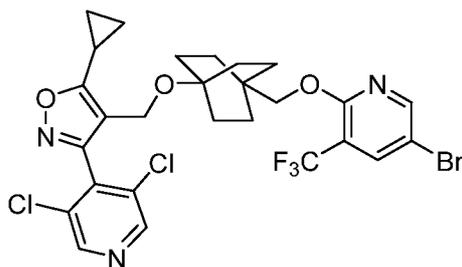
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 104 (стадия С), используя промежуточное соединение 276В в качестве исходного вещества: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.82 (s, 2H), 7.96-7.48 (m, 2H), 7.20 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.36-2.25 (m, 1H), 1.50 (br d, $J=7.9$ Гц, 6H), 1.40-1.30 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 170. MS (ESI) 561 (M+H).

Пример 278

6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-5-(трифторметил)никотинамид

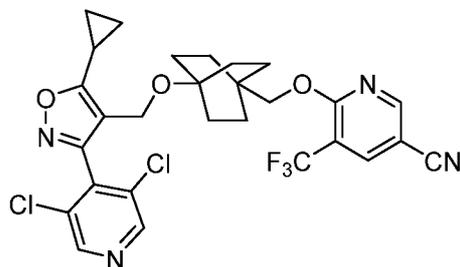


Стадия А. Промежуточное соединение 278А. Получение 4-(((4-((5-бром-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)окси)метил)-5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазола



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 276 (стадии В и С), путем реакции промежуточного соединения 276А и 5-бром-3-(трифторметил)пиридин-2-ола: ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM- d) δ 8.61 (s, 2H), 8.30 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 7.93 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.18-2.00 (m, 1H), 1.67-1.54 (m, 6H), 1.53-1.40 (m, 6H), 1.33-1.21 (m, 2H), 1.18-1.07 (m, 2H). MS (ESI) 645.9 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 278В. Получение 6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-5-(трифторметил)никотинонитрила



Реакционный сосуд для работы под давлением, содержащий промежуточное соединение 278А (42 мг, 0,065 ммоль), Xantphos (7,5 мг, 0,013 ммоль), Pd₂(dba)₃ (12 мг, 0,013 ммоль) и цианид цинка (7,6 мг, 0,065 ммоль), продували азотом (3х). Добавляли безводный DMF (0,5 мл), сосуд закрывали и смесь перемешивали при 70°C. Через 3 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (2х). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем, А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 30% В; скорость потока = 12 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 0,034 ммоль, выход 52%) в виде грязно-белой пены. MS (ESI) 593.1 (M+H).

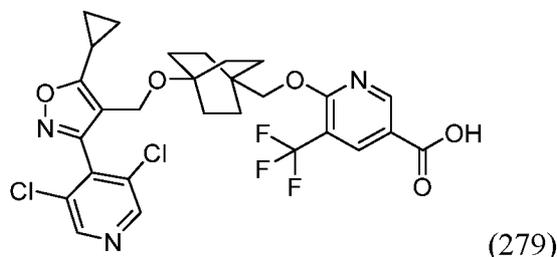
Стадия С. Пример 278

Промежуточное соединение 278В (20 мг, 0,034 ммоль) растворяли в EtOH (1 мл) и добавляли 5М NaOH (водн.) (0,1 мл, 0,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали и подкисляли 1М HCl (водн.). Водный слой экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические слои концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонок: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 53-76% В в течение 25 минут, затем 2-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (8,0 мг, выход 39%): ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.91-8.85 (m, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.34 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.05 (s,

2H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.58-1.44 (m, 6H), 1.40-1.29 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 620. MS (ESI) 611 (M+H).

Пример 279

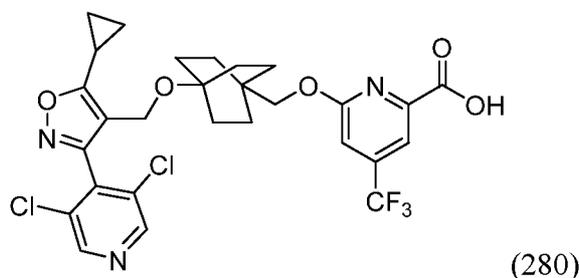
6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-5-(трифторметил)никотиновая кислота



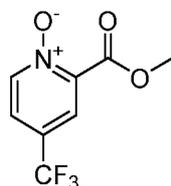
Указанное в заголовке соединение выделяли во время очистки соединения по примеру 278 (стадия С): (7,6 мг, выход 36 %). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.55-1.46 (m, 6H), 1.38-1.3 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 190. MS (ESI) 612 (M+H).

Пример 280

6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-(трифторметил)пиколиновая кислота



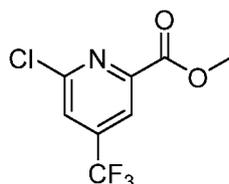
Стадия А. Промежуточное соединение 280А. Получение 2-(метоксикарбонил)-4-(трифторметил)пиридин 1-оксида



Раствор этил 4-(трифторметил)пиколината (300 мг, 1,4 ммоль), комплекса мочевины с перекисью водорода (260 мг, 2,7 ммоль) и трифторуксусного ангидрида (0,39 мл, 2,7 ммоль) в DCM (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем, А

= НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 1,3 ммоль, выход 93%) в виде белой пены. MS (ESI) 235.9 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 280В. Получение метил 6-хлор-4-(трифторметил)пиколината



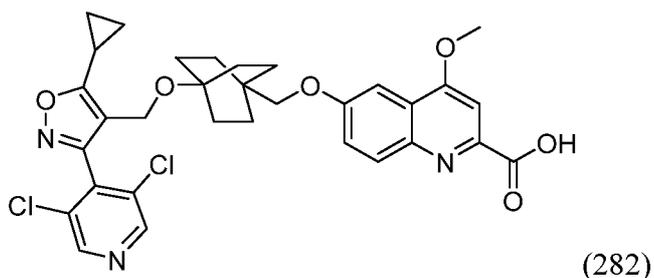
Суспензию промежуточного соединения 280А (300 мг, 1,3 ммоль) в оксихлориде фосфора (3 мл, 32 ммоль) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали на лед, подщелачивали конц. гидроксидом аммония и экстрагировали DCM (3х). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем, А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 30% В; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 0,70 ммоль, выход 55%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.25 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.52 (q, J=7.1 Гц, 2H), 1.46 (t, J=7.0 Гц, 3H). MS (ESI) 254 (M+H).

Стадия С. Пример 280

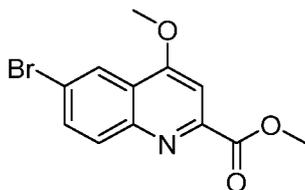
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 104, путем реакции промежуточного соединения 276А и промежуточного соединения 280В: ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.77 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.31-2.21 (m, 1H), 1.60-1.45 (m, 6H), 1.43-1.30 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 3H), 1.09-1.01 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 23. MS (ESI) 612 (M+H).

Пример 282

6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-метоксихинолин-2-карбоновая кислота

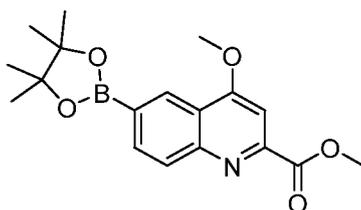


Стадия А. Промежуточное соединение 282А. Получение метил 6-бром-4-метоксихинолин-2-карбоксилата



К перемешиваемому раствору метил 6-бром-4-гидроксихинолин-2-карбоксилата (0,6 г, 2,1 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли йодметан (0,20 мл, 3,2 ммоль) и K_2CO_3 (0,44 г, 3,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 60°C. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем, А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 70% В; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (530 мг, 1,8 ммоль, выход 84%) в виде грязно-белого твердого вещества..

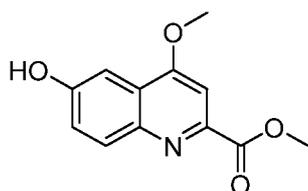
Стадия В. Промежуточное соединение 282В. Получение метил 4-метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин-2-карбоксилата



Перемешиваемую смесь промежуточного соединения 282А (530 мг, 1,8 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (590 мг, 2,3 ммоль) и ацетата калия (530 мг, 5,4 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) продували азотом в течение 2 мин. К этой смеси добавляли аддукт $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (290 мг, 0,36 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом

(2x). Органические слои объединяли, промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем, А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 70% В; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (270 мг, 0,77 ммоль, выход 43%) в виде белой пены.

Стадия С. Промежуточное соединение 282С. Получение метил 6-гидрокси-4-метоксихинолин-2-карбоксилата



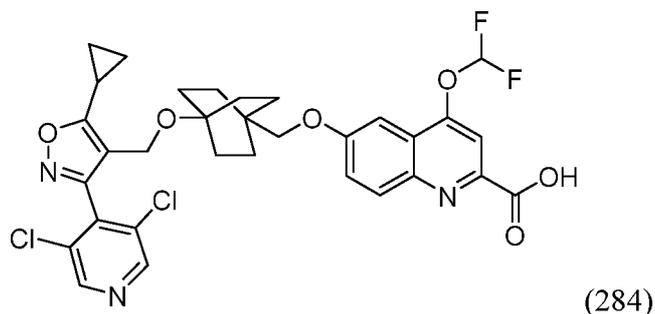
1М NaOH (водн.) (1,5 мл, 1,5 ммоль) с последующим 30% H_2O_2 (водн.) (0,24 мл, 2,4 ммоль) добавляли к перемешиваемому при 0°C раствору промежуточного соединения 282В (270 мг, 0,77 ммоль) в THF (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и гасили 10% Na_2SO_3 (водн.) и промывали водой и рассолом. Объединенные водные слои снова экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем, А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 60% В; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 0,65 ммоль, выход 84%) в виде белого твердого вещества.

Стадия D. Пример 282

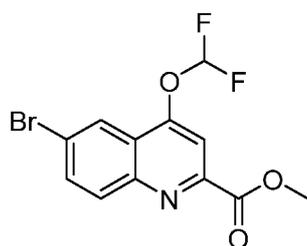
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 276 (стадия В и С), путем реакции промежуточного соединения 276А и промежуточного соединения 282С: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (dd, $J=9.2, 2.4$ Гц, 1H), 7.35 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.60-1.49 (m, 6H), 1.40-1.28 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 60. MS (ESI) 624 (M+H).

Пример 284

6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-(дифторметокси)хинолин-2-карбоновая кислота

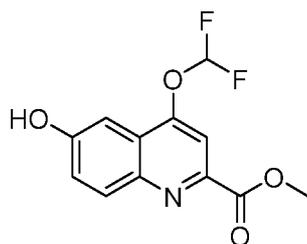


Стадия А. Промежуточное соединение 284А. Получение метил 6-бром-4-(дифторметокси)хинолин-2-карбоксилата



К перемешиваемому раствору Cs_2CO_3 (980 мг, 3,0 ммоль) в DMF (5 мл) при 0°C добавляли метил 6-бром-4-гидроксихинолин-2-карбоксилат (280 мг, 1,0 ммоль) и хлордифторацетат натрия (460 мг, 3,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 30 мин. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли воду (25 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч. Твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией и осадок на фильтре промывали водой (2×5 мл). Твердый продукт собирали и сушили *in vacuo*, получая указанное в заголовке соединение (280 мг, 0,81 ммоль, выход 81%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.38 (d, $J=2.20$ Гц, 1H), 8.16 (d, $J=9.02$ Гц, 1H), 7.91 (dd, $J=2.20, 9.24$ Гц, 1H), 7.85 (t, $J=1.10$ Гц, 1H), 6.61-7.17 (m, 1H), 4.09 (s, 3H). MS (ESI) 333.9 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 284В. Получение метил 6-гидрокси-4-(дифторметокси)хинолин-2-карбоксилата



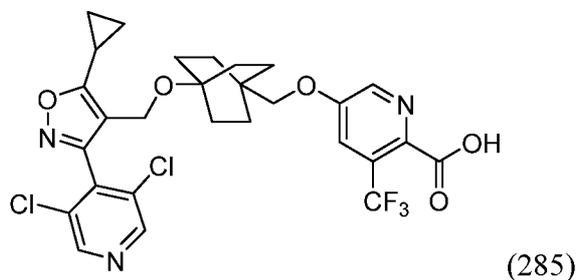
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 282С (стадии В и С), используя промежуточное соединение 284А в качестве исходного вещества: ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.70 (s, 1H), 8.15 (d, $J=9.00$ Гц, 1H), 7.73 (d, $J=2.20$ Гц, 1H), 7.46 (t, $J=1.10$ Гц, 1H), 7.34 (dd, $J=2.20, 9.20$ Гц, 1H), 6.61-7.17 (m, 1H), 4.09 (s, 3H). MS (ESI) 269.9 (M+H).

Стадия С. Пример 284

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 276 (стадии В и С), путем реакции промежуточного соединения 276А и промежуточного соединения 284В: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.07 (br d, $J=9.2$ Гц, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73 (t, $J=70$ Гц, 1H), 7.56-7.47 (m, 1H), 7.29 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.64-1.49 (m, 6H), 1.43-1.30 (m, 6H), 1.22-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 8. MS (ESI) 660 (M+H).

Пример 285

5-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-3-(трифторметил)пиколиновая кислота



Стадия А. Промежуточное соединение 285А. Получение метил 5-гидрокси-3-(трифторметил)пиколината



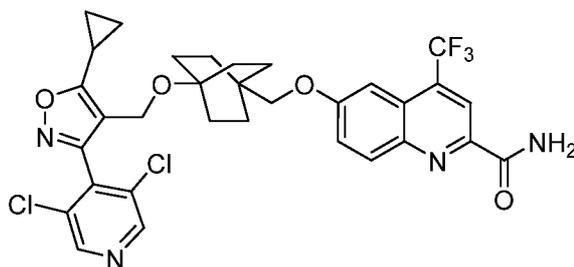
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 282С (стадии В и С), используя метил 5-бром-3-(трифторметил)пиколинат в качестве исходного вещества: ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.41 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 7.59 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 3.99 (s, 3H). MS (ESI) 221.9 (M+H).

Стадия В. Пример 285

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 276 (стадии В и С), путем реакции промежуточного соединения 276А и промежуточного соединения 285А: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.84-8.77 (m, 2H), 8.44 (br s, 1H), 7.65 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.59-1.47 (m, 6H), 1.41-1.28 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 130. MS (ESI) 612 (M+H).

Пример 291

6-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоксамид

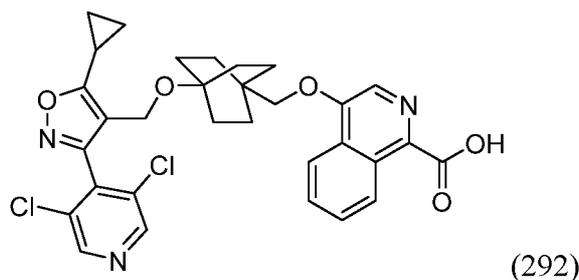


(291)

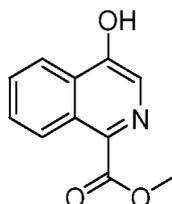
К раствору соединения по примеру 105 (40 мг, 0,060 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид (0,071 мл, 0,24 ммоль) и основание Хунига (0,042 мл, 0,24 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли хлорид аммония (13 мг, 0,24 ммоль). После перемешивания в течение 16 ч реакционную смесь разбавляли DCM и промывали H_2O . Органический слой концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 50-75% В в течение 25 минут, затем 2-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения: (29 мг, 0,043 ммоль, выход 72%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 8.34 (s, 2H), 8.18 (d, $J=9.2$ Гц, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.65 (dd, $J=9.2, 2.1$ Гц, 1H), 7.25 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 6H), 1.43-1.30 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 230. MS (ESI) 661 (M+H).

Пример 292

4-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)изохинолин-1-карбоновая кислота



Стадия А. Промежуточное соединение 292А. Получение метил 4-гидроксиизохинолин-1-карбоксилата



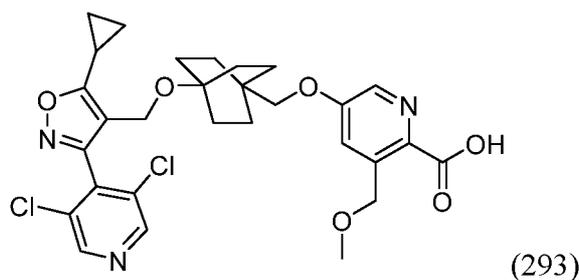
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 282С (стадии В и С), используя метил бромизохинолин-1-карбоксилат в качестве исходного вещества: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11.51-11.23 (m, 1H), 8.78-8.61 (m, 1H), 8.32-8.19 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.84-7.62 (m, 2H), 3.92 (s, 3H). MS (ESI) 204.0 (M+H).

Стадия В. Пример 292

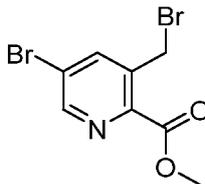
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 276 (стадии В и С), путем реакции промежуточного соединения 276А и промежуточного соединения 292А: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.80-8.73 (m, 2H), 8.20 (br d, $J=7.9$ Гц, 1H), 8.11 (br s, 1H), 8.05-8.05 (m, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.77 (br s, 2H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 6H), 1.43-1.30 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 9. MS (ESI) 594 (M+H).

Пример 293

5-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-3-(метоксиметил)пиколиновая кислота

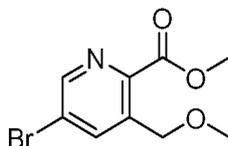


Стадия А. Промежуточное соединение 293А. Получение метил 5-бром-3-(бромметил)пиколината



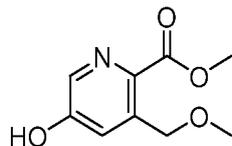
Смесь метил 5-бром-3-метилпиколината (450 мг, 2,0 ммоль), NBS (350 мг, 2,0 ммоль) и AIBN (32 мг, 0,20 ммоль) в четыреххлористом углероде (10 мл) перемешивали при 90°C. Через 18 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и твердое вещество промывали четыреххлористым углеродом. Объединенные органические слои промывали насыщ. NaHCO₃ (водн.), рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г картридж с силикагелем, А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 60% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 1,3 ммоль, выход 66%) в виде грязно-белой пены. MS (ESI) 307.8 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 293В. Получение метил 5-бром-3-(метоксиметил)пиколината



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 293А (380 мг, 1,2 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли метоксид натрия (2,7 мл, 1,4 ммоль) (0,5М в MeOH). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. Реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в DCM. Органический слой промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем, А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 80% В; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, 0,52 ммоль, выход 42%) в виде белой пены. ¹H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.67 (d, J=2.2 Гц, 1H), 8.30-8.28 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.52 (s, 3H). MS (ESI) 259.9 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 293С. Получение метил 5-гидрокси-3-(метоксиметил)пиколината



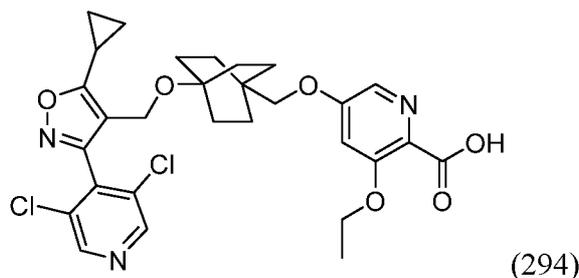
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 282С (стадии В и С), используя промежуточное соединение 293В в качестве исходного вещества: ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 9.50 (s, 1H), 8.17 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.52 (s, 3H). MS (ESI) 197.9 (M+H).

Стадия D. Пример 293

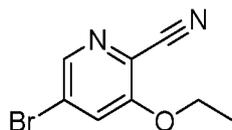
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 276 (стадии В и С), путем реакции промежуточного соединения 276А и промежуточного соединения 293С: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.76 (s, 2H), 8.20-8.12 (m, 1H), 7.41 (br s, 1H), 4.70 (br s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.83-3.61 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.56-1.45 (m, 6H), 1.36-1.27 (m, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.08-0.99 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 16. MS (ESI) 588 (M+H).

Пример 294

5-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-3-этоксипиколиновая кислота



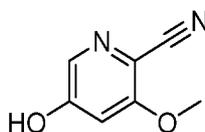
Стадия А. Промежуточное соединение 294А. Получение 5-бром-3-этоксипиколилонитрила



К суспензии 5-бром-3-нитропиколилонитрила (1,0 г, 4,4 ммоль) в EtOH (12 мл) добавляли этоксид натрия (1,6 мл, 4,4 ммоль) (21% масса/объем в EtOH). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 мин. Реакционную смесь концентрировали и

разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г картридж с силикагелем, А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 50% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo*, получая указанное в заголовке соединение (670 мг, 3,0 ммоль, выход 67%) в виде твердого вещества бежевого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM- d) δ 8.33 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 7.50 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 4.20 (q, $J=7.1$ Гц, 2H), 1.53 (t, $J=7.0$ Гц, 3H). MS (ESI) 227.0 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 294В. Получение 5-гидрокси-3-этоксипиколинонитрила



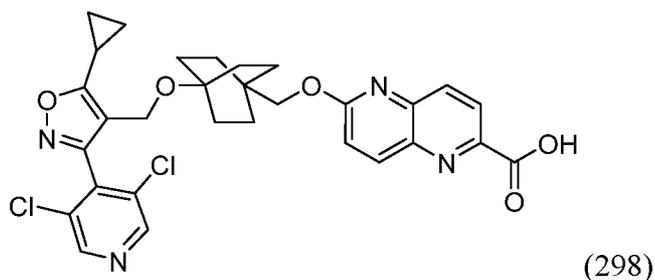
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 282С (стадии В и С), используя промежуточное соединение 294А в качестве исходного вещества: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11.44-11.00 (m, 1H), 7.84 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 6.99 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 4.17 (q, $J=7.0$ Гц, 2H), 1.36 (t, $J=7.0$ Гц, 3H). MS (ESI) 165.0 (M+H).

Стадия С. Пример 294

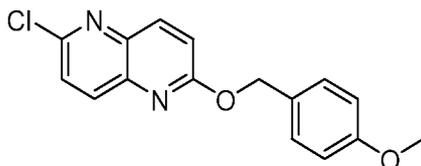
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с объединенными способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 276В и соединения по примеру 278 (стадия С), путем реакции промежуточного соединения 276А и промежуточного соединения 294В: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.81 (br s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.10 (br d, $J=7.0$ Гц, 2H), 3.68 (br s, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.56-1.45 (m, 6H), 1.42-1.26 (m, 9H), 1.23-1.11 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 32. MS (ESI) 588 (M+H).

Пример 298

6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-1,5-нафтиридин-2-карбоновая кислота

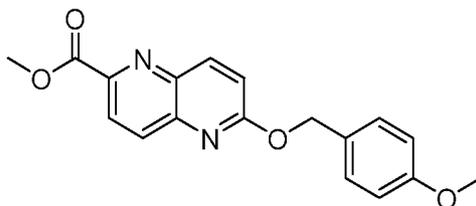


Стадия А. Промежуточное соединение 298А. Получение 2-хлор-6-((4-метоксибензил)окси)-1,5-нафтиридина



К раствору (4-метоксифенил)метанола (140 мг, 1,0 ммоль) в НМР (8 мл) добавляли порциями гидрид натрия (40 мг, 1,0 ммоль) (60% дисперсия в минеральном масле). После перемешивания в течение 15 мин добавляли 2,6-дихлор-1,5-нафтиридин (200 мг, 1,0 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин реакцию гасили насыщ. NH_4Cl (водн.) и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем, А = НПр, В = EtOAc ; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (230 мг, 0,75 ммоль, выход 75%) в виде белой пены. ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.16-8.06 (m, 2H), 7.54 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.45 (d, $J=8.5$ Гц, 2H), 7.17 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 6.94 (d, $J=8.5$ Гц, 2H), 5.47 (s, 2H), 3.83 (s, 3H). MS (ESI) 301.0 (M+H).

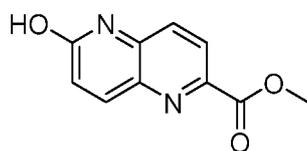
Стадия В. Промежуточное соединение 298В. Получение метил 6-((4-метоксибензил)окси)-1,5-нафтиридин-2-карбоксилата



К суспензии промежуточного соединения 298А (230 мг, 0,75 ммоль) в MeOH (12 мл) добавляли аддукт $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (55 мг, 0,075 ммоль), а затем Et_3N (0,21 мл, 1,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере монооксида углерода (40-50 psi) при 85°C . Через 16 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры,

фильтровали через целит и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем, А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 0,55 ммоль, выход 74%) в виде белой пены. ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.42-8.34 (m, 2H), 8.27 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.47 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.21 (d, $J=9.1$ Гц, 1H), 6.94 (d, $J=8.5$ Гц, 2H), 5.51 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.83 (s, 3H). MS (ESI) 325.0 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 298С. Получение метил 6-гидрокси-1,5-нафтиридин-2-карбоксилата



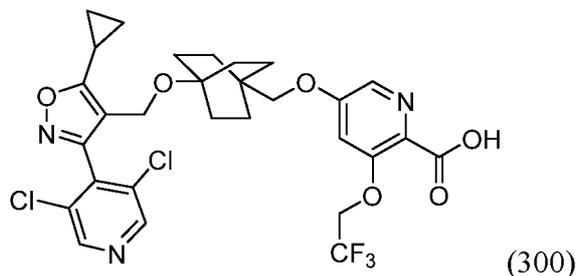
Перемешиваемый раствор промежуточного соединения 298В (120 мг, 0,37 ммоль) в EtOAc (2 мл) и EtOH (7 мл) продували и промывали азотом. К этой смеси добавляли палладий на угле (90 мг, 0,085 ммоль) (загрузка 10 масс.%, матрица активированного угля) и смесь снова продували и промывали азотом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 атм, баллон). Через 1,5 ч реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем, А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 12 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (53 мг, 0,26 ммоль, выход 70%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 8.25 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 8.11 (d, $J=9.9$ Гц, 1H), 7.84 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 6.93 (d, $J=9.6$ Гц, 1H), 4.01 (s, 3H). MS (ESI) 204.9 (M+H).

Стадия D. Пример 298

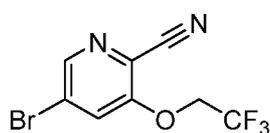
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 276 (стадии В и С), путем реакции промежуточного соединения 276А и промежуточного соединения 298С: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.34 (br d, $J=8.9$ Гц, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.29 (br d, $J=9.2$ Гц, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 2.34-2.21 (m, 1H), 1.62-1.48 (m, 6H), 1.43-1.30 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 63. MS (ESI) 595 (M+H).

Пример 300

5-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-3-(2,2,2-трифторэтоксипиколиновая кислота

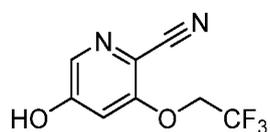


Стадия А. Промежуточное соединение 300А. Получение 5-бром-3-(2,2,2-трифторэтоксипиколинонитрила



К перемешиваемому раствору 5-бром-3-нитропиколинонитрила (0,34 г, 1,5 ммоль) и 2,2,2-трифторэтан-1-ола (1,5 г, 15 ммоль) добавляли 5М NaOH (водн.) (1,5 мл, 7,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C. Через 10 мин смесь охлаждали, концентрировали и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали 1М HCl (водн.), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем, А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 70% В; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, 0,59 ммоль, выход 39%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.33 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.50 (d, J=1.7 Гц, 1H), 4.48 (q, J=7.9 Гц, 2H). MS (ESI) 280.9 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 300В. Получение 5-гидрокси-3-(2,2,2-трифторэтоксипиколинонитрила



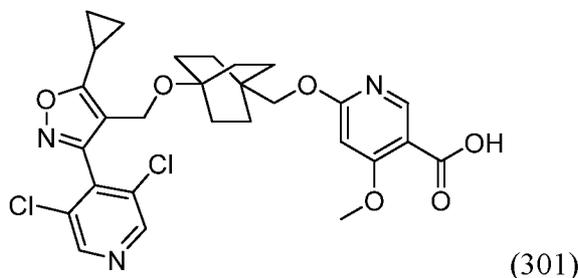
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 335В, используя промежуточное соединение 300А в качестве исходного вещества (115 мг, 0,527 ммоль, выход 90%): ¹H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.05 (d, J=2.2 Гц, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.87 (d, J=1.9 Гц, 1H), 4.50 (q, J=7.9 Гц, 2H). MS (ESI) 218.9 (M+H).

Стадия С. Пример 300

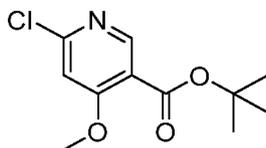
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с объединенными способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 276В и соединения по примеру 278 (стадия С), путем реакции промежуточного соединения 276А и промежуточного соединения 300В: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 2H), 7.93 (d, $J=1.5$ Гц, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.80 (q, $J=8.5$ Гц, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.70 (br s, 2H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.57-1.44 (m, 6H), 1.39-1.28 (m, 6H), 1.20-1.10 (m, 2H), 1.08-1.00 (m, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 57. MS (ESI) 642 (M+H).

Пример 301

6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-метоксиникотиновая кислота



Стадия А. Промежуточное соединение 301А. Получение *трет*-бутил-6-хлор-4-метоксиникотината



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 321А, используя 6-хлор-4-метоксиникотиновую кислоту в качестве исходного вещества: (160 мг, выход 36 %). ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.68 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.58 (s, 9H). MS (ESI) 243.9 (M+H).

Стадия В. Пример 301

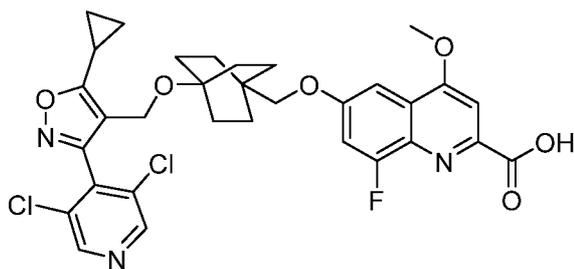
Стадия 1: К раствору промежуточного соединения 276А (80 мг, 0,19 ммоль) в безводном THF (1 мл) добавляли KOtBu (32 мг, 0,28 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин добавляли промежуточное соединение 301А (55 мг, 0,23 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин реакцию гасили насыщ. NH_4Cl (водн.), разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали

колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем, А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 60% В; скорость потока = 12 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением промежуточного соединения, *трет*-бутилового эфира (30 мг, 0,048 ммоль, выход 25%) в виде прозрачной жидкости.

Стадия 2: Продукт, полученный на стадии 1 (30 мг, 0,048 ммоль), растворяли в 1,4-диоксане (1 мл) и 1М HCl (водн.) (0,48 мл, 0,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C. Через 30 мин реакционную смесь охлаждали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 30 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 26-66% В в течение 20 мин, затем удерживание в течение 2 минут при 100% В; скорость потока: 45 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения: (2,7 мг, выход 10%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.83 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.35-2.28 (m, 1H), 1.57-1.44 (m, 6H), 1.39-1.28 (m, 6H), 1.20-1.10 (m, 2H), 1.08-1.00 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 42. MS (ESI) 574 (M+H).

Пример 303

6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-8-фтор-4-метоксихинолин-2-карбоновая кислота

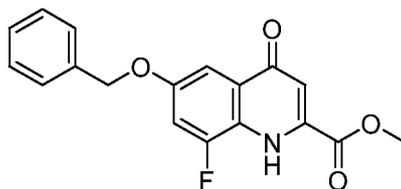


Стадия А. Промежуточное соединение 303А. Получение диметил 2-((4-(бензилокси)-2-фторфенил)амино)малеата



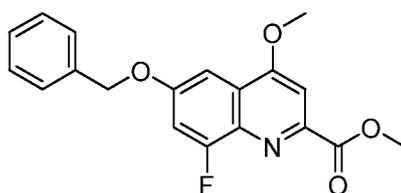
К раствору 4-(бензилокси)-2-фторанилина (1,5 г, 6,9 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли диметил бут-2-унедиоат (1,3 г, 9,0 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин реакцию концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (120 г картридж с силикагелем, А = НПр, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 50% В; скорость потока = 80 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 4,0 ммоль, выход 58%) в виде желтой жидкости. ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 9.44 (s, 1H), 7.45-7.31 (m, 5H), 6.90 (t, $J=8.9$ Гц, 1H), 6.74 (dd, $J=12.2, 2.6$ Гц, 1H), 6.69 (dd, $J=8.8, 1.7$ Гц, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (s, 3H). MS (ESI) 360.0 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 303В. Получение метил 6-(бензилокси)-8-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-карбоксилата



Реакционную смесь промежуточного соединения 303А (1,4 г, 4,0 ммоль) и дифенилового эфира (9 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником. Через 30 мин реакцию концентрировали, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли гексаном (120 мл), после чего происходило образование смолистого твердого вещества. Маточный раствор декантировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (120 г картридж с силикагелем, А = НПр, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 80 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,85 г, 2,6 ммоль, выход 65%) в виде твердого вещества бежевого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 9.20-9.04 (m, 1H), 7.62 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.42 (t, $J=7.3$ Гц, 2H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.18 (dd, $J=11.7, 2.6$ Гц, 1H), 6.96 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.06 (s, 3H). MS (ESI) 328.1 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 303С. Получение метил 6-(бензилокси)-8-фтор-4-метоксихинолин-2-карбоксилат



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 303В (90 мг, 0,28 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли йодметан (0,051 мл, 0,83 ммоль) и K_2CO_3 (110 мг, 0,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C. Через 1 ч реакционную смесь охлаждали, концентрировали и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали насыщ. $NaHCO_3$ (водн.), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем, А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 12 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (86 мг, 0,25 ммоль, выход 92%) в виде светло-желтого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 7.64-7.61 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 1H), 5.23-5.18 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.06 (s, 3H). MS (ESI) 342.0 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 303D. Получение метил 8-фтор-6-гидрокси-4-метоксихинолин-2-карбоксилата



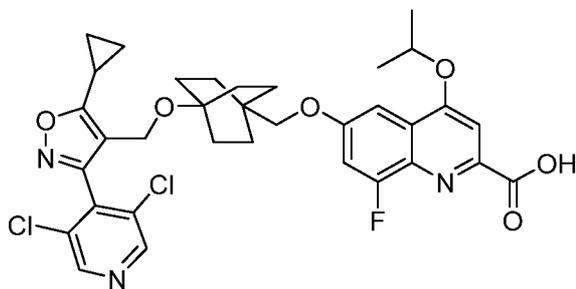
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 324С, используя промежуточное соединение 303С в качестве исходного вещества: 1H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 7.57-7.51 (m, 1H), 7.23 (br s, 1H), 7.09 (br d, $J=11.8$ Гц, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.01 (s, 3H). MS (ESI) 252.0 (M+H).

Стадия E. Пример 303

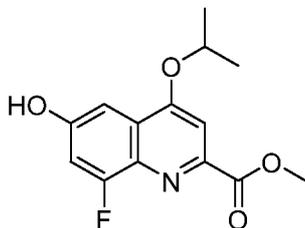
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 276 (стадии В и С), путем реакции промежуточного соединения 276А и промежуточного соединения 303D: 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.78(s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.31 (br d, $J=11.9$ Гц, 1H), 7.20 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 2.36-2.22 (m, 1H), 1.61-1.52 (m, 6H), 1.42-1.32 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 24. MS (ESI) 642 (M+H).

Пример 304

6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-
бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-8-фтор-4-изопропоксихинолин-2-карбоновая
кислота



Стадия А. Промежуточное соединение 304А. Получение метил 8-фтор-6-
гидрокси-4-изопропоксихинолин-2-карбоксилата



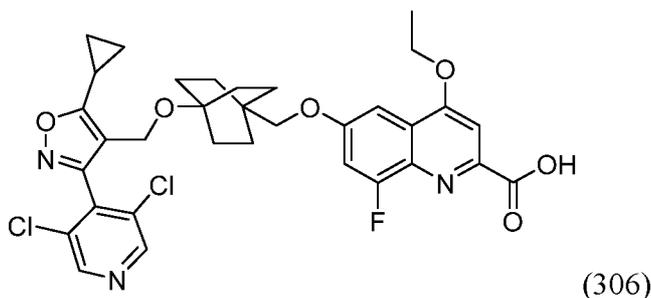
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 303D (стадии С и D), используя промежуточное соединение 303В и 2-йодпропан в качестве исходного вещества: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11.58-10.15 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.30-6.93 (m, 2H), 5.58-4.83 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.42 (d, $J=6.1$ Гц, 6H). MS (ESI) 280.0 (M+H).

Стадия В. Пример 304

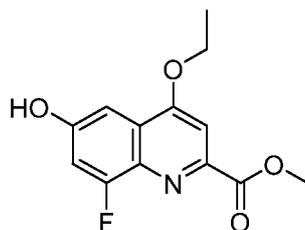
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 276 (стадии В и С), путем реакции промежуточного соединения 276А и промежуточного соединения 304А: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.42-7.30 (m, 1H), 7.16 (br s, 1H), 5.00 (dt, $J=11.8, 5.8$ Гц, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.35-2.22 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 6H), 1.41 (d, $J=6.1$ Гц, 6H), 1.37-1.28 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 11. MS (ESI) 670 (M+H).

Пример 306

6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-
бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-этокси-8-фторхинолин-2-карбоновая кислота



Стадия А. Промежуточное соединение 306А. Получение метил 8-фтор-6-гидрокси-4-этоксихинолин-2-карбоксилата



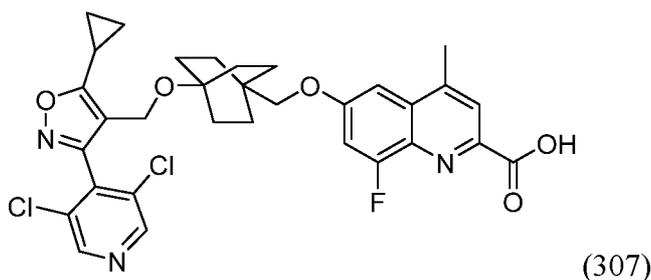
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 303D (стадии С и D), используя промежуточное соединение 303В и йодэтан в качестве исходного вещества: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10.75 (brs, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.33-7.11 (m, 2H), 4.36 (q, $J=6.8$ Гц, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.48 (t, $J=6.9$ Гц, 3H). MS (ESI) 266.0 (M+H).

Стадия В. Пример 306

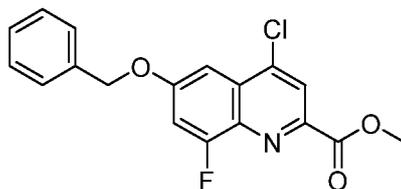
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 276 (стадии В и С), путем реакции промежуточного соединения 276А и промежуточного соединения 306А: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.78 (s, 2H), 7.52 (d, $J=4.2$ Гц, 1H), 7.33 (br s, 1H), 7.20 (br s, 1H), 4.38 (q, $J=6.5$ Гц, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.70 (br s, 2H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 6H), 1.48 (br t, $J=6.5$ Гц, 3H), 1.43-1.33 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 11. MS (ESI) 656 (M+H).

Пример 307

6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-8-фтор-4-метилхинолин-2-карбоновая кислота



Стадия А. Промежуточное соединение 307А. Получение метил 6-(бензилокси)-4-хлор-8-фторхинолин-2-карбоксилата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 303В (320 мг, 0,96 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли оксалилхлорид (0,33 мл, 3,9 ммоль) и DMF (1 капля). Реакционную смесь перемешивали при 55°C. Через 1 ч смесь охлаждали, концентрировали и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали насыщ. NaHCO₃ (водн.), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем, А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 70% В; скорость потока = 12 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (290 мг, 0,84 ммоль, выход 87%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS (ESI) 346.0 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 307В. Получение метил 8-фтор-6-гидрокси-4 метилхинолин-2-карбоксилата



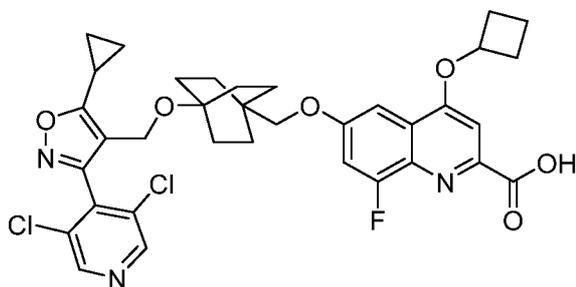
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 324С (стадии В и С), используя промежуточное соединение 307А и метилбороновую кислоту в качестве исходного вещества: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10.81 (brs, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.24 (dd, J=12.1, 2.4 Гц, 1H), 7.11 (d, J=1.8 Гц, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.63 (s, 3H). MS (ESI) 236.0 (M+H).

Стадия С. Пример 307

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 276 (стадии В и С), путем реакции промежуточного соединения 276А и промежуточного соединения 307В: ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.77 (s, 2H), 7.93 (br s, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.14 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.75 (br s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.30-2.22 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 6H), 1.43-1.33 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 20. MS (ESI) 626 (M+H).

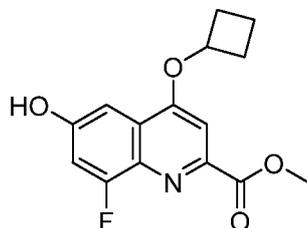
Пример 308

4-циклобутокси-6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-8-фторхинолин-2-карбоновая кислота



(308)

Стадия А. Промежуточное соединение 308А. Получение метил 4-циклобутокси-8-фтор-6-гидроксихинолин-2-карбоксилата



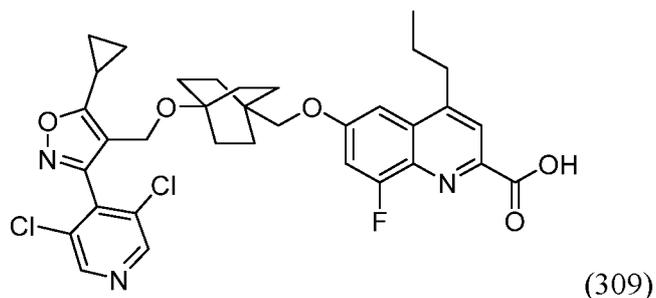
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 303D (стадии С и D), используя промежуточное соединение 303В и бромциклобутан в качестве исходного вещества: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.32 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 5.12-5.03 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.62-2.52 (m, 2H), 2.27-2.13 (m, 2H), 1.96-1.67 (m, 2H). MS (ESI) 292.1 (M+H).

Стадия В. Пример 308

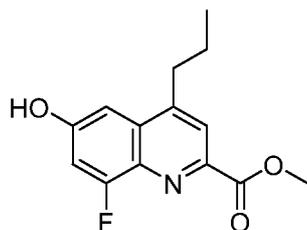
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 276 (стадии В и С), путем реакции промежуточного соединения 276А и промежуточного соединения 308А: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (br d, $J=11.3$ Гц, 1H), 7.20 (br s, 1H), 5.05 (br t, $J=6.8$ Гц, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.32-2.17 (m, 3H), 1.88 (q, $J=9.9$ Гц, 1H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.60-1.52 (m, 6H), 1.42-1.34 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 12. MS (ESI) 682 (M+H).

Пример 309

6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-8-фтор-4-пропилхинолин-2-карбоновая кислота



Стадия А. Промежуточное соединение 309А. Получение метил 8-фтор-6-гидрокси-4-пропилхинолин-2-карбоксилата



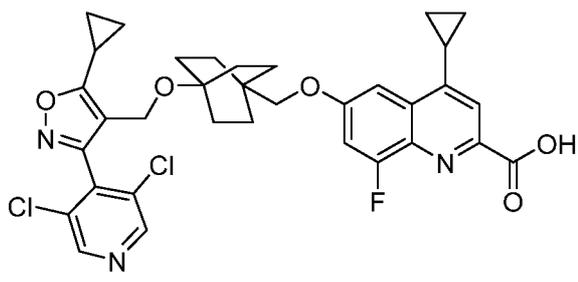
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 324С (стадии В и С), используя промежуточное соединение 307А и пропилбороновую кислоту в качестве исходного вещества: ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM- d) δ 8.15-7.95 (m, 1H), 7.22-7.09 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.07-2.95 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.06 (t, $J=7.3$ Гц, 3H). MS (ESI) 264.0 (M+H).

Стадия В. Пример 309

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 276 (стадии В и С), путем реакции промежуточного соединения 276А и промежуточного соединения 309А: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.77 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.31 (br d, $J=10.9$ Гц, 1H), 7.18 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.03 (br t, $J=7.3$ Гц, 2H), 2.31-2.18 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 6H), 1.44-1.33 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H), 0.95 (t, $J=7.3$ Гц, 3H). FXR EC₅₀ (нМ) = 13. MS (ESI) 654 (M+H).

Пример 311

4-циклопропил-6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-8-фторхинолин-2-карбоновая кислота



Стадия А. Промежуточное соединение 311А. Получение метил 4-циклопропил-8-фтор-6-гидроксихинолин-2-карбоксилата



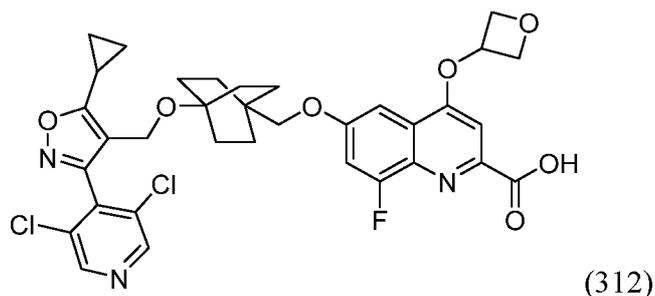
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 324С (стадии В и С), используя промежуточное соединение 307А и циклопропилбороновую кислоту в качестве исходного вещества: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.44 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 7.25 (ddd, $J=12.0, 6.3, 2.4$ Гц, 2H), 7.17 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 3.92 (d, $J=4.8$ Гц, 6H), 3.07-2.91 (m, 2H), 1.71 (d, $J=7.7$ Гц, 2H), 1.16 (dd, $J=8.4, 2.0$ Гц, 2H), 0.98 (t, $J=7.4$ Гц, 2H), 0.86 (dd, $J=5.3, 1.8$ Гц, 2H). MS (ESI) 262.1 (M+H).

Стадия В. Пример 311

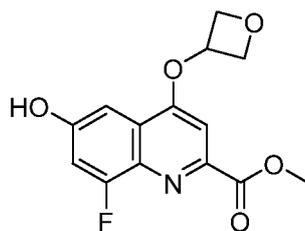
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 276 (стадии В и С), путем реакции промежуточного соединения 276А и промежуточного соединения 311А: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (br d, $J=11.6$ Гц, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 1H), 1.63-1.50 (m, 6H), 1.44-1.31 (m, 6H), 1.22-1.11 (m, 4H), 1.10-1.03 (m, 2H), 0.89-0.81 (m, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 9. MS (ESI) 653 (M+H).

Пример 312

6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-8-фтор-4-(оксетан-3-илокси)хинолин-2-карбоновая кислота



Стадия А. Промежуточное соединение 312А. Получение метил 8-фтор-6-гидрокси-4-(оксетан-3-илокси)хинолин-2-карбоксилата



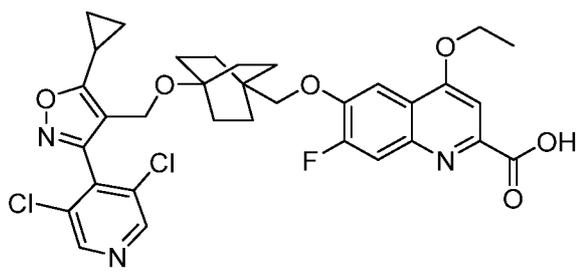
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 303D (стадии С и D), используя промежуточное соединение 303В и 3-йодоксетан в качестве исходного вещества: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11.25-10.33 (m, 1H), 7.31 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 7.26 (dd, $J=12.1$, 2.5 Гц, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.68 (t, $J=5.1$ Гц, 1H), 5.06 (t, $J=6.7$ Гц, 2H), 4.68 (dd, $J=7.7$, 4.7 Гц, 2H), 3.92 (s, 3H). MS (ESI) 294.1 (M+H).

Стадия В. Пример 312

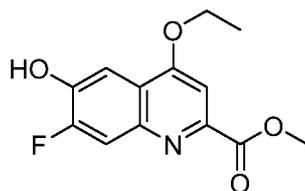
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 276 (стадии В и С), путем реакции промежуточного соединения 276А и промежуточного соединения 312А: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 7.37 (br d, $J=11.9$ Гц, 1H), 7.30 (br s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.68-5.60 (m, 1H), 5.04 (br t, $J=6.6$ Гц, 2H), 4.82-4.68 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 1H), 1.63-1.50 (m, 6H), 1.44-1.31 (m, 6H), 1.22-1.11 (m, 4H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 47. MS (ESI) 685 (M+H).

Пример 313

6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-этокси-7-фторхинолин-2-карбоновая кислота



Стадия А. Промежуточное соединение 313А. Получение метил 4-этокси-7-фтор-6-гидрокси-хинолин-2-карбоксилат



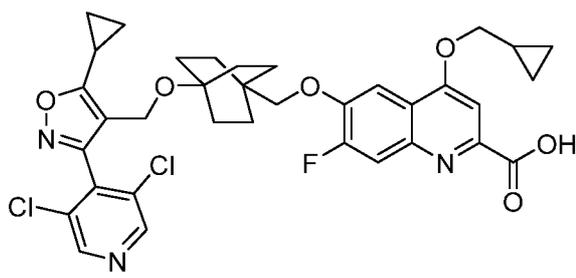
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 303D (стадии С и D), используя 4-амино-2-фторфенол и йодэтан в качестве исходного вещества: ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 7.98-7.88 (m, 1H), 7.75 (d, $J=9.6$ Гц, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.54 (q, $J=7.0$ Гц, 2H), 4.35 (q, $J=7.0$ Гц, 2H), 1.64-1.55 (m, 3H), 1.48 (t, $J=7.0$ Гц, 3H). MS (ESI) 280.1 (M+H).

Стадия В. Пример 313

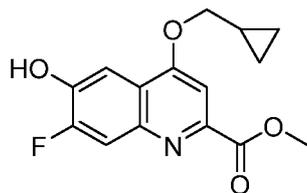
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 276 (стадии В и С), путем реакции промежуточного соединения 276А и промежуточного соединения 313А: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.80 (s, 2H), 7.80 (br d, $J=12.2$ Гц, 1H), 7.52-7.37 (m, 2H), 4.34 (q, $J=6.7$ Гц, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.60-1.51 (m, 6H), 1.46 (br t, $J=6.9$ Гц, 3H), 1.39-1.31 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 48. MS (ESI) 657 (M+H).

Пример 314

6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-(циклопропилметокси)-7-фторхинолин-2-карбоновая кислота



Стадия А. Промежуточное соединение 314А. Получение метил 4-(циклопропилметокси)-7-фтор-6-гидрокси-хинолин-2-карбоксилата



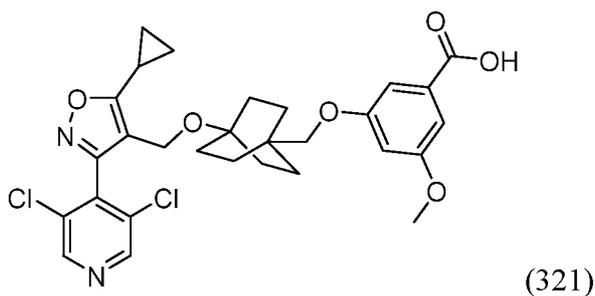
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 303D (стадии С и D), используя 4-амино-2-фторфенол и (бромметил)циклопропан в качестве исходного вещества: ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 7.98-7.87 (m, 1H), 7.80 (d, $J=9.4$ Гц, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.53 (q, $J=7.0$ Гц, 2H), 4.12 (d, $J=6.9$ Гц, 2H), 1.47 (t, $J=7.0$ Гц, 3H), 1.44-1.35 (m, 1H), 0.78-0.68 (m, 2H), 0.52-0.42 (m, 2H). MS (ESI) 306.1 (M+H).

Стадия В. Пример 314

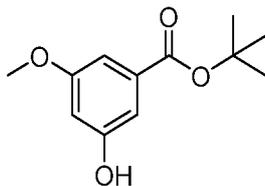
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 276 (стадии В и С), путем реакции промежуточного соединения 276А и промежуточного соединения 314А: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.85 (d, $J=11.9$ Гц, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.19 (br d, $J=7.0$ Гц, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.62-1.52 (m, 6H), 1.41-1.32 (m, 7H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H), 0.67-0.60 (m, 2H), 0.46-0.40 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 67. MS (ESI) 683 (M+H).

Пример 321

3-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-5-метоксибензойная кислота



Стадия А. Промежуточное соединение 321А. Получение *трет*-бутил 3-гидрокси-5-метоксибензоата



К раствору 3-гидрокси-5-метоксибензойной кислоты (80 мг, 0,48 ммоль) в THF (3 мл) и *трет*-бутанола (0,30 мл, 3,1 ммоль) по каплям добавляли *трет*-бутил (*E*)-*N,N'*-диизопропилкарбамидат (190 мг, 0,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 80% В; скорость потока = 12 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 0,18 ммоль, выход 38%) в виде прозрачной жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-*d*) δ 7.20 (dd, $J=2.3$, 1.4 Гц, 1H), 7.10 (dd, $J=2.4$, 1.3 Гц, 1H), 6.62 (t, $J=2.3$ Гц, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.58 (s, 9H). MS (ESI) 225.0 (M+H).

Стадия В. Пример 321

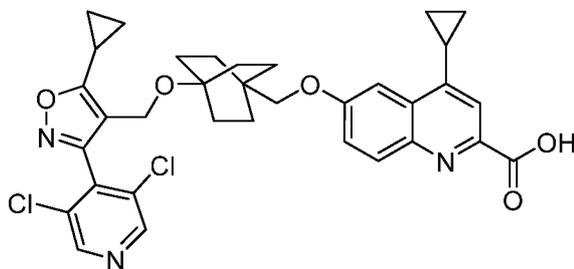
Стадия 1: Промежуточное соединение 276А (18 мг, 0,043 ммоль), промежуточное соединение 321А (11 мг, 0,047 ммоль), Ph₃P (17 мг, 0,064 ммоль) и диизопропил (*E*)-диазен-1,2-дикарбоксилат (0,013 мл, 0,064 ммоль) растворяли в THF (0,5 мл). Смесь перемешивали при 100°C в герметично закрытом сосуде. Через 1 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли DCM и очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 12 мл/мин) с получением *трет*-бутилового эфира (15 мг, 0,024 ммоль, выход 56%) в виде прозрачной жидкости.

Стадия 2: *трет*-Бутиловый эфир, полученный выше на стадии 1 (15 мг, 0,024 ммоль), растворяли в 1,4-диоксане (1 мл) и 1М HCl (водн.) (0,24 мл, 0,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C. Через 1 ч реакционную смесь охлаждали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 30 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с

10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 26-66% В в течение 20 мин, затем удерживание в течение 2 минут при 100% В; скорость потока: 45 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (2,5 мг, выход 20%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 7.00 (br d, $J=17.1$ Гц, 2H), 6.56 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.53 (br d, $J=11.3$ Гц, 3H), 2.41-2.20 (m, 1H), 1.60-1.44 (m, 6H), 1.40-1.28 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.11-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 7. MS (ESI) 573.2 (M+H).

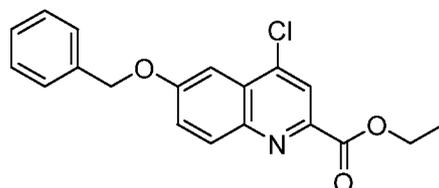
Пример 324

4-циклопропил-6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)хинолин-2-карбоновая кислота



(324)

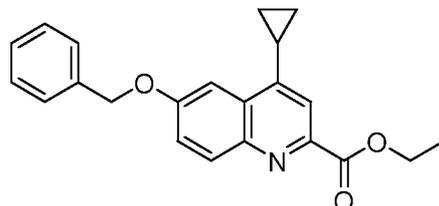
Стадия А. Промежуточное соединение 324А. Получение этил 6-(бензилокси)-4-хлорхинолин-2-карбоксилата



К перемешиваемому раствору этил 6-(бензилокси) -4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-карбоксилата (100 мг, 0,31 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли оксалилхлорид (0,62 мл, 1,2 ммоль) и DMF (1 капля). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали насыщ. NaHCO_3 (водн.), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 70% В; скорость потока = 12 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (93 мг, 0,27 ммоль, выход 88%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.29-8.20 (m, 2H), 7.61-7.49 (m, 4H),

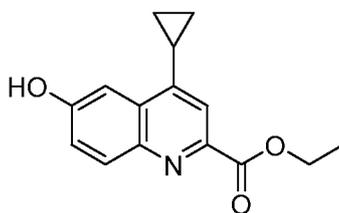
7.48-7.41 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.56 (q, $J=7.2$ Гц, 2H), 1.50 (t, $J=7.2$ Гц, 3H). MS (ESI) 342.0 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 324В. Получение этил 6-(бензилокси)-4-циклопропилхинолин-2-карбоксилата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 324А (45 мг, 0,13 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли циклопропилбороновую кислоту (28 мг, 0,33 ммоль) и K_2CO_3 (64 мг, 0,46 ммоль). Смесь дегазировали N_2 в течение 5 мин, добавляли аддукт $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (9,6 мг, 0,013 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при $100^\circ C$. Через 3 ч реакционную смесь охлаждали, концентрировали и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 50% В; скорость потока = 24 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 0,058 ммоль, выход 44%) в виде прозрачной жидкости. 1H ЯМР (500 МГц, $CHLOROFORM-d$) δ 8.25 (d, $J=9.4$ Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.68 (d, $J=2.8$ Гц, 1H), 7.57-7.50 (m, 3H), 7.45 (t, $J=7.4$ Гц, 2H), 7.42-7.35 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.56 (q, $J=7.2$ Гц, 2H), 2.39-2.27 (m, 1H), 1.50 (t, $J=7.2$ Гц, 3H), 1.25-1.14 (m, 2H), 0.96-0.86 (m, 2H). MS (ESI) 348.0 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 324С. Получение этил 4-циклопропил-6-гидроксихинолин-2-карбоксилата



Перемешиваемый раствор промежуточного соединения 324В (63 мг, 0,18 ммоль) в EtOAc (3 мл) дегазировали N_2 . К этой смеси добавляли палладий на угле (29 мг, 0,0027 ммоль) (загрузка 10 масс.%, матрица активированного угля). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (1 атм, баллон) в течение 4 ч. Наблюдалась смесь

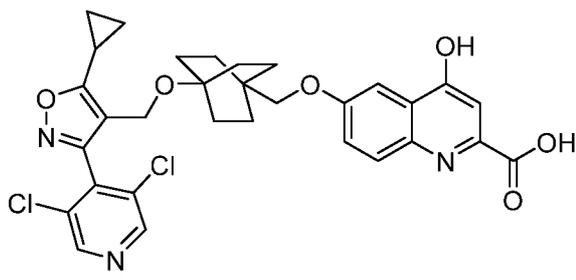
циклопропильного и *n*-пропильного продуктов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 12 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 0,097 ммоль, выход 54%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM- d) δ 8.88-8.42 (m, 1H), 8.11 (d, $J=9.1$ Гц, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 7.38 (dd, $J=9.2, 2.6$ Гц, 1H), 4.50 (q, $J=7.0$ Гц, 2H), 2.46-2.21 (m, 1H), 1.41 (t, $J=7.2$ Гц, 3H), 1.20-1.09 (m, 2H), 0.97-0.82 (m, 2H). MS (ESI) 258.2 (M+H).

Стадия D. Пример 324

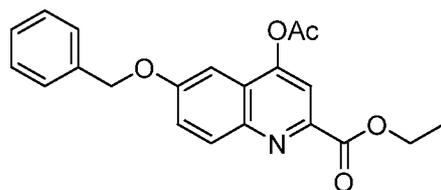
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 276 (стадии В and С), путем реакции промежуточного соединения 276А и промежуточного соединения 324С: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.79 (s, 2H), 8.05 (br d, $J=7.4$ Гц, 1H), 7.62 (br d, $J=10.3$ Гц, 2H), 7.47 (br d, $J=8.7$ Гц, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.36-2.20 (m, 1H), 1.59 (br d, $J=7.7$ Гц, 6H), 1.39 (br s, 6H), 1.29-1.12 (m, 5H), 1.08 (br s, 2H), 0.85 (br d, $J=3.6$ Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 22. MS (ESI) 634.2 (M+H).

Пример 327

6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-гидроксихинолин-2-карбоновая кислота

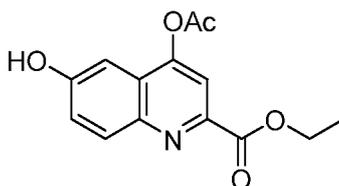


Стадия А. Промежуточное соединение 327А. Получение этил 4-ацетокси-6-(бензилокси)хинолин-2-карбоксилата



К перемешиваемому раствору этил 6-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-карбоксилата (80 мг, 0,25 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли основание Хунига (0,086 мл, 0,50 ммоль) и ацетилхлорид (0,021 мл, 0,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали насыщ. NaHCO₃ (водн.), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 70% В; скорость потока = 12 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяют, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 0,27 ммоль, выход 100%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.24 (d, *J*=9.2 Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.59-7.34 (m, 6H), 7.22 (d, *J*=2.9 Гц, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.54 (q, *J*=7.1 Гц, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.47 (t, *J*=7.0 Гц, 3H). MS (ESI) 366.1 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 327В. Получение этил 4-ацетокси-6-гидроксихинолин-2-карбоксилата



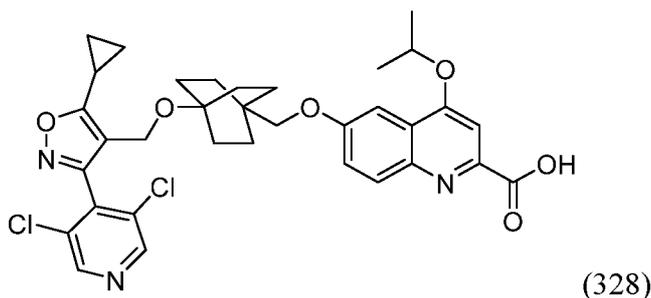
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 324С, используя промежуточное соединение 327А в качестве исходного вещества: (54 мг, 0,196 ммоль, выход 90%). ¹H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 9.69 (br d, *J*=2.4 Гц, 1H), 8.04 (d, *J*=9.2 Гц, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.42 (dd, *J*=9.2, 2.6 Гц, 1H), 7.28 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 4.46 (q, *J*=7.1 Гц, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.35 (t, *J*=7.2 Гц, 3H). MS (ESI) 276.1 (M+H).

Стадия С. Пример 327

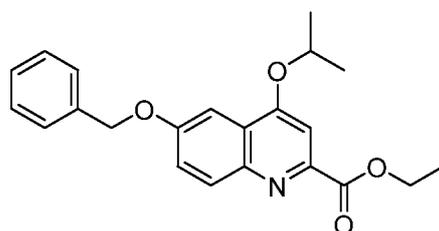
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 276 (стадии В и С), путем реакции промежуточного соединения 276А и промежуточного соединения 327В: ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.82 (s, 2H), 7.96 (br d, *J*=9.0 Гц, 1H), 7.49-7.33 (m, 3H), 4.26 (s, 2H), 3.24 (br s, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.77-1.58 (m, 6H), 1.53-1.39 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.10 (br d, *J*=2.4 Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 170. MS (ESI) 610.3 (M+H).

Пример 328

6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-изопропоксихинолин-2-карбоновая кислота

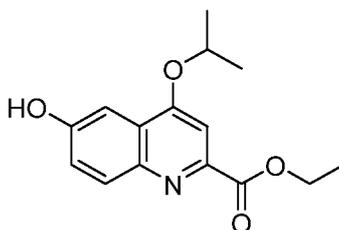


Стадия А. Промежуточное соединение 328А. Получение этил 6-(бензилокси)-4-изопропоксихинолин-2-карбоксилата



К перемешиваемому раствору этил 6-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-2-карбоксилата (80 мг, 0,25 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли 2-йодпропан (126 мг, 0,74 ммоль) и K_2CO_3 (103 мг, 0,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 60°C. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали насыщ. $NaHCO_3$ (водн.), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 70% В; скорость потока = 12 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (56 мг, 0,15 ммоль, выход 62%) в виде светло-желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CHLOROFORM-d$) δ 8.13 (d, $J=9.2$ Гц, 1H), 7.56 (d, $J=2.9$ Гц, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.47-7.39 (m, 3H), 7.38-7.32 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.94 (spt, $J=6.1$ Гц, 1H), 4.54 (q, $J=7.0$ Гц, 2H), 1.56-1.45 (m, 9H). MS (ESI) 366.2 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 328В. Получение этил 6-гидрокси-4-изопропоксихинолин-2-карбоксилата



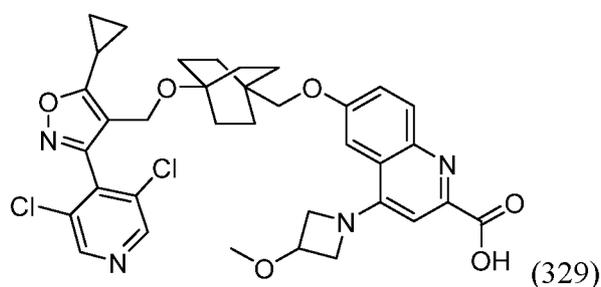
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 324С, используя промежуточное соединение 328А в качестве исходного вещества: ^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.68-8.19 (m, 1H), 7.99 (d, $J=9.2$ Гц, 1H), 7.54 (d, $J=2.9$ Гц, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.31 (dd, $J=9.2, 2.9$ Гц, 1H), 4.91 (spt, $J=6.0$ Гц, 1H), 4.47 (q, $J=7.2$ Гц, 2H), 1.46 (d, $J=6.2$ Гц, 6H), 1.38 (t, $J=7.2$ Гц, 3H). MS (ESI) 276.2 (M+H).

Стадия С. Пример 328

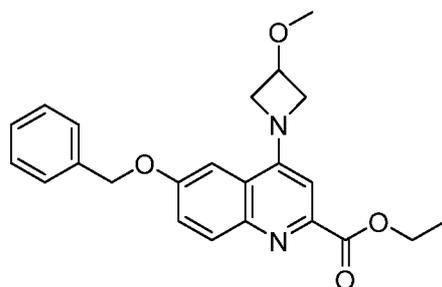
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 276 (стадии В и С), путем реакции промежуточного соединения 276А и промежуточного соединения 328В: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.00 (d, $J=9.3$ Гц, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (dd, $J=9.2, 2.7$ Гц, 1H), 7.38 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 5.14-4.98 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.37-2.22 (m, 1H), 1.69-1.54 (m, 6H), 1.45 (d, $J=6.0$ Гц, 6H), 1.44-1.36 (m, 6H), 1.22-1.13 (m, 2H), 1.13-1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 15. MS (ESI) 652.3 (M+H).

Пример 329

6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)хинолин-2-карбоновая кислота



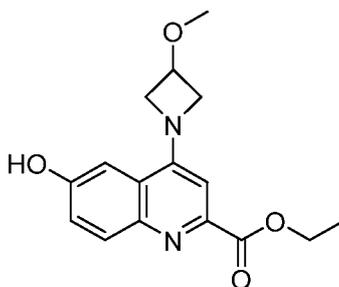
Стадия А. Промежуточное соединение 329А. Получение этил 6-(бензилокси)-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)хинолин-2-карбоксилата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 324А (40 мг, 0,12 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли 3-метоксиазетидин (100 мг, 1,2 ммоль) и основание Хунига (0,31 мл, 1,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 30

ч. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали насыщ. NaHCO₃ (водн.), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 12 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (27 мг, 0,069 ммоль, выход 59%) в виде прозрачной жидкости. ¹H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.13 (d, *J*=9.1 Гц, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 3H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.21 (d, *J*=2.5 Гц, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.53 (q, *J*=7.2 Гц, 2H), 4.48-4.42 (m, 2H), 4.41-4.31 (m, 1H), 4.14 (dd, *J*=8.8, 3.9 Гц, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.49 (t, *J*=7.2 Гц, 3H). MS (ESI) 393.1 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 329В. Получение этил 6-гидрокси-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)хинолин-2-карбоксилата



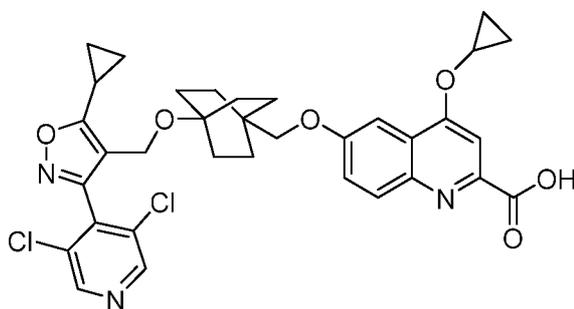
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 324С, используя промежуточное соединение 329А в качестве исходного вещества (16 мг, 0,053 ммоль, выход 77 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 7.87 (d, *J*=9.0 Гц, 1H), 7.29 (d, *J*=2.6 Гц, 1H), 7.23 (dd, *J*=9.2, 2.6 Гц, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.44 (dd, *J*=8.8, 6.6 Гц, 2H), 4.38 (q, *J*=7.1 Гц, 2H), 4.31-4.22 (m, 1H), 4.18-4.05 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 1.29 (t, *J*=7.2 Гц, 3H). MS (ESI) 303.1 (M+H).

Стадия С. Пример 329

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 276 (стадии В и С), путем реакции промежуточного соединения 276А и промежуточного соединения 329В: ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.82 (d, *J*=1.5 Гц, 2H), 8.16 (br d, *J*=9.3 Гц, 1H), 7.59 (br d, *J*=9.0 Гц, 1H), 7.32 (br s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.46 (br s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.83-3.50 (m, 7H), 3.41-3.28 (m, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 1.54 (br d, *J*=8.1 Гц, 6H), 1.35 (br s, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 1400. MS (ESI) 679.3 (M+H).

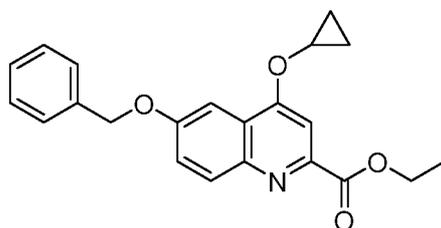
Пример 331

4-циклопропокси-6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)хинолин-2-карбоновая кислота



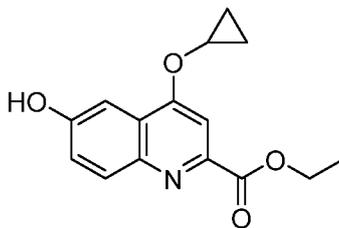
(331)

Стадия А. Промежуточное соединение 331А. Получение этил 6-(бензилокси)-4-циклопропоксихинолин-2-карбоксилата



Смесь Pd₂dba₃ (6,7 мг, 7,3 мкмоль), Cs₂CO₃ (48 мг, 0,15 ммоль) и 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (14 мг, 0,022 ммоль) в толуоле (1 мл) дегазировали N₂ в течение 5 мин. Добавляли промежуточное соединение 324А (25 мг, 0,073 ммоль) и циклопропанол (8,5 мг, 0,15 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонка PhenomenПр Luna AXIA C18, частицы 5 мкм, 30 x 100 мм; детекция при 220 нм; скорость потока = 40 мл/мин; непрерывный градиент от 0% В до 100% В в течение 12 мин + удерживание в течение 3 мин при 100% В, где А = 90:10:0,1 H₂O:MeOH:TFA и В = 90:10:0,1 MeOH:H₂O:TFA) с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 0,033 ммоль, выход 45%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.41 (br d, J=9.1 Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.65 (br dd, J=8.9, 2.1 Гц, 1H), 7.53 (d, J=2.5 Гц, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.45 (t, J=7.3 Гц, 2H), 7.43-7.38 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.59 (q, J=7.0 Гц, 2H), 4.22 (tt, J=5.9, 2.9 Гц, 1H), 1.51 (t, J=7.0 Гц, 3H), 1.18-1.00 (m, 4H). MS (ESI) 364.1 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 331В. Получение этил 4-циклопропокси-6-гидроксихинолин-2-карбоксилат



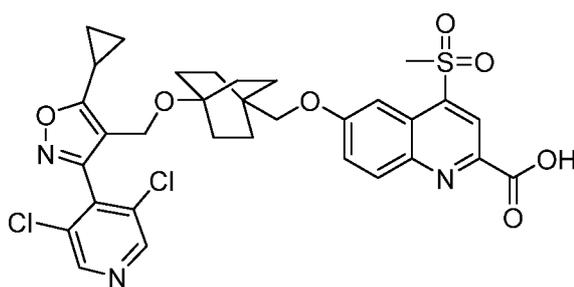
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 324С, используя промежуточное соединение 331А в качестве исходного вещества: ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.06 (d, $J=9.1$ Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.46 (d, $J=2.8$ Гц, 1H), 7.35 (dd, $J=9.1, 2.8$ Гц, 1H), 4.52 (q, $J=7.2$ Гц, 2H), 4.06 (tt, $J=5.9, 3.0$ Гц, 1H), 1.43 (t, $J=7.0$ Гц, 3H), 1.05-0.85 (m, 4H). MS (ESI) 274.1 (M+H).

Стадия С. Пример 331

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 276 (стадии В и С), путем реакции промежуточного соединения 276А и промежуточного соединения 331В: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.75 (s, 2H), 8.05 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.45 (br d, $J=7.2$ Гц, 1H), 7.28 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.83-3.72 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.25 (br s, 1H), 1.54 (br d, $J=7.7$ Гц, 6H), 1.36 (br d, $J=6.9$ Гц, 6H), 1.15 (br d, $J=5.7$ Гц, 2H), 1.05 (br s, 2H), 0.96 (br d, $J=5.6$ Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 23. MS (ESI) 650.2 (M+H).

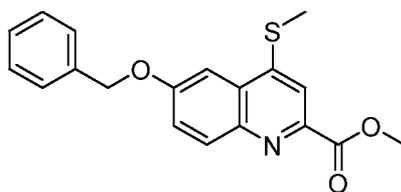
Пример 332

6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-(метилсульфонил)хинолин-2-карбоновая кислота



(332)

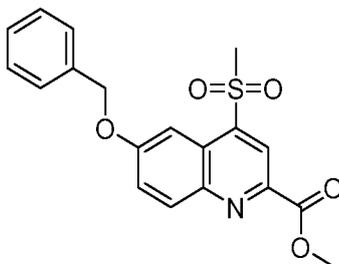
Стадия А. Промежуточное соединение 332А. Получение метил 6-(бензилокси)-4-(метилтио)хинолин-2-карбоксилата



Стадия 1: К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 324А (35 мг, 0,10 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли тиометоксид натрия (14 мг, 0,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество тиометоксида натрия (70 мг, 1,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 дней. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали 1М HCl (водн.), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением кислоты в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) 326,1 (M + H).

Стадия 2: К продукту, полученному выше на стадии 1, растворенному в DMF (1 мл), добавляли K₂CO₃ (38 мг, 0,28 ммоль) и йодистый метил (0,14 мл, 0,28 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь распределяли между рассолом и EtOAc. Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (44 мг, 0,13 ммоль, выход 100%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.19 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.55-7.48 (m, 3H), 7.47-7.42 (m, 3H), 7.41-7.35 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.71 (s, 3H). MS (ESI) 340.1 (M+H).

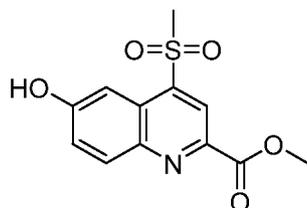
Стадия В. Промежуточное соединение 332В. Получение метил 6-(бензилокси)-4-(метилсульфонил)хинолин-2-карбоксилата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 332А (42 мг, 0,12 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли mCPBA (140 мг, 0,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали насыщ. NaHCO₃ (водн.), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; А = гексан, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 12 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 0,094 ммоль, выход

76%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.76 (s, 1H), 8.35 (d, $J=9.5$ Гц, 1H), 8.03 (d, $J=2.9$ Гц, 1H), 7.64 (dd, $J=9.4, 2.8$ Гц, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.97 (s, 3H). MS (ESI) 372.1 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 332С. Получение метил 6-гидрокси-4-(метилсульфонил)хинолин-2-карбоксилата



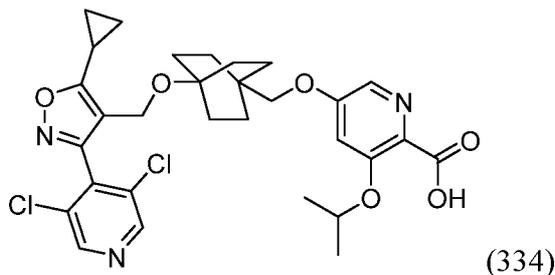
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 324С, используя промежуточное соединение 332А в качестве исходного вещества: (12 мг, 0.043 ммоль, выход 45 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.75 (s, 1H), 8.32 (d, $J=9.2$ Гц, 1H), 7.90 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 7.60-7.49 (m, 1H), 7.28 (d, $J=0.9$ Гц, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.24 (s, 3H). MS (ESI) 282.0 (M+H).

Стадия D. Пример 332

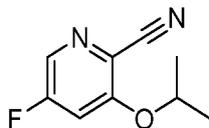
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 276 (стадии В и С), путем реакции промежуточного соединения 276А и промежуточного соединения 332С: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.83 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.23 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.60 (br d, $J=7.6$ Гц, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.39-2.22 (m, 1H), 1.58 (br d, $J=8.2$ Гц, 6H), 1.37 (br s, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, $J=2.7$ Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 830. MS (ESI) 672.1 (M+H).

Пример 334

5-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-3-изопропоксипиколиновая кислота

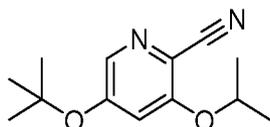


Стадия А. Промежуточное соединение 334А. Получение 5-фтор-3-изопропоксипиколинонитрила



К перемешиваемому раствору изопророксида натрия (82 мг, 1,0 ммоль) в 2-пропанол (2 мл) добавляли 3,5-дифторпиколинонитрил (140 мг, 1,0 ммоль) в 2-пропанол (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество изопророксида натрия (30 мг) и завершение реакции происходило через 20 мин. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали H₂O, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 20 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 40 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 0,33 ммоль, выход 33%) в виде прозрачной жидкости. ¹H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.15 (d, J=2.2 Гц, 1H), 7.09 (dd, J=9.6, 2.2 Гц, 1H), 4.65 (dt, J=12.1, 6.1 Гц, 1H), 1.47 (d, J=6.1 Гц, 6H). MS (ESI) 180.3 (M+H).

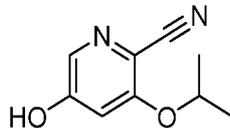
Стадия В. Промежуточное соединение 334В. Получение 5-(*трет*-бутоксид)-3-изопропоксипиколинонитрила



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 334А (62 мг, 0,34 ммоль) в THF (1 мл) при 0°C добавляли *трет*-бутоксид натрия (0,38 мл, 0,38 ммоль) (1М в THF). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали H₂O, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 12 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 0,30 ммоль, выход 87%) в виде прозрачной жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 7.98 (d,

$J=2.2$ Гц, 1H), 6.87 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 4.65-4.52 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.42 (d, $J=6.2$ Гц, 6H). MS (ESI) 235.2 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 334С. Получение 5-гидрокси-3-изопропоксипиколинонитрила



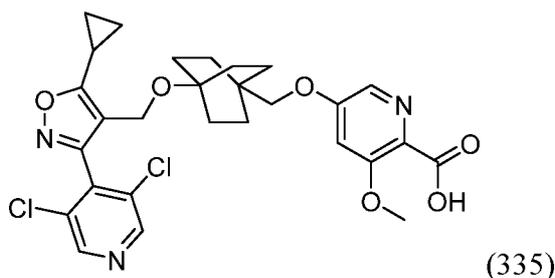
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 334В (70 мг, 0,30 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли TFA (0,23 мл, 3,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали H₂O, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 12 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 0,22 ммоль, выход 75%) в виде прозрачной жидкости. ¹H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 7.93 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 6.96 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 4.68 (spt, $J=6.1$ Гц, 1H), 1.44 (d, $J=6.1$ Гц, 6H). MS (ESI) 179.2 (M+H).

Стадия D. Пример 334

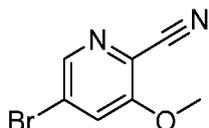
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с объединенными способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 276В и соединения по примеру 278 (стадия С), путем реакции промежуточного соединения 276А и промежуточного соединения 334С: ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.80 (s, 2H), 7.83 (br s, 1H), 7.07 (br s, 1H), 4.81-4.61 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.69 (br s, 2H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.53 (br d, $J=8.1$ Гц, 6H), 1.43-1.34 (m, 6H), 1.27 (br d, $J=6.0$ Гц, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.08 (br d, $J=2.9$ Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 21. MS (ESI) 602.2 (M+H).

Пример 335

5-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-3-метоксипиколиновая кислота

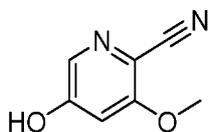


Стадия А. Промежуточное соединение 335А. Получение 5-бром-3-метоксипиколинонитрила



К перемешиваемому раствору 5-бром-3-нитропиколинонитрила (530 мг, 2,3 ммоль) в MeOH (5 мл) при 0°C добавляли метоксид натрия (0,58 мл, 2,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали H₂O, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 70% В; скорость потока = 24 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 1,4 ммоль, выход 61%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.38 (d, J=1.7 Гц, 1H), 7.55 (d, J=1.7 Гц, 1H), 4.01 (s, 3H). MS (ESI) 215.0 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 335В. Получение 5-гидрокси-3-метоксипиколинонитрила



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 335А (54 мг, 0,25 ммоль) в DMSO (0,5 мл) добавляли ацетогидроксамовую кислоту (57 мг, 0,76 ммоль) и K₂CO₃ (180 мг, 1,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали H₂O, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 70% В; скорость потока = 24 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли,

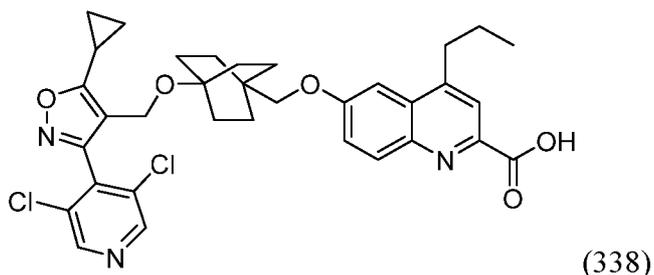
концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 0,27 ммоль, выход 100%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM- d) δ 7.85 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 6.79 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 3.92 (s, 3H). MS (ESI) 151.2 (M+H).

Стадия С. Пример 335

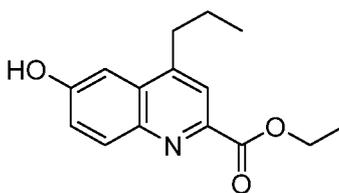
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с объединенными способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 276В и соединения по примеру 278 (стадия С), путем реакции промежуточного соединения 276А и промежуточного соединения 335В: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.79 (s, 2H), 7.75 (br s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 4.22 (br s, 2H), 3.78 (br s, 3H), 3.42 (br s, 2H), 2.28 (br s, 1H), 1.51 (br s, 6H), 1.37 (br s, 6H), 1.15 (br d, $J=8.0$ Гц, 2H), 1.07 (br s, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 170. MS (ESI) 574.2 (M+H).

Пример 338

6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-пропилхинолин-2-карбоновая кислота



Стадия А. Промежуточное соединение 338А. Получение этил 6-гидрокси-4-пропилхинолин-2-карбоксилата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 324В (85 мг, 0,25 ммоль) в этаноле (5 мл) и воде (1 мл) добавляли палладий на угле (26 мг, 0,024 ммоль) (загрузка 10 масс.%, матрица активированного угля) и формиат аммония (150 мг, 2,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали, фильтровали через целит и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 10% В до 100% В; скорость потока = 12 мл/мин).

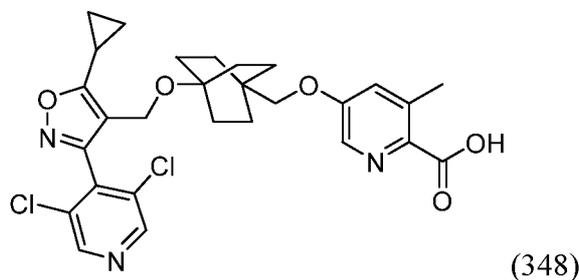
Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, 0,21 ммоль, выход 87%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.05 (d, $J=9.4$ Гц, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.44 (d, $J=2.8$ Гц, 1H), 7.39 (dd, $J=9.2, 2.6$ Гц, 1H), 4.46 (q, $J=7.2$ Гц, 2H), 3.03-2.88 (m, 2H), 1.74 (sxt, $J=7.5$ Гц, 2H), 1.36 (t, $J=7.2$ Гц, 3H), 0.97 (t, $J=7.3$ Гц, 3H). MS (ESI) 260.1 (M+H).

Стадия В. Пример 338

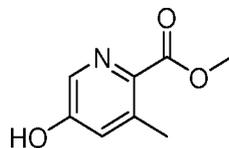
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 276 (стадии В и С), путем реакции промежуточного соединения 276А и промежуточного соединения 338А: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.83 (s, 2H), 8.04 (br d, $J=9.5$ Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.46 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.36 (br s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.76 (br s, 2H), 3.07 (br t, $J=7.2$ Гц, 2H), 2.32 (br s, 1H), 1.86-1.69 (m, 2H), 1.58 (br d, $J=6.1$ Гц, 6H), 1.38 (br s, 6H), 1.17 (br d, $J=7.6$ Гц, 2H), 1.09 (br s, 2H), 0.98 (br t, $J=7.2$ Гц, 3H). FXR EC₅₀ (нМ) = 17. MS (ESI) 636.3 (M+H).

Пример 348

5-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-3-метилпиколиновая кислота



Стадия А. Промежуточное соединение 348А. Получение метил 5-гидрокси-3-метилпиколината



К перемешиваемому раствору метил 5-бром-3-метилпиколината (70 мг, 0,30 ммоль) в DMSO (600 мкл) добавляли ацетогидроксамовую кислоту (69 мг, 0,91 ммоль) и K₂CO₃ (210 мг, 1,5 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией

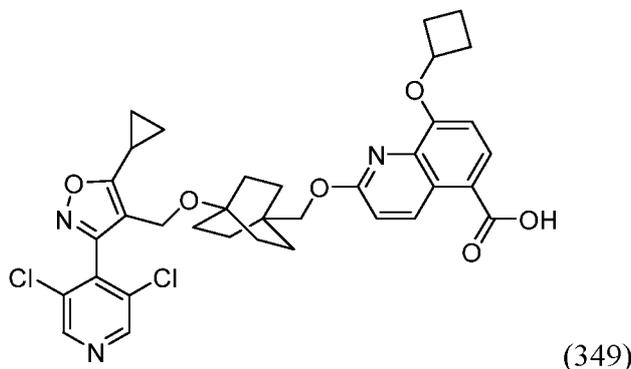
(12 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 70% В; скорость потока = 12 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (17 мг, 0,10 ммоль, выход 33%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, Acetone) δ 9.46 (br s, 1H), 8.10 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 7.15 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.50 (s, 3H). MS (ESI) 168.2 (M+H).

Стадия В. Пример 348

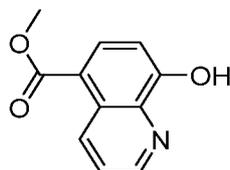
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 276 (стадии В и С), путем реакции промежуточного соединения 276А и промежуточного соединения 348А: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.79 (s, 2H), 8.09 (br s, 1H), 7.28 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.72 (br s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.49 (br d, $J=7.9$ Гц, 6H), 1.33 (br d, $J=7.0$ Гц, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.06 (br d, $J=2.7$ Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 59. MS (ESI) 558.1 (M+H).

Пример 349

8-циклобутокси-2-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)хинолин-5-карбоновая кислота



Стадия А. Промежуточное соединение 349А. Получение метил 8-гидроксихинолин-5-карбоксилата

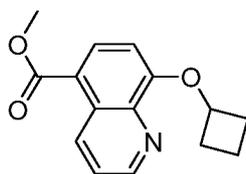


Стадия 1: К перемешиваемой суспензии 3-амино-4-гидроксибензойной кислоты (2,0 г, 13 ммоль) в 6М HCl (водн.) (10 мл) по каплям добавляли акриальдегид (1,1 г, 20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли конц. NH₄OH до pH ~9, и реакционную смесь фильтровали для удаления твердого вещества. Фильтрат

подкисляли ледяной AsOH до pH 4-5, и твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией. Твердое вещество суспендировали в смеси ацетон/вода 1:1 (30 мл) и продукт собирали вакуумной фильтрацией, чтобы получить желаемую кислоту (1,5 г) в виде светло-коричневого твердого вещества.

Стадия 2: Неочищенную кислоту растворяли в MeOH (15 мл) и 1 мл концентрированной H_2SO_4 . Смесь перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали и разбавляли EtOAc . Органический слой промывали 1M NaOH (водн.), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г картридж с силикагелем; A = HPr , B = EtOAc ; градиент 15 мин; от 0% B до 100% B; скорость потока = 40 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (290 мг, 1,4 ммоль, выход 11%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 9.53 (dd, $J=8.7$, 1.5 Гц, 1H), 8.84 (dd, $J=4.1$, 1.7 Гц, 1H), 8.39 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.62 (dd, $J=8.7$, 4.3 Гц, 1H), 7.19 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 4.00 (s, 3H). MS (ESI) 204.2 (M+H).

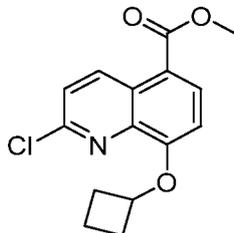
Стадия В. Промежуточное соединение 349В. Получение циклобутил 8-циклобутоксихинолин-5-карбоксилата



Промежуточное соединение 349А (84 мг, 0,41 ммоль), бромциклобутан (84 мг, 0,62 ммоль) и Cs_2CO_3 (400 мг, 1,2 ммоль) растворяли в сухом DMF (1 мл) и перемешивали при 95°C в герметично закрытом сосуде. Через 16 ч реакционную смесь охлаждали, концентрировали и разбавляли EtOAc . Органический слой промывали 1M HCl (водн.), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; A = HPr , B = EtOAc ; градиент 15 мин; от 0% B до 50% B; скорость потока = 12 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (103 мг, 0,40 ммоль, выход 97%) в виде прозрачной жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 9.45 (dd, $J=8.8$, 1.8 Гц, 1H), 8.97 (dd, $J=4.2$, 1.8 Гц, 1H), 8.27 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.54 (dd, $J=8.7$, 4.1

Гц, 1H), 6.88 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 4.93 (quin, $J=7.2$ Гц, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.53-2.41 (m, 2H), 2.01-1.86 (m, 1H), 1.83-1.68 (m, 1H). MS (ESI) 258.2 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 349. Получение метил 2-хлор-8-циклобутоксихинолин-5-карбоксилата



Стадия 1: К перемешиваемой суспензии промежуточного соединения 349В (103 мг, 0,40 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли mCPBA (150 мг, 0,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Смесь разбавляли DCM. Органический слой промывали раствором метабисульфита натрия (водн.), насыщ. NaHCO_3 (водн.), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали, получая неочищенный N-оксид (130 мг, 0,48 ммоль, выход 119%) в виде желтого твердого вещества (содержит некоторое количество mCPBA). MS (ESI) 274,2 (M + H).

Стадия 2: К раствору продукта, полученного выше на стадии 1 (130 мг, 0,48 ммоль), в DCM (5 мл) добавляли оксихлорид фосфора (0,053 мл, 0,57 ммоль) и DMF (0,018 мл, 0,24 ммоль) при 0°C . После перемешивания в течение 5 мин температуру реакционной смеси довели до комнатной температуры и перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали 1M NaOH (водн.), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; A = НПр, B = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% B до 100% B; скорость потока = 12 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 0,17 ммоль, выход 36%) в виде прозрачной жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 9.45 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 8.28 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 7.53 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 6.92 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 4.93 (quin, $J=7.2$ Гц, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.70-2.56 (m, 2H), 2.54-2.41 (m, 2H), 2.04-1.89 (m, 1H), 1.86-1.71 (m, 1H). MS (ESI) 292.1 (M+H).

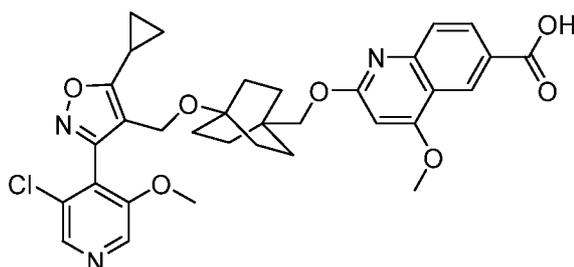
Стадия D. Пример 349

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 104, путем реакции промежуточного соединения 276А и промежуточного соединения 349С: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ

9.60 (br d, $J=9.3$ Гц, 1H), 8.80 (s, 2H), 7.74 (br d, $J=7.9$ Гц, 1H), 6.89 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 6.86 (d, $J=9.3$ Гц, 1H), 4.90-4.81 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.49-2.41 (m, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.20-2.08 (m, 2H), 1.90-1.77 (m, 1H), 1.67 (br d, $J=10.4$ Гц, 1H), 1.61-1.53 (m, 6H), 1.45-1.33 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, $J=2.8$ Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 130. MS (ESI) 664.1 (M+H).

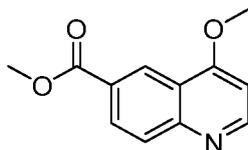
Пример 350

2-((4-((3-(3-хлор-5-метоксипиридин-4-ил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-метоксихинолин-6-карбоновая кислота



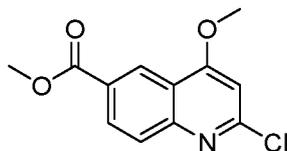
(350)

Стадия А. Промежуточное соединение 350А. Получение метил 4-метоксихинолин-6-карбоксилата



К перемешиваемой суспензии метил-4-бромхинолин-6-карбоксилата (130 мг, 0,47 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли метоксид натрия (0,22 мл, 0,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали и растворяли в MeOH (3 мл). К этому раствору добавляли концентрированную H₂SO₄ (0,5 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали 1M NaOH (водн.), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 12 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (74 мг, 0,34 ммоль, выход 73%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.97 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 8.84 (d, $J=5.2$ Гц, 1H), 8.29 (dd, $J=8.8, 1.9$ Гц, 1H), 8.07 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 6.80 (d, $J=5.2$ Гц, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.00 (s, 3H). MS (ESI) 218.2 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 350В. Получение метил 2-хлор-4-метоксихинолин-6-карбоксилата



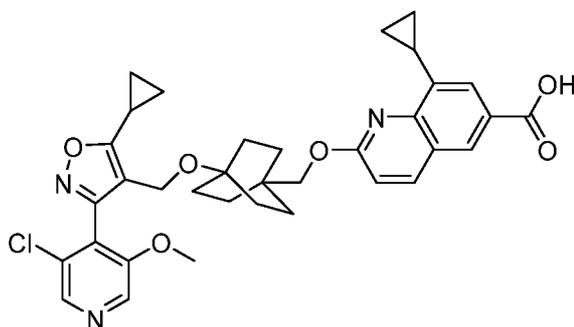
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 349С, заменяя при необходимости промежуточное соединение 350А: (47 мг, 0,19 ммоль, выход 24%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.89 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 8.31 (dd, $J=8.8, 2.0$ Гц, 1H), 7.98 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.01 (s, 3H). MS (ESI) 252.1 (M+H).

Стадия С. Пример 350

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 104, путем реакции промежуточного соединения 276А и промежуточного соединения 350В: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.12 (br d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.54 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.26 (ddd, $J=13.2, 8.4, 4.8$ Гц, 1H), 1.67-1.49 (m, 6H), 1.47-1.33 (m, 6H), 1.20-1.10 (m, 2H), 1.07 (br d, $J=3.3$ Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 890. MS (ESI) 620.4 (M+H).

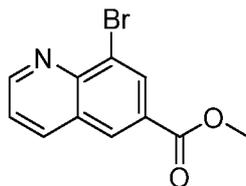
Пример 351

2-(((4-((3-(3-хлор-5-метоксипиридин-4-ил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-8-циклопропилхинолин-6-карбоновая кислота



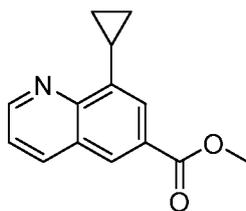
(351)

Стадия А. Промежуточное соединение 351А. Получение метил 8-бромхинолин-6-карбоксилата



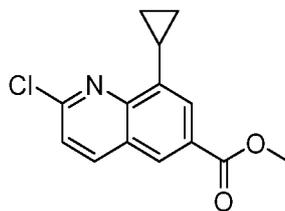
К перемешиваемой суспензии хинолин-6-карбоновой кислоты (350 мг, 2,0 ммоль) в TFA (1 мл) и 0,3 мл концентрированной H_2SO_4 добавляли NBS (530 мг, 3,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при $80^\circ C$ в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали 1M NaOH (водн.), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (5 мл) и 0,5 мл концентрированной H_2SO_4 . Смесь перемешивали при $80^\circ C$ в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали 1M NaOH (водн.), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем; A = НПр, B = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% B до 100% B; скорость потока = 24 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, 0,64 ммоль, выход 32%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.98 (dd, $J=4.3, 1.7$ Гц, 1H), 8.48 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 8.39 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 8.12 (dd, $J=8.3, 1.7$ Гц, 1H), 7.39 (dd, $J=8.1, 4.2$ Гц, 1H), 3.86 (s, 3H). MS (ESI) 268.0 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 351В. Получение метил 8-циклопропилхинолин-6-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 324В, заменяя при необходимости промежуточное соединение 351А: (45 мг, 0,35 ммоль, выход 80%, прозрачная жидкость). 1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 9.07 (dd, $J=4.2, 1.8$ Гц, 1H), 8.39 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 8.25 (dd, $J=8.4, 1.8$ Гц, 1H), 7.78 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 7.49 (dd, $J=8.4, 4.2$ Гц, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.21 (tt, $J=8.6, 5.3$ Гц, 1H), 1.29-1.18 (m, 2H), 1.01-0.90 (m, 2H). MS (ESI) 228.2 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 351С. Получение метил 2-хлор-8-циклопропилхинолин-6-карбоксилата



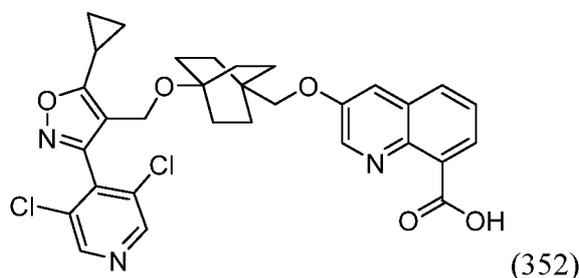
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 349С, заменяя при необходимости промежуточное соединение 351В: (13 мг, 0,050 ммоль, выход 30 %, прозрачная жидкость). ^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.35 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 8.18 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 7.75 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 7.46 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.19 (tt, $J=8.6$, 5.3 Гц, 1H), 1.30-1.17 (m, 2H), 1.00-0.88 (m, 2H). MS (ESI) 262.1 (M+H).

Стадия D. Пример 351

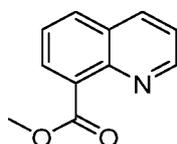
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 104, путем реакции промежуточного соединения 276А и промежуточного соединения 351С: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.52 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.31 (br d, $J=8.9$ Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.03 (br d, $J=8.9$ Гц, 1H), 4.14 (br s, 2H), 4.12 (br s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.97 (br s, 1H), 2.28 (br s, 1H), 1.56 (br d, $J=6.4$ Гц, 6H), 1.38 (br s, 6H), 1.20-1.00 (m, 6H), 0.82 (br d, $J=3.4$ Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 23. MS (ESI) 630.3 (M+H).

Пример 352

3-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)хинолин-8-карбоновая кислота

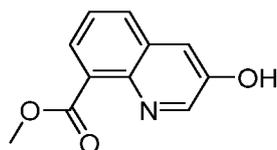


Стадия А. Промежуточное соединение 352А. Получение метил хинолин-8-карбоксилата



К перемешиваемому раствору хиолин-8-карбоновой кислоты (140 мг, 0,78 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли концентрированную H_2SO_4 (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при $70^\circ C$ в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали 1M HCl (водн.), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 12 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 0,60 ммоль, выход 77%) в виде светло-желтой жидкости. 1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 9.07 (dd, $J=4.3$, 1.8 Гц, 1H), 8.19 (dd, $J=8.3$, 1.7 Гц, 1H), 8.05 (dd, $J=7.2$, 1.4 Гц, 1H), 7.95 (dd, $J=8.1$, 1.2 Гц, 1H), 7.65-7.53 (m, 1H), 7.47 (dd, $J=8.3$, 4.1 Гц, 1H), 4.07 (s, 3H). MS (ESI) 188.2 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 352В. Получение метил 3-гидроксихиолин-8-карбоксилата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 352А (110 мг, 0,60 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (1 мл) добавляли 30% H_2O_2 (0,12 мл, 1,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при $70^\circ C$ в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали насыщ. $NaHCO_3$ (водн.), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 12 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 0,15 ммоль, выход 24%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.73 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 7.93 (dd, $J=7.2$, 0.8 Гц, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.55 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 7.48 (t, $J=7.7$ Гц, 1H), 4.01 (s, 3H). MS (ESI) 204.2 (M+H).

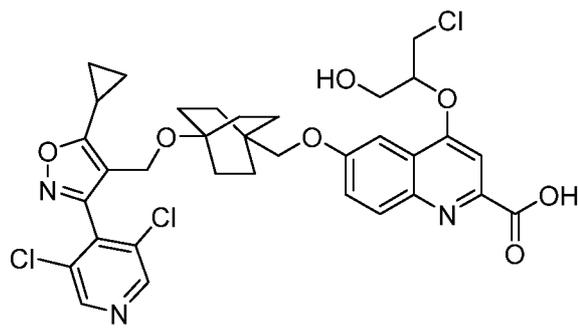
Стадия С. Пример 352

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 276 (стадии В и С), путем реакции промежуточного соединения 276А и промежуточного соединения 352В: 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.84 (s, 3H), 8.28 (br d, $J=5.8$ Гц, 1H), 8.18 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 8.09

(br s, 1H), 7.76 (t, $J=7.6$ Гц, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.69-1.53 (m, 6H), 1.46-1.32 (m, 6H), 1.22-1.13 (m, 2H), 1.12-1.04 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 55. MS (ESI) 594.3 (M+H).

Пример 354

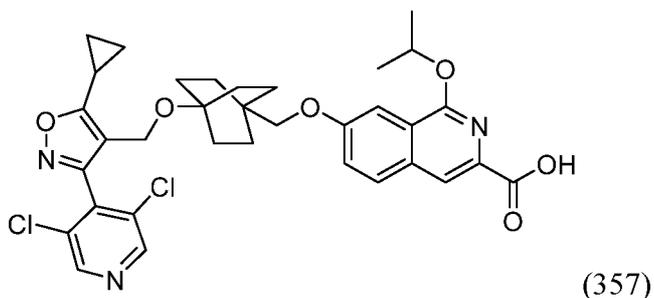
4-((1-хлор-3-гидроксипропан-2-ил)окси)-6-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)хинолин-2-карбоновая кислота



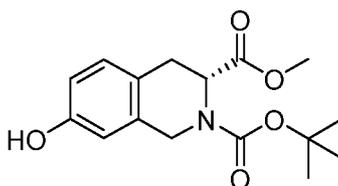
К перемешиваемому раствору соединения по примеру 361 (20 мг, 0,029 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли 1М HCl (водн.) (0,10 мл, 0,10 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали. Неочищенный материал очищали препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония, градиент: 0-минутное удерживание при 27% В, 27-67% В в течение 20 минут, затем 4-минутное удерживание при 100% В, скорость потока: 20 мл/мин, температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали УФ-сигналами. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения: (12 мг, выход 57%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.82 (s, 2H), 8.02 (br d, $J=9.2$ Гц, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.49-7.39 (m, 2H), 4.42-4.34 (m, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.72 (br s, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.56 (br d, $J=7.3$ Гц, 6H), 1.36 (br d, $J=7.3$ Гц, 6H), 1.22-1.13 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 200. MS (ESI) 702.1 (M+H).

Пример 357

7-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-1-изопропоксиизохинолин-3-карбоновая кислота

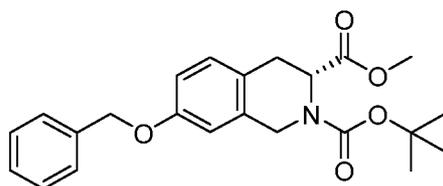


Стадия А. Промежуточное соединение 357А. Получение 2-(*tert*-бутил) 3-метил (*R*)-7-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2,3(1*H*)-дикарбоксилата



К перемешиваемому раствору (*R*)-2-(*tert*-бутоксикарбонил)-7-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновой кислоты (1,0 г, 3,4 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли основание Хунига (1,2 мл, 6,8 ммоль) и йодметан (3,4 мл, 6,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали, промывали насыщ. NH₄Cl (водн.), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (1,5 г, 4,9 ммоль, выход 143%) в виде темно-коричневой жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-*d*) δ 6.98-6.86 (m, 1H), 6.69-6.49 (m, 2H), 5.04 (br dd, *J*=5.9, 2.9 Гц, 1H), 4.63-4.50 (m, 1H), 4.37 (br t, *J*=16.4 Гц, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.18 (qd, *J*=7.4, 3.3 Гц, 1H), 3.01 (br d, *J*=4.8 Гц, 1H), 1.39 (s, 9H). MS (ESI) 308.2 (M+H).

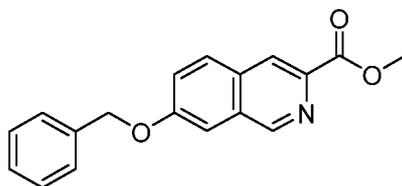
Стадия В. Промежуточное соединение 357В. Получение 2-(*tert*-бутил) 3-метил (*R*)-7-(бензилокси)-3,4-дигидроизохинолин-2,3(1*H*)-дикарбоксилата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 357А (1,5 г, 4,9 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли K₂CO₃ (1,0 г, 7,3 ммоль) и бензилбромид (0,76 мл, 6,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали H₂O, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (80 г картридж с силикагелем; А = гексан, В = EtOAc; градиент 25 мин; от 0% В до

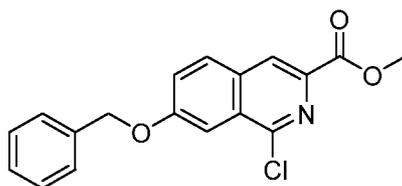
100% В; скорость потока = 60 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,88 г, 2,2 ммоль, выход 45%) в виде светло-желтой жидкости. ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 7.49-7.38 (m, 4H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.08 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 6.88-6.73 (m, 2H), 5.21-5.11 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.76-4.63 (m, 1H), 4.57-4.43 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.29-3.18 (m, 1H), 3.16-3.07 (m, 1H), 1.58 (s, 9H). MS (ESI) 398.2 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 357С. Получение метил 7-(бензилокси)изохинолин-3-карбоксилата



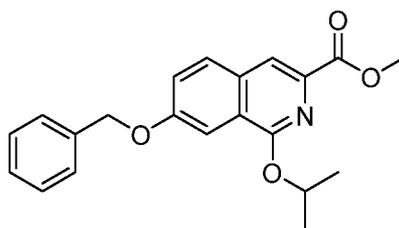
Перемешиваемый раствор промежуточного соединения 357В (880 мг, 2,2 ммоль) в 0,4М HCl (водн.) (5,5 мл, 22 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и растворяли в толуоле (5 мл). К этой смеси добавляли DDQ (1,0 г, 4,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли EtOAc и промывали H₂O. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (80 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 25 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 60 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (230 мг, 0,78 ммоль, 35% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 9.23 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.92 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 7.58-7.49 (m, 3H), 7.47-7.37 (m, 4H), 5.26 (s, 2H), 4.06 (s, 3H). MS (ESI) 294.1 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 357D. Получение метил 7-(бензилокси)-1-хлоризохинолин-3-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 349С, заменяя при необходимости промежуточное соединение 357С: (74 мг, 0,23 ммоль, выход 58 %, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.48 (s, 1H), 7.93 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 7.75 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 7.61-7.50 (m, 3H), 7.49-7.36 (m, 3H), 5.29 (s, 2H), 4.05 (s, 3H). MS (ESI) 328.1 (M+H).

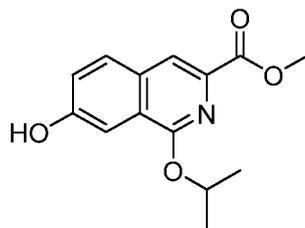
Стадия Е. Промежуточное соединение 357Е. Получение метил 7-(бензилокси)-1-изопропоксиизохинолин-3-карбоксилата



Стадия 1: К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 357D (62 мг, 0,19 ммоль) в 2-пропаноле (1,9 мл) добавляли изопропоксид натрия (62 мг, 0,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 дней. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали 1M HCl (водн.), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали, получая кислоту (110 мг). MS (ESI) 338.2 (M+H).

Стадия 2: К раствору продукта, полученного выше на стадии 1, растворенного в ацетоне (5 мл), добавляли K₂CO₃ (53 мг, 0,38 ммоль) и йодметан (40 мг, 0,285 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C. Через 5 ч реакционную смесь охлаждали, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 12 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 0,057 ммоль, выход 30%) в виде светло-желтой жидкости. ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.10 (s, 1H), 7.80 (d, $J=9.1$ Гц, 1H), 7.71 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 7.53 (d, $J=7.4$ Гц, 2H), 7.49-7.42 (m, 3H), 7.42-7.35 (m, 1H), 5.75 (spt, $J=6.2$ Гц, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.50 (d, $J=6.3$ Гц, 6H). MS (ESI) 352.2 (M+H).

Стадия F. Промежуточное соединение 357F. Получение метил 7-гидрокси-1-изопропоксиизохинолин-3-карбоксилата



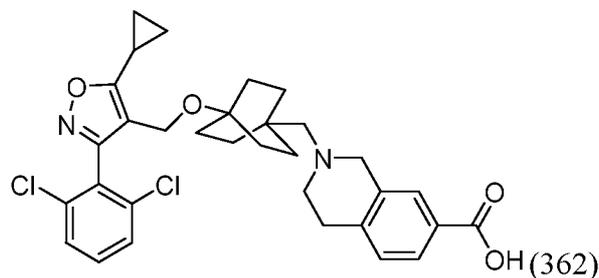
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 324С, заменяя при необходимости промежуточное соединение 357Е: (12 мг, 0,046 ммоль, выход 81%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (500 МГц, АСЕТОНЕ- d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.99 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.67 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 7.48 (dd, $J=8.8, 2.5$ Гц, 1H), 5.72 (spt, $J=6.2$ Гц, 1H), 4.03 (s, 3H), 1.57 (d, $J=6.3$ Гц, 6H). MS (ESI) 262.2 (M+H).

Стадия G. Пример 357

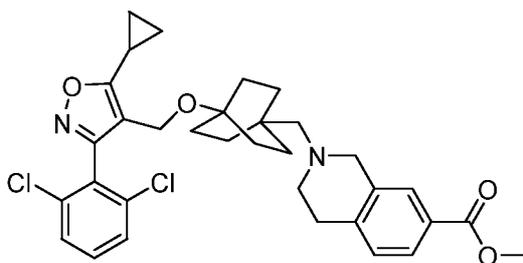
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 276 (стадии В и С), путем реакции промежуточного соединения 276А и промежуточного соединения 352В: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.82 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (d, $J=8.9$ Гц, 1H), 7.43 (br d, $J=8.9$ Гц, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.63 (quin, $J=6.1$ Гц, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.35-2.26 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 6H), 1.40 (d, $J=6.1$ Гц, 6H), 1.38-1.32 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 13. MS (ESI) 652.3 (M+H).

Пример 362

2-((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-карбоновая кислота



Стадия А. Промежуточное соединение 362А. Получение метил 2-((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-карбоксилата



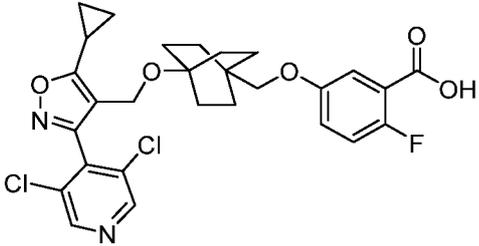
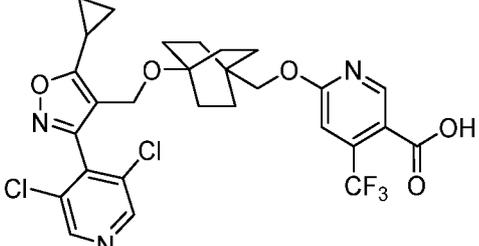
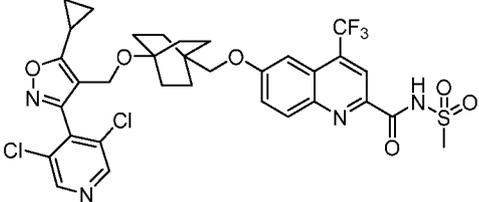
К раствору промежуточного соединения 121A (15 мг, 0,036 ммоль) в DCE (1 мл) добавляли метил 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-карбоксилат, HCl (24 мг, 0,11 ммоль), ледяную AcOH (2 капли) и 3Å молекулярные сита (100 мг) с последующим триацетоксиборгидрид натрия (45 мг, 0,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали, концентрировали и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали насыщ. NH₄Cl (водн.), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 12 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 0,025 ммоль, выход 71%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 7.77 (dd, *J*=7.9, 1.5 Гц, 1H), 7.65 (d, *J*=1.1 Гц, 1H), 7.39 (d, *J*=1.5 Гц, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.14 (d, *J*=7.9 Гц, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 2.94-2.83 (m, 2H), 2.78-2.66 (m, 2H), 2.34 (t, *J*=7.6 Гц, 1H), 2.13-2.06 (m, 2H), 1.54-1.36 (m, 12H), 1.25-1.16 (m, 2H), 1.13-1.03 (m, 2H). MS (ESI) 595.3 (M+H).

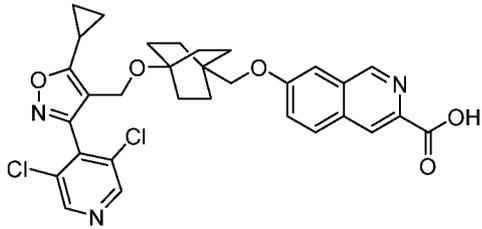
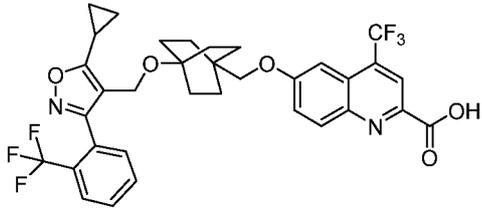
Стадия В. Пример 362

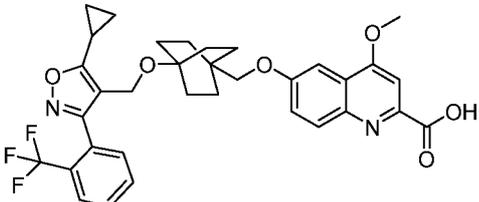
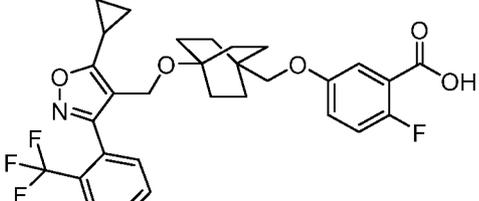
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 104 (стадия С), используя промежуточное соединение 362А в качестве исходного вещества: ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7.66 (br d, *J*=7.6 Гц, 1H), 7.62-7.48 (m, 4H), 7.18 (d, *J*=7.9 Гц, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.79 (br d, *J*=4.9 Гц, 2H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.33-2.18 (m, 1H), 2.09 (s, 2H), 1.38 (br d, *J*=8.5 Гц, 6H), 1.32-1.21 (m, 6H), 1.17-1.09 (m, 2H), 1.07-0.98 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 170. MS (ESI) 581.3 (M+H).

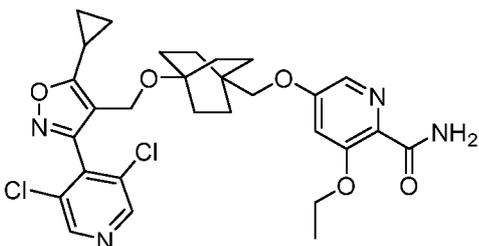
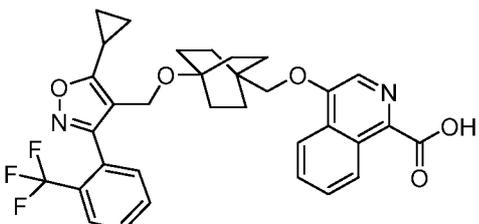
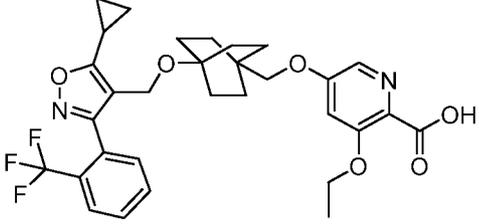
Соединения по следующим примерам (в таблице 6) получали в соответствии со способами, описанными где-либо в настоящем документе, используя подходящие исходные материалы, реагенты и условия.

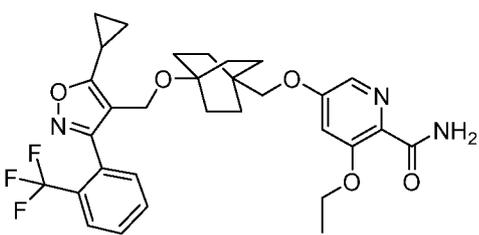
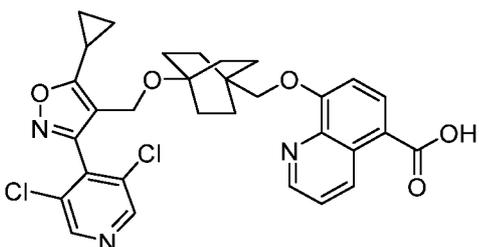
Таблица 6

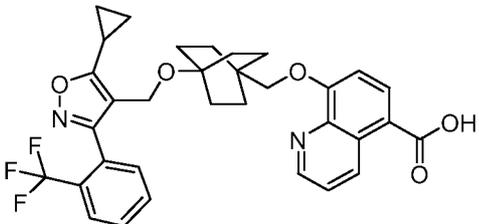
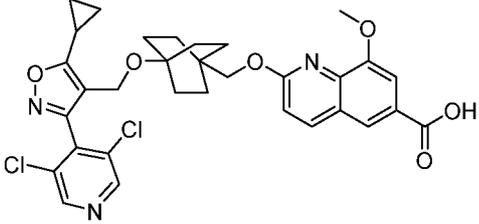
№ Пр.	Структура & Название	¹ H ЯМР, FXR EC ₅₀ & MS (ESI)	Метод
277	 <p data-bbox="319 660 845 862">5-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-2-фторбензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.78 (s, 2H), 7.20 (dd, <i>J</i> =5.5, 3.2 Гц, 1H), 7.16-7.08 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.60-1.47 (m, 6H), 1.44-1.31 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 47. MS (ESI) 561 (M+H).	Пр. 276
283	 <p data-bbox="319 1243 845 1512">6-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-(трифторметил)-никотиновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.78 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 6H), 1.42-1.32 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 15. MS (ESI) 612 (M+H).	Пр. 104
286	 <p data-bbox="319 1758 845 2016">6-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-N-(метилсульфонил)-4-(трифторметил)хинолин-2-</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.20 (br d, <i>J</i> =9.5 Гц, 1H), 7.60 (br d, <i>J</i> =7.6 Гц, 1H), 7.22 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.62-1.51 (m, 6H), 1.39-1.29 (m,	Пр. 3

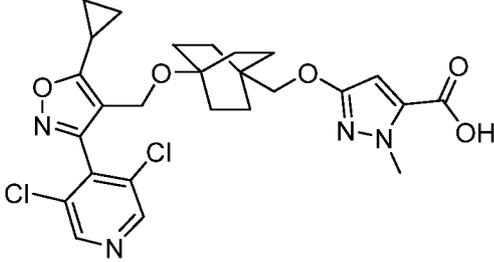
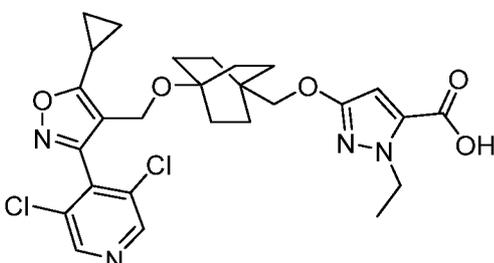
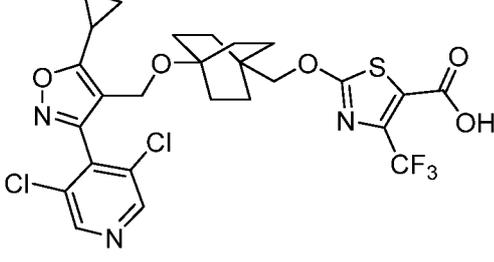
	карбоксамид	6H), 1.21-1.11 (m, 2H), 1.08-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 19. MS (ESI) 739 (M+H).	
287	 <p>7-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)изохинолин-3-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.19 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.9 Гц, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.44 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.37-2.25 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 6H), 1.45-1.33 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 96. MS (ESI) 594 (M+H).	Пр. 276
288	 <p>6-(((4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-(трифторметил)-хинолин-2-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.39-8.07 (m, 2H), 7.88 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.62-7.47 (m, 2H), 7.21 (br s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.92-3.64 (m, 2H), 2.30-2.16 (m, 1H), 1.62-1.50 (m, 6H), 1.47-1.33 (m, 6H), 1.18-1.08 (m, 2H), 1.06-0.99 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 250. MS (ESI) 661 (M+H).	Пр. 276

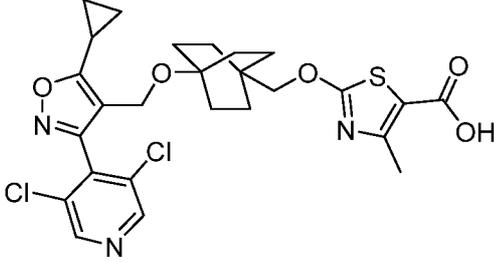
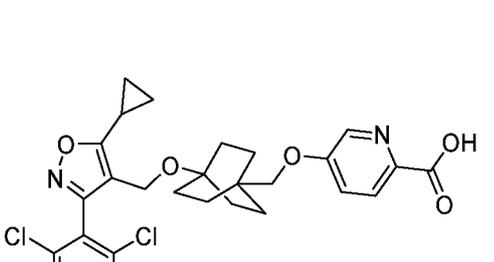
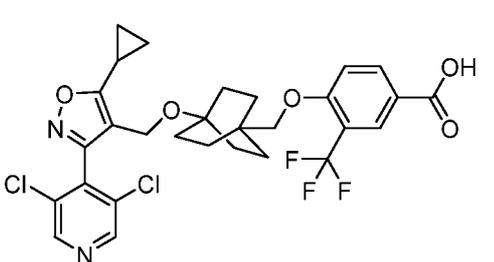
289	 <p>6-((4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-метоксихинолин-2-карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.02-7.95 (m, 1H), 7.90 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.54 (br d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (dd, $J=9.2$, 2.1 Гц, 1H), 7.34 (br d, $J=1.8$ Гц, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.30-2.19 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 6H), 1.49-1.38 (m, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.08-1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 150. MS (ESI) 623 (M+H)	Пр. 276
290	 <p>5-((4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-2-фторбензойная кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7.90-7.84 (m, 1H), 7.76 (br d, $J=7.3$ Гц, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.50 (br d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.19-7.08 (m, 2H), 7.05-6.97 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.26-2.14 (m, 1H), 1.62-1.50 (m, 6H), 1.47-1.33 (m, 6H), 1.16-1.08 (m, 2H), 1.05-0.97 (m, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 260. MS (ESI) 560 (M+H).	Пр. 276

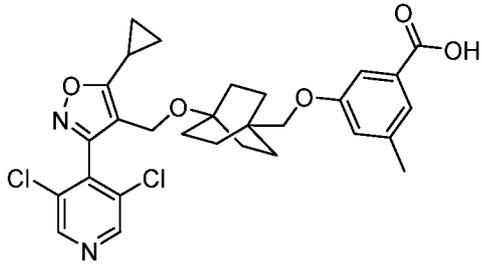
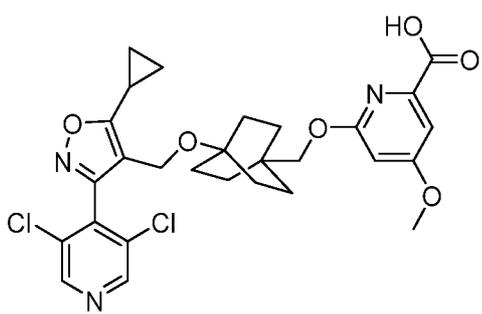
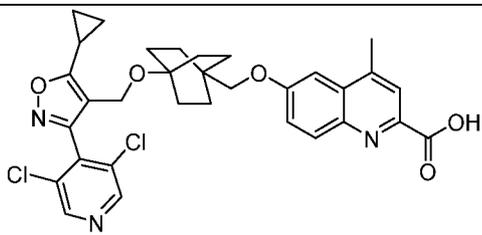
295	 <p>5-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-3-этоксипиколинамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 7.02 (br s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.16-4.06 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.30-2.22 (m, 1H), 1.56-1.45 (m, 6H), 1.42-1.26 (m, 9H), 1.23-1.11 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 230. MS (ESI) 587 (M+H).	Пр. 278 & 279
296	 <p>4-(((4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)изохинолин-1-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.21-8.14 (m, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.87 (br d, <i>J</i> =8.6 Гц, 2H), 7.78 (br d, <i>J</i> =7.4 Гц, 2H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.50 (br d, <i>J</i> =7.5 Гц, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.61 (br s, 2H), 2.30-2.22 (m, 1H), 1.56-1.45 (m, 6H), 1.42-1.26 (m, 6H), 1.23-1.11 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 62. MS (ESI) 593 (M+H).	Пр. 276
297	 <p>5-(((4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-3-этоксипиколиновая</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.89 (br d, <i>J</i> =7.3 Гц, 1H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.75 (br d, <i>J</i> =7.3 Гц, 1H), 7.54 (br d, <i>J</i> =7.3 Гц, 1H), 7.07(s, 1H), 4.17-4.05 (m, 5H), 3.69 (br s, 2H), 2.29-2.19 (m,	Пр. 278 & 279

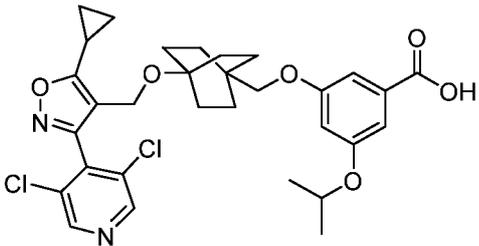
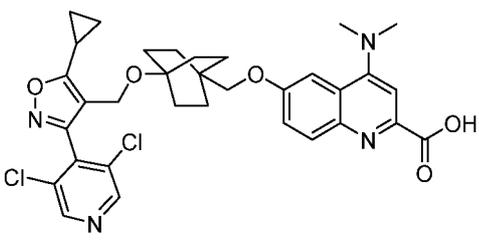
	кислота	1H), 1.58-1.48 (m, 6H), 1.425-1.36 (m, 6H), 1.30 (br t, $J=6.4$ Гц, 3H), 1.16-1.08 (m, 2H), 1.08-1.01 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 543. MS (ESI) 587 (M+H).	
299	 <p>5-(((4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-3-этоксипиколинамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.89 (br d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.84-7.71 (m, 3H), 7.53 (br d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.09 (br s, 4H), 3.67 (br s, 2H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.56-1.48 (m, 6H), 1.44-1.37 (m, 6H), 1.31 (br t, $J=6.7$ Гц, 3H), 1.14-0.90 (m, 2H), 1.06-1.01 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ)= 2300. MS (ESI) 586 (M+H).	Пр. 278 & 279
302	 <p>8-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)хинолин-5-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.45-9.34 (m, 1H), 8.93 (br d, $J=2.7$ Гц, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.24 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.65 (dd, $J=8.5, 4.0$ Гц, 1H), 7.17 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.37-2.24 (m, 1H), 1.67-1.55 (m, 6H), 1.44-1.30 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 54. MS	Пр. 276

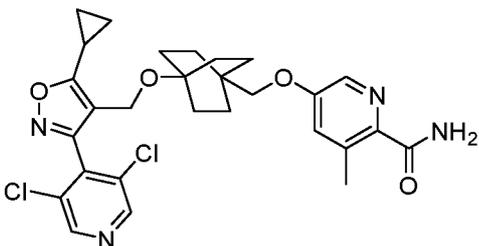
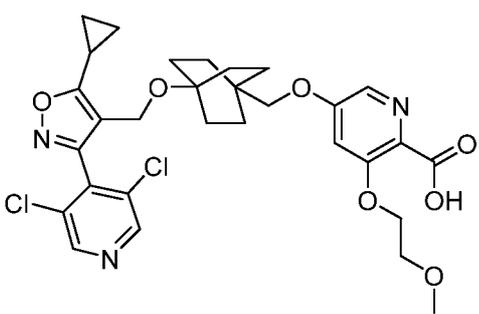
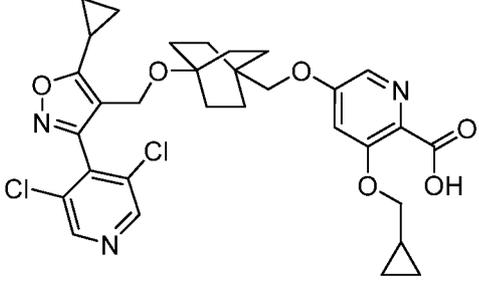
305	 <p>8-(((4-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)хинолин-5-карбоновая кислота</p>	<p>(ESI) 594 (M+H).</p> <p>¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.38 (br d, <i>J</i>=8.8 Гц, 1H), 8.89 (br d, <i>J</i>=3.5 Гц, 1H), 8.21 (d, <i>J</i>=8.3 Гц, 1H), 7.88 (d, <i>J</i>=7.8 Гц, 1H), 7.83-7.76 (m, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i>=8.8, 4.0 Гц, 1H), 7.52 (br d, <i>J</i>=7.5 Гц, 1H), 7.15 (d, <i>J</i>=8.4 Гц, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.27-2.18 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 6H), 1.53-1.41 (m, 6H), 1.17-1.09 (m, 2H), 1.07-1.01 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 104. MS (ESI) 593 (M+H).</p>	Пр. 276
310	 <p>2-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-8-метоксихинолин-6-карбоновая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.31 (d, <i>J</i>=8.9 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.04 (d, <i>J</i>=8.9 Гц, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.34-2.21 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 6H), 1.41-1.29 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 62. MS (ESI) 625 (M+H).</p>	Пр. 276

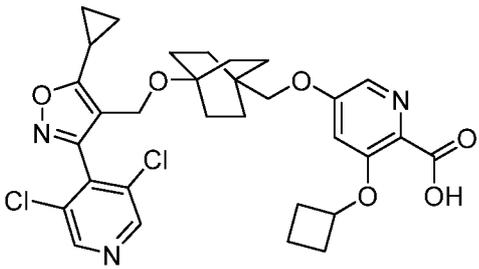
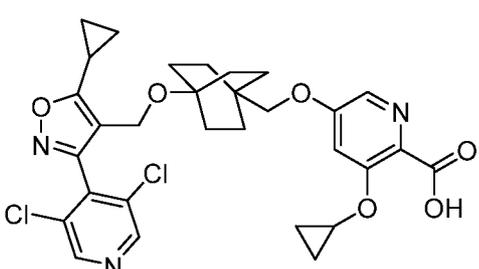
315	 <p>3-</p> <p>((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-1-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.35-2.22 (m, 1H), 1.53-1.42 (m, 6H), 1.38-1.25 (m, 6H), 1.20-1.10 (m, 2H), 1.09-1.01 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 340. MS (ESI) 547 (M+H).	Пр. 276
316	 <p>3-</p> <p>((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-1-этил-1<i>H</i>-пиразол-5-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.30 (q, <i>J</i> =7.0 Гц, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.51-1.40 (m, 6H), 1.37-1.28 (m, 6H), 1.23 (t, <i>J</i> =7.0 Гц, 3H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 64. MS (ESI) 561 (M+H).	Пр. 276
317	 <p>2-</p> <p>((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-(трифторметил)тиазол-5-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.55-1.42 (m, 6H), 1.38-1.26 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 210. MS (ESI) 618 (M+H).	Пр. 104

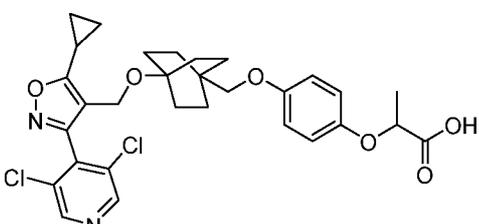
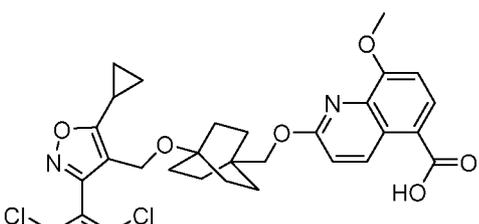
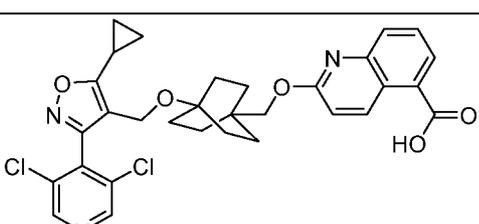
318	 <p>2- ((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-метилтиазол-5-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.79 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.50-1.39 (m, 6H), 1.36-1.25 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 180. MS (ESI) 564 (M+H).	Пр. 104
319	 <p>5-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)пиколиновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 8.30 (br s, 1H), 7.97 (br d, <i>J</i> =8.7 Гц, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> =8.7, 2.4 Гц, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.36-2.24 (m, 1H), 1.67-1.48 (m, 6H), 1.46-1.27 (m, 6H), 1.22-1.12 (m, 2H), 1.12-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 270. MS (ESI) 543.9 (M+H).	Пр. 276
320	 <p>4-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-3-(трифторметил)-бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 8.13 (br d, <i>J</i> =8.8 Гц, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.27 (br d, <i>J</i> =8.7 Гц, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 6H), 1.44-1.33 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.09 (br d, <i>J</i> =2.8 Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 410.	Пр. 276

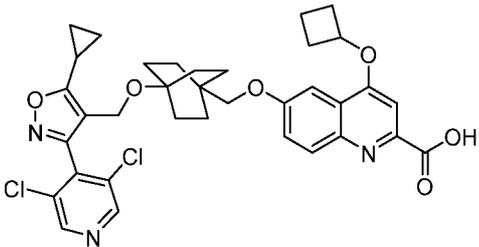
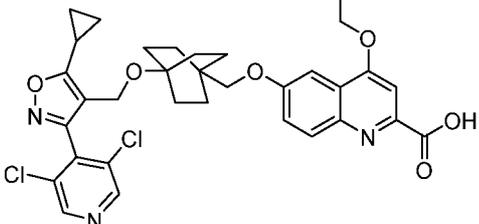
		MS (ESI) 611.0 (M+H).	
322	 <p>3-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-5-метилбензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.81 (br s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.17 (br s, 1H), 6.92 (br s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.65 (br s, 2H), 3.17 (br s, 3H), 2.40-2.18 (m, 1H), 1.49 (br s, 6H), 1.33 (br d, <i>J</i> =7.0 Гц, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.07 (br d, <i>J</i> =2.4 Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 7. MS (ESI) 557.2 (M+H).	Пр. 321
323	 <p>6-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-метоксипиколиновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.54-6.43 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.71-3.56 (m, 3H), 2.39-2.20 (m, 1H), 1.49 (br d, <i>J</i> =7.9 Гц, 6H), 1.32 (br s, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.07 (br d, <i>J</i> =2.7 Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 74. MS (ESI) 574.2 (M+H).	Пр. 104
325	 <p>6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-метилхинолин-2-</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.77 (s, 2H), 8.03 (br d, <i>J</i> =6.6 Гц, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.43 (br d, <i>J</i> =7.8 Гц, 1H), 7.29 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.66 (br s, 3H), 2.34-2.18 (m, 1H), 1.57 (br d,	Пр. 276

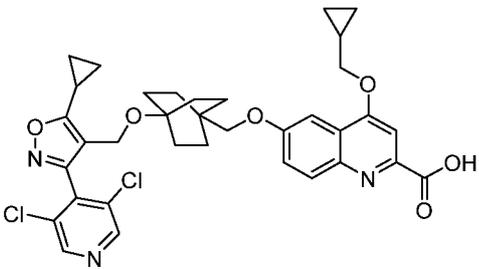
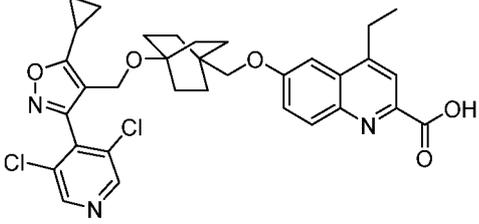
	карбоновая кислота	$J=7.7$ Гц, 6H), 1.38 (br d, $J=6.6$ Гц, 6H), 1.15 (br d, $J=7.6$ Гц, 2H), 1.06 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 52. MS (ESI) 608.4 (M+H).	
326	 <p>3-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-5-изопропоксibenзойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.78 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.60 (dt, $J=12.0, 6.0$ Гц, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.60-1.45 (m, 6H), 1.42-1.31 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.11-1.01 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 17. MS (ESI) 601.2 (M+H).	Пр. 276
330	 <p>6-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-(диметиламино)-хинолин-2-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 2H), 8.14 (br d, $J=7.0$ Гц, 1H), 7.48 (br d, $J=9.5$ Гц, 1H), 7.37 (br s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.71 (br s, 2H), 3.21 (br s, 6H), 2.37-2.22 (m, 1H), 1.57 (br s, 6H), 1.37 (br s, 6H), 1.16 (br dd, $J=7.5, 2.9$ Гц, 2H), 1.09 (br d, $J=2.7$ Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 1500. MS (ESI) 637.1 (M+H).	Пр. 276

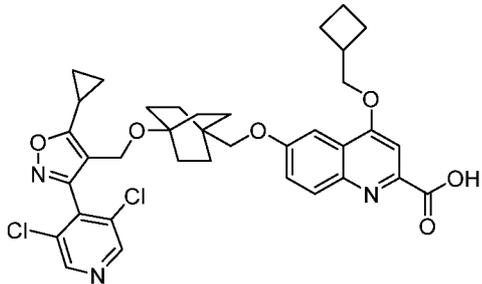
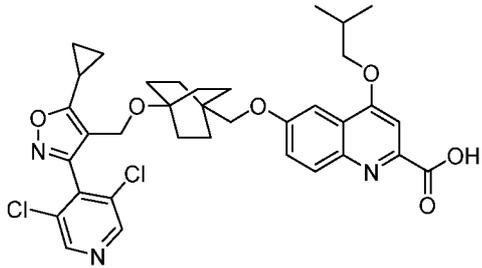
333	 <p>5-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-3-метилпиколинамид</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.77 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.02 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.53 (br s, 3H), 2.33-2.18 (m, 1H), 1.51 (br d, $J=8.2$ Гц, 6H), 1.42-1.30 (m, 6H), 1.15 (br d, $J=5.9$ Гц, 2H), 1.06 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 540. MS (ESI) 558.0 (M+H).	Пр. 278 & 279
336	 <p>5-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-3-(2-метоксиэтокси)-пиколиновая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.78 (s, 2H), 7.82 (br s, 1H), 7.08 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.18 (br s, 2H), 3.77-3.62 (m, 5H), 3.32 (s, 2H), 2.34-2.22 (m, 1H), 1.52 (br d, $J=7.9$ Гц, 6H), 1.42-1.32 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.07 (br d, $J=2.8$ Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 160. MS (ESI) 617.9 (M+H).	Пр. 278 & 279
337	 <p>5-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-3-(циклопропил)пиколиновая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.50 (s, 2H), 7.52 (br s, 1H), 6.75 (br s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.66 (br d, $J=6.5$ Гц, 2H), 3.41 (br s, 2H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.24 (br d, $J=7.2$ Гц, 6H), 1.08 (br s, 6H), 0.99-0.85	Пр. 278 & 279

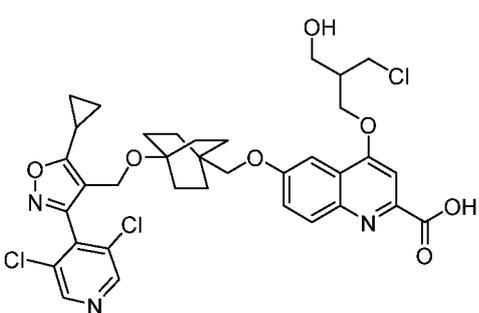
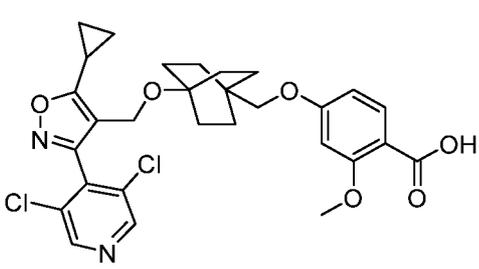
	метокси)-3-(циклопропилметокси) пиколиновая кислота	(m, 3H), 0.79 (br s, 2H), 0.28 (br d, $J=7.4$ Гц, 2H), 0.07 (br d, $J=4.0$ Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 27. MS (ESI) 614.1 (M+H).	
339	 <p>3-циклобутокси-5-((4-((5- циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4- ил)изоксазол-4- ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1- ил)метокси)пиколиновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.82 (s, 2H), 7.80 (br s, 1H), 6.81 (br s, 1H), 4.79 (quin, $J=6.9$ Гц, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.41 (br d, $J=6.4$ Гц, 2H), 2.36-2.23 (m, 1H), 2.13-1.96 (m, 2H), 1.86- 1.72 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.52 (br d, $J=7.9$ Гц, 6H), 1.35 (br d, $J=7.9$ Гц, 6H), 1.16 (br d, $J=7.9$ Гц, 2H), 1.08 (br d, $J=2.7$ Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 28. MS (ESI) 614.1 (M+H).	Пр. 278 & 279
340	 <p>3-циклопропокси-5-((4-((5- циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4- ил)изоксазол-4-ил)метокси)- бицикло[2.2.2]октан-1- ил)метокси)пиколиновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 7.85 (br s, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.98 (dt, $J=5.7, 3.0$ Гц, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.36-2.23 (m, 1H), 1.67-1.48 (m, 6H), 1.46-1.32 (m, 6H), 1.20- 1.12 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H), 0.86-0.74 (m, 2H), 0.68 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 46. MS	Пр. 278 & 279

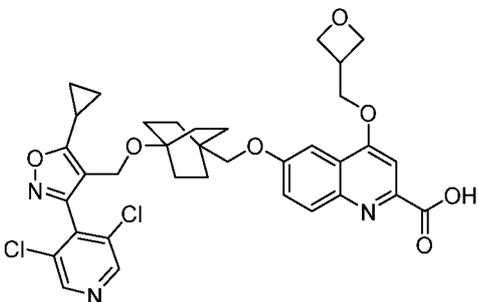
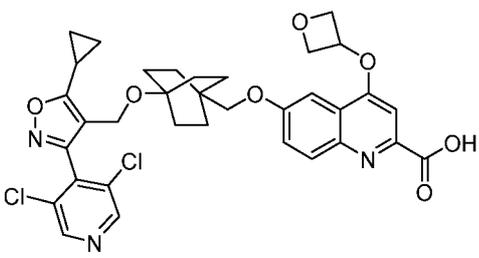
		(ESI) 600.2 (M+H).	
341	 <p>2-(4-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)фенокси)пропановая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.82 (s, 2H), 6.75 (s, 4H), 4.54 (br d, <i>J</i> =6.7 Гц, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.36-2.24 (m, 1H), 1.48 (br d, <i>J</i> =7.9 Гц, 6H), 1.42 (br d, <i>J</i> =6.4 Гц, 3H), 1.34 (br d, <i>J</i> =7.3 Гц, 6H), 1.16 (br d, <i>J</i> =7.9 Гц, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 1500. MS (ESI) 587.2 (M+H).	Пр. 276
342	 <p>2-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-8-метоксихинолин-5-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.32 (br d, <i>J</i> =9.1 Гц, 1H), 8.77 (s, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> =8.2 Гц, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> =8.2 Гц, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> =9.1 Гц, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.52 (br s, 2H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.61-1.49 (m, 6H), 1.44-1.31 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.09-1.01 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 33. MS (ESI) 624.2 (M+H).	Пр. 104
343	 <p>2-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-8-метоксихинолин-5-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.14 (br d, <i>J</i> =9.5 Гц, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.02 (br d, <i>J</i> =7.0 Гц, 1H), 7.93 (br d, <i>J</i> =8.2 Гц,	Пр. 104

	<p>дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил) метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил) метокси)хинолин-5-карбоновая кислота</p>	<p>1H), 7.71 (br t, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.11 (br d, $J=9.2$ Гц, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.56 (br d, $J=7.9$ Гц, 6H), 1.43-1.31 (m, 6H), 1.21- 1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, $J=2.7$ Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 75. MS (ESI) 594.0 (M+H).</p>	
344	 <p>4-циклобутоксн-6-((4-((5- циклопропил-3-(3,5-днхлорпнрндрн-4- нл)нзохсазол-4-нл)метохсн)бнцнкло- [2.2.2]октан-1-нл)метохсн)хннолнн-2- карбонован кнслота</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.79 (s, 2H), 8.03 (d, $J=9.3$ Гц, 1H), 7.48 (dd, $J=9.2$, 2.4 Гц, 1H), 7.40 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.10 (quin, $J=7.0$ Гц, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.66- 2.55 (m, 2H), 2.36-2.18 (m, 3H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.84-1.72 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 6H), 1.48- 1.32 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.08 (br d, $J=2.9$ Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 17. MS (ESI) 664.3 (M+H).</p>	Пр. 276
345	 <p>6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.80 (s, 2H), 8.02 (d, $J=9.3$ Гц, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (dd, $J=9.2$, 2.4 Гц, 1H), 7.39 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 4.41 (q,</p>	Пр. 276

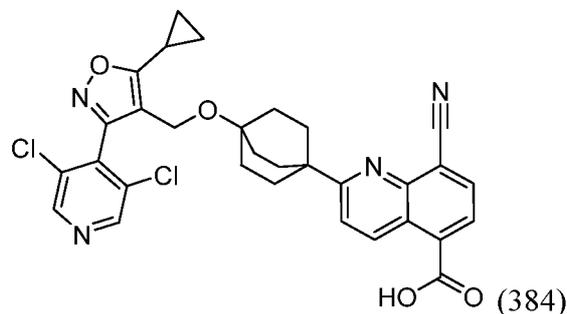
	<p>дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-этоксихинолин-2-карбоновая кислота</p>	<p>$J=6.9$ Гц, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 1.66-1.54 (m, 6H), 1.50 (t, $J=6.9$ Гц, 3H), 1.44-1.33 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.08 (br d, $J=2.8$ Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 14. MS (ESI) 638.2 (M+H).</p>	
346	 <p>6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-(циклопропилметокси)хинолин-2-карбоновая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.85 (s, 2H), 8.07 (br d, $J=9.2$ Гц, 1H), 7.61-7.47 (m, 2H), 7.42 (br d, $J=1.8$ Гц, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.24 (br d, $J=7.0$ Гц, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.41-2.25 (m, 1H), 1.60 (br d, $J=7.6$ Гц, 6H), 1.40 (br d, $J=7.0$ Гц, 6H), 1.32-1.26 (m, 1H), 1.20 (br d, $J=7.9$ Гц, 2H), 1.12 (br d, $J=2.7$ Гц, 2H), 0.69 (br d, $J=7.3$ Гц, 2H), 0.48 (br d, $J=4.3$ Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 18. MS (ESI) 664.4 (M+H).</p>	Пр. 276
347	 <p>6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-этилхинолин-2-карбоновая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.15-8.00 (m, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.45 (br d, $J=8.9$ Гц, 1H), 7.34 (br s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.62 (br s, 2H), 3.10 (br d, $J=7.3$</p>	Пр. 276

	метокси)-4-этилхинолин-2-карбоновая кислота	Гц, 2H), 2.38-2.23 (m, 1H), 1.57 (br d, $J=7.6$ Гц, 6H), 1.43-1.27 (m, 9H), 1.16 (br d, $J=7.9$ Гц, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 24. MS (ESI) 622.3 (M+H).	
353	 <p>4-(циклобутилметокси)-6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)хинолин-2-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 8.02 (br s, 1H), 7.58-7.40 (m, 2H), 7.34 (br s, 1H), 4.30 (br d, $J=4.9$ Гц, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.98-2.78 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 1H), 2.14 (br d, $J=6.4$ Гц, 2H), 1.92 (br s, 4H), 1.54 (br s, 6H), 1.33 (br s, 6H), 1.22-1.12 (m, 2H), 1.09-1.00 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 11. MS (ESI) 678.4 (M+H).	Пр. 276
355	 <p>6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-изобутоксихинолин-2-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 8.07 (d, $J=9.2$ Гц, 1H), 7.59-7.47 (m, 2H), 7.36 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.12 (br d, $J=6.4$ Гц, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.20 (dt, $J=13.2, 6.7$ Гц, 1H), 1.54 (br d, $J=7.9$ Гц, 6H), 1.34 (br d, $J=7.3$ Гц, 6H), 1.22-1.11 (m, 2H), 1.10-	Пр. 276

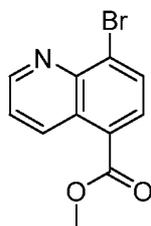
		1.04 (m, 2H), 1.06 (br d, $J=6.7$ Гц, 6H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 18. MS (ESI) 666.1 (M+H).	
356	 <p>4-(3-хлор-2-(гидроксиметил)пропокси)-6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)хинолин-2-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.02 (br d, $J=9.2$ Гц, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (br d, $J=9.2$ Гц, 1H), 7.39 (br d, $J=1.8$ Гц, 1H), 4.50-4.30 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.00-3.84 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.69-3.62 (m, 2H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.55 (br d, $J=7.9$ Гц, 6H), 1.42-1.28 (m, 6H), 1.22-1.12 (m, 2H), 1.11-1.00 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 110. MS (ESI) 716.2 (M+H).	Пр. 354
358	 <p>4-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-2-метоксибензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 7.66 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.50 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.58-1.44 (m, 6H), 1.39-1.28 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 52. MS (ESI) 573.1 (M+H).	Пр. 276

360	 <p>6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-(оксетан-3-илметокси)хинолин-2-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.80 (br s, 2H), 8.04 (br d, <i>J</i> =9.2 Гц, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (br d, <i>J</i> =9.4 Гц, 1H), 7.40 (br s, 1H), 4.63-4.51 (m, 2H), 4.38 (br d, <i>J</i> =5.8 Гц, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.23-4.15 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.20 (dt, <i>J</i> =11.6, 5.9 Гц, 1H), 1.58 (br d, <i>J</i> =3.4 Гц, 6H), 1.40 (br s, 6H), 1.16 (br d, <i>J</i> =8.0 Гц, 2H), 1.09 (br d, <i>J</i> =2.7 Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 140. MS (ESI) 680.1 (M+H).	Пр. 276
361	 <p>6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-(оксетан-3-илокси)-хинолин-2-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.82 (s, 2H), 8.00 (br d, <i>J</i> =8.9 Гц, 1H), 7.56-7.38 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 5.63 (quin, <i>J</i> =5.1 Гц, 1H), 5.06 (t, <i>J</i> =6.7 Гц, 2H), 4.73 (dd, <i>J</i> =7.3, 4.6 Гц, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.37-2.22 (m, 1H), 1.56 (br d, <i>J</i> =8.2 Гц, 6H), 1.45-1.30 (m, 6H), 1.23-1.12 (m, 2H), 1.12-1.00 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 71. MS (ESI) 666.3 (M+H).	Пр. 276

8-циано-2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-
бицикло[2.2.2]октан-1-ил)хинолин-5-карбоновая кислота

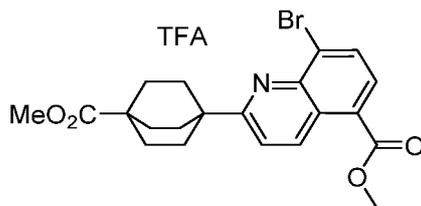


Стадия А. Промежуточное соединение 384А. Получение метил 8-бромхинолин-
5-карбоксилат



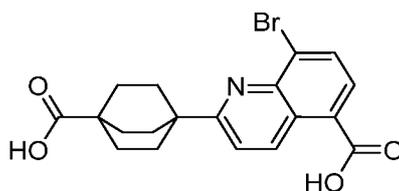
Раствор 3-амино-4-бромбензойной кислоты (3,6 г, 17 ммоль), глицерина (2,4 мл, 33 ммоль) и натриевой соли 3-нитробензолсульфоновой кислоты (11 г, 50 ммоль) в 75% H_2SO_4 (водн.) (40 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч и при 140°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли MeOH (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C . Через 18 ч смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в ледяную воду и подщелачивали с помощью 12М NH_4OH (водн.). Добавляли EtOAc и раствор фильтровали. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (120 г картридж с силикагелем; А = HPr , В = EtOAc ; градиент 30 мин; от 0% В до 70% В; скорость потока = 80 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (3,8 г, 14 ммоль, выход 85%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 9.48-9.35 (m, 1H), 9.10 (dd, $J=3.9, 1.7$ Гц, 1H), 8.17-8.05 (m, 2H), 7.60 (dd, $J=8.8, 4.1$ Гц, 1H), 4.02 (s, 3H). MS (ESI) 265.8, 267.8 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 384В. Получение метил 8-бром-2-(4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)хинолин-5-карбоксилат, TFA



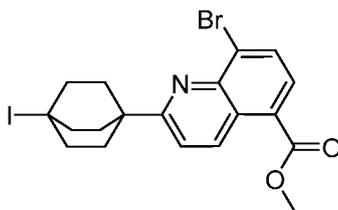
К раствору промежуточного соединения 384А (1,8 г, 6,6 ммоль), нитрата серебра (0,84 г, 4,9 ммоль) и 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (2,1 г, 9,9 ммоль) в 10% H₂SO₄ (водн.) (27 мл) при 75°C по каплям добавляли раствор персульфата аммония (2,3 г, 9,9 ммоль) в воде (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 10 мин. Реакционную смесь выливали на колотый лед и подщелачивали с помощью 12М NH₄OH (водн.). Раствор экстрагировали EtOAc (3x) и объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонка: PhenomenПр Luna AXIA, C18, частицы 5 мкм, 21,2 x 100 мм; подвижная фаза В: 90:10 MeOH:H₂O с 0,1% TFA; подвижная фаза А = 10:90 MeOH:H₂O с 0,1% TFA; градиент: 40-100% В в течение 10 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин), с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г, 3,9 ммоль, выход 59%) в виде твердого вещества бежевого цвета. MS (ESI) 432.0, 434.0 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 384С. Получение 8-бром-2-(4-карбоксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)хинолин-5-карбоновой кислоты



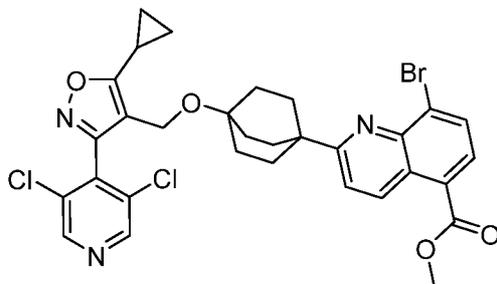
К раствору промежуточного соединения 384В (0,78 г, 1,4 ммоль) в THF (14 мл) и MeOH (14 мл) добавляли 1М NaOH (водн.) (8,5 мл, 8,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали, концентрировали и подкисляли 1М HCl (водн.). Осадок отфильтровывали и сушат *in vacuo*, получая указанное в заголовке соединение (0,34 г, 0,83 ммоль, выход 59%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, THF) δ 7.59 (d, J=9.1 Гц, 1H), 6.30-6.25 (m, 1H), 6.24-6.20 (m, 1H), 5.82 (d, J=9.1 Гц, 1H), 0.30-0.21 (m, 6H), 0.16-0.06 (m, 6H). MS (ESI) 403.9, 405.9 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 384D. Получение метил 8-бром-2-(4-йодбицикло[2.2.2]октан-1-ил)хинолин-5-карбоксилата



Раствор промежуточного соединения 384С (0,34 г, 0,83 ммоль), диацетата йодбензола (0,35 г, 1,1 ммоль) и йода (0,53 г, 2,1 ммоль) в хлорбензоле (42 мл) перемешивали при 85°C и подвергали воздействию синего излучения LED. Через 2 ч реакционную смесь охлаждали и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в DMF (9 мл), затем добавляли K₂CO₃ (0,35 г, 2,5 ммоль) и йодметан (0,10 мл, 1,7 ммоль). После перемешивания в течение 18 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc, органический слой промывали водой (5х), рассолом, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 20 мин; от 0% В до 70% В; скорость потока = 80 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,24 г, 0,48 ммоль, выход 58%) в виде белого порошка. MS (ESI) 499.9, 501.9 (M+H).

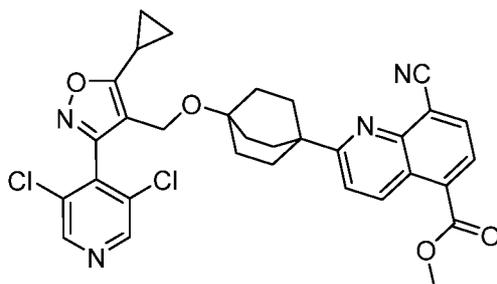
Стадия Е. Промежуточное соединение 384Е. Получение метил 8-бром-2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)хинолин-5-карбоксилата



К раствору (5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-метанола (0,10 г, 0,36 ммоль) и промежуточного соединения 384D (0,12 г, 0,24 ммоль) в DCE (0,47 мл) добавляли трифторметансульфонат серебра (0,12 г, 0,47 ммоль) с последующим 2,6-ди-*трет*-бутилпиридином (0,21 мл, 0,95 ммоль). Реакционную смесь нагревали в сосуде для работы под давлением до 100°C в течение 3 ч и охлаждали до комнатной температуры. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией с обращенной фазой (24 г картридж С-18 с обращенной фазой на силикагеле; А = вода с 0,1% TFA, В = MeOH с 0,1% TFA; градиент 15 мин; от 20% В до 100% В; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали

и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (0,061 г, 0,092 ммоль, выход 39%) в виде бесцветного стекла. ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 9.23 (d, $J=9.1$ Гц, 1H), 8.64 (br s, 2H), 8.04 (s, 2H), 7.53 (d, $J=9.1$ Гц, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.21-2.01 (m, 7H), 1.68-1.52 (m, 6H), 1.30-1.24 (m, 2H), 1.19-1.09 (m, 2H). MS (ESI) 656.0, 658.0 (M+H).

Стадия F. Промежуточное соединение 384F. Получение метил 8-циано-2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)хинолин-5-карбоксилата



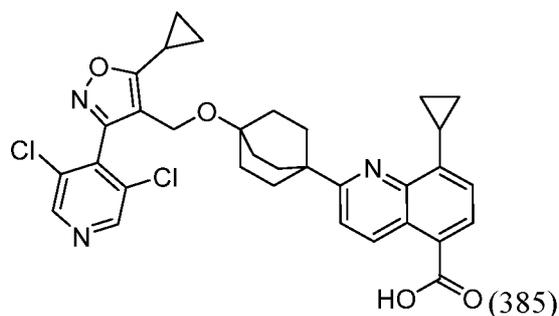
Сосуд для работы под давлением, содержащий метил-промежуточное соединение 384E (0,015 г, 0,023 ммоль), Xantphos (2,6 мг, 4,6 мкмоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4,2 мг, 4,6 мкмоль) и цианид цинка (5,4 мг, 0,046 ммоль), продували азотом (3х) и безводным DMF (0,23 мл). Реакционный сосуд закрывали крышкой и смесь перемешивали при 90°C. Через 18 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и промывали водой (3х). Органический слой промывали рассолом, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки.

Стадия G. Пример 384

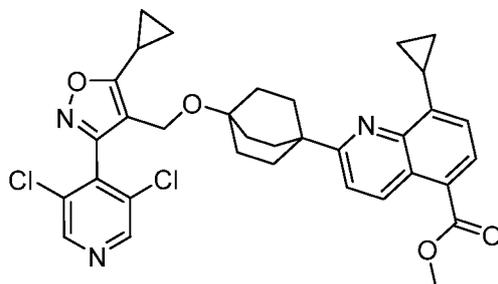
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 130 (стадия C), заменяя при необходимости промежуточное соединение 384F: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9.15 (br d, $J=9.2$ Гц, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.35 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 8.17 (br d, $J=7.3$ Гц, 1H), 7.81 (br d, $J=8.9$ Гц, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 6H), 1.55-1.42 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.13-1.06 (m, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 820. MS (ESI) 589.1 (M+H).

Пример 385

8-циклопропил-2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)хинолин-5-карбоновая кислота



Стадия А. Промежуточное соединение 385А. Получение метил 8-циклопропил-2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)хинолин-5-карбоксилата



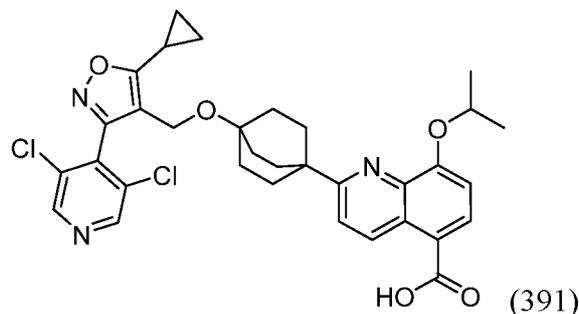
В сосуд для работы под давлением вносили циклопропилбороновую кислоту (2,9 мг, 0,034 ммоль), Промежуточное соединение 384Е (0,015 г, 0,023 ммоль), K_3PO_4 (0,015 г, 0,068 ммоль) и $Pd(Ph_3P)_4$ (1,3 мг, 1,1 мкмоль). Сосуд продували азотом (3х), затем добавляли толуол (0,28 мл) и дегазированную воду (0,028 мл). Реакционный сосуд закрывали крышкой и смесь перемешивали при 90°C. Через 18 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали рассолом. Слои разделяли и органический слой сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Неочищенный продукт использовали в дальнейшем без дополнительной очистки.

Стадия В. Пример 385

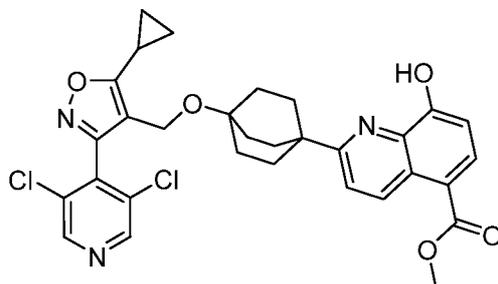
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 130 (стадия С), заменяя при необходимости промежуточное соединение 385А: 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9.54-9.04 (m, 1H), 8.86 (br s, 2H), 8.25-7.86 (m, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.28 (br s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.48 (br s, 1H), 2.33 (br s, 1H), 1.99 (br s, 6H), 1.48 (br s, 6H), 1.17 (br d, $J=4.6$ Гц, 4H), 1.10 (br d, $J=2.7$ Гц, 2H), 0.91 (br s, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 13. MS (ESI) 604.3 (M+H).

Пример 391

2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-8-изопропоксихинолин-5-карбоновая кислота



Стадия А. Промежуточное соединение 391А. Получение метил 2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-8-гидроксихинолин-5-карбоксилата

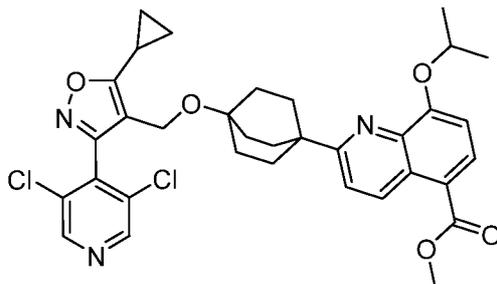


Стадия 1: В сосуд для работы под давлением вносили промежуточное соединение 384Е (0,056 г, 0,085 ммоль), бис(пинаколато)дибор (0,043 г, 0,17 ммоль), ацетат калия (0,033 г, 0,34 ммоль) и аддукт Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (3,5 мг, 4,3 мкмоль). Сосуд продували азотом (3х). Добавляли DMF (0,6 мл), сосуд закрывали и реакционную смесь перемешивали при 95°C. Через 4 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, рассолом, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт на основе сложного эфира бороната использовали в дальнейшем без дополнительной очистки.

Стадия 2: К раствору продукта, полученного выше на стадии 1 (0,060 г, 0,085 ммоль) в EtOAc (2 мл) по каплям добавляли 30% перекись водорода (водн.) (0,087 мл, 0,85 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали. Через 18 ч реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили насыщенным раствором сульфита натрия (водн.). Продукт экстрагировали EtOAc (3х). Органический слой объединяли, промывали рассолом, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 12 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,032 г, 0,053 ммоль, выход 63%) в виде бесцветного стекла. ¹Н ЯМР (500 МГц,

CHLOROFORM- d δ 9.37 (d, $J=9.1$ Гц, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.28 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.55 (d, $J=9.1$ Гц, 1H), 7.13 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.17-2.11 (m, 1H), 2.11-2.05 (m, 6H), 1.69-1.56 (m, 6H), 1.29-1.25 (m, 2H), 1.18-1.10 (m, 2H). MS (ESI) 594.1 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 391В. Получение метил 2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-8-изопропоксихинолин-5-карбоксилата



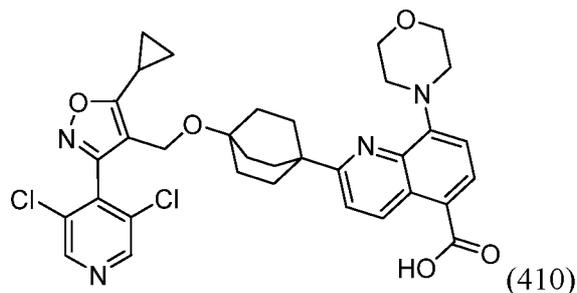
К раствору промежуточного соединения 391А (0,016 г, 0,027 ммоль) в ацетонитриле (0,27 мл) добавляли K_2CO_3 (0,011 г, 0,081 ммоль) и 2-йодпропан (8,1 мкл, 0,081 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C. Через 18 ч реакционную смесь фильтровали, концентрировали и использовали без дополнительной очистки. MS (ESI) 636.2 (M+H).

Стадия С. Пример 391

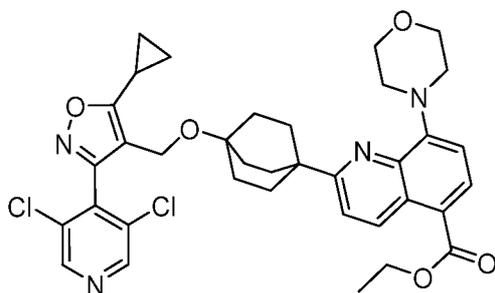
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 130 (стадия С), заменяя при необходимости промежуточное соединение 391В: 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9.26 (br d, $J=9.2$ Гц, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.16 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.65 (d, $J=9.2$ Гц, 1H), 7.21 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 4.93 (dt, $J=11.9, 6.0$ Гц, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 6H), 1.54-1.42 (m, 6H), 1.38 (d, $J=6.1$ Гц, 6H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.12-1.06 (m, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 14. MS (ESI) 622.2 (M+H).

Пример 410

2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-8-морфолинохинолин-5-карбоновая кислота



Стадия А. Промежуточное соединение 410А. Получение этил 2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-8-морфолинохинолин-5-карбоксилата



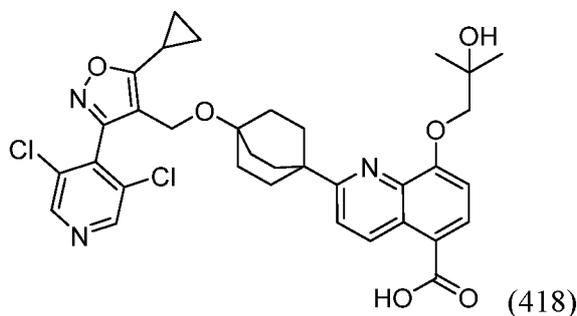
В сосуд для работы под давлением вносили промежуточное соединение 384Е (0,020 г, 0,030 ммоль), карбонат цезия (0,019 г, 0,060 ммоль) и прекатализатор RuPhos 2-го поколения (1,2 мг, 1,5 мкмоль). Сосуд продували азотом (3х) и добавляли 1,4-диоксан (0,30 мл) и морфолин (0,013 мл, 0,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C. Через 18 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, промывали водой и рассолом, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки. MS (ESI) 677.4 (M+H).

Стадия В. Пример 410

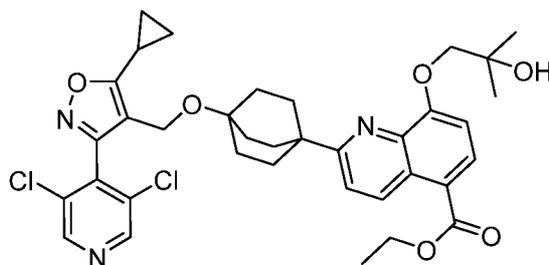
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 130 (стадия С), заменяя при необходимости промежуточное соединение 410А: ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.30 (br d, *J*=9.2 Гц, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.11 (br d, *J*=8.2 Гц, 1H), 7.62 (br d, *J*=9.2 Гц, 1H), 7.07 (br d, *J*=7.9 Гц, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.86 (br s, 4H), 3.63-3.40 (m, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.37-2.24 (m, 1H), 2.02-1.87 (m, 6H), 1.55-1.39 (m, 6H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 36. MS (ESI) 649.1 (M+H).

Пример 418

2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-
бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-8-(2-гидрокси-2-метилпропокси)хинолин-5-карбоновая
кислота



Стадия А. Промежуточное соединение 418А. Получение этил 2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-8-(2-гидрокси-2-метилпропокси)хинолин-5-карбоксилата



К раствору этил 2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-8-гидроксихинолин-5-карбоксилата (21 мг, 0,035 ммоль) и K_2CO_3 (19 мг, 0,14 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл) и воде (0,033 мл) добавляли 2,2-диметилоксиран (9,2 мкл, 0,10 ммоль). Реакционную смесь подвергали воздействию излучения при 120°C (микроволновая печь) в течение 35 мин. Реакционную смесь переносили в сосуд для работы под давлением и добавляли DMF (0,35 мл) с последующим дополнительным количеством 2,2-диметилоксирана (9,2 мкл, 0,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C (обычное нагревание) в течение 18 ч. Добавляли дополнительное количество 2,2-диметилоксирана (62 мкл, 0,70 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C. Через 18 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт использовали в дальнейшем без дополнительной очистки. MS (ESI) 680.4 (M+H).

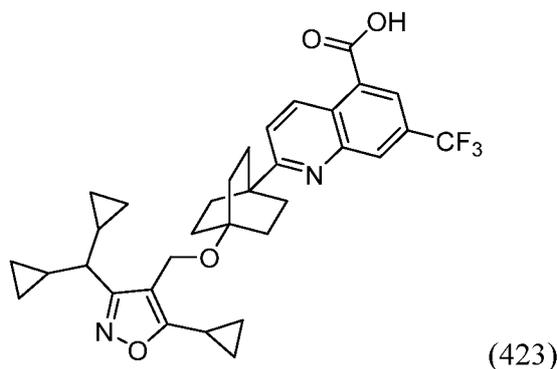
Стадия В. Пример 418

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 130 (стадия С), заменяя при

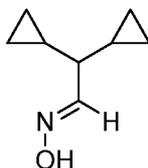
необходимости промежуточное соединение 418А: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9.24 (br d, $J=9.0$ Гц, 1H), 8.80 (br s, 2H), 8.18 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.65 (d, $J=9.1$ Гц, 1H), 7.18 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.08-1.95 (m, 6H), 1.59-1.42 (m, 6H), 1.33 (s, 6H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.13-1.04 (m, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 120. MS (ESI) 652.3 (M+H).

Пример 423

2-(4-((5-циклопропил-3-(дициклопропилметил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-7-(трифторметил)хинолин-5-карбоновая кислота

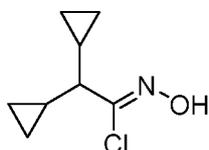


Стадия А. Промежуточное соединение 423А. Получение оксима (*E*)-2,2-дициклопропилацетальдегида



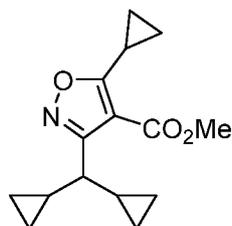
Гидрохлорид гидросиламина (1,7 г, 24 ммоль) добавляли к раствору 2,2-дициклопропилацетальдегида (2,0 г, 16 ммоль) в пиридине (8 мл). После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc . Органический слой промывали водой, рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт сушили *in vacuo*, получая указанное в заголовке соединение (1,7 г, 12 ммоль, выход 76%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 7.43 (dd, $J=1.7, 0.8$ Гц, 1H), 1.75 (br s, 1H), 1.01-0.93 (m, 2H), 0.32-0.11 (m, 4H), 0.09-0.13 (m, 4H)

Стадия В. Промежуточное соединение 423В. Получение (*Z*)-2,2-дициклопропил-*N*-гидроксиацетимидоилхлорида



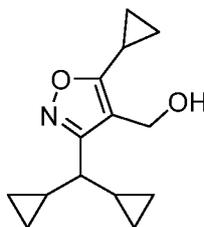
К раствору промежуточного соединения 423А (1,7 г, 12 ммоль) в DMF (16 мл) порциями добавляли NCS (2,0 г, 15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C. Через 1,5 ч смесь выливают в воду и экстрагировали EtOAc (2x). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 8,9 ммоль, выход 73%) в виде бесцветного масла. ¹Н ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 7.46 (s, 1H), 0.93-0.80 (m, 2H), 0.76-0.60 (m, 1H), 0.43 (dddd, J=9.1, 8.0, 5.8, 4.5 Гц, 2H), 0.33-0.22 (m, 2H), 0.12 (dt, J=5.6, 4.7 Гц, 2H), 0.05--0.06 (m, 2H).

Стадия С. Промежуточное соединение 423С. Получение метил 5-циклопропил-3-(дициклопропилметил)изоксазол-4-карбоксилата



В колбу объемом 25 мл, содержащую метил 3-циклопропил-3-оксопропаноат (0,75 г, 5,3 ммоль), добавляли Et₃N (1,4 мл, 10 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем охлаждали до 0°C. К этой смеси добавляли раствор промежуточного соединения 423В в EtOH (3 мл) в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали. Через 3 ч смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc (2x). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,68 г, 2,6 ммоль, выход 52%) в виде бесцветного масла. ¹Н ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 3.69 (s, 3H), 2.66-2.57 (m, 1H), 1.54 (dd, J=2.6, 2.0 Гц, 1H), 1.15-1.11 (m, 2H), 1.01-0.97 (m, 4H), 0.44-0.34 (m, 2H), 0.21 (br dd, J=8.4, 4.4 Гц, 2H), 0.12 (dd, J=9.5, 4.6 Гц, 2H), -0.01 (dd, J=9.6, 4.3 Гц, 2H). MS (ESI) 262.1 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 423D. Получение (5-циклопропил-3-(дициклопропилметил)изоксазол-4-ил)метанола



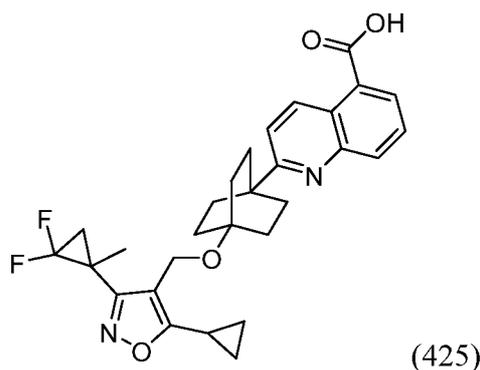
К раствору промежуточного соединения 423C (1,2 г, 4,6 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли DIBAL-H (13 мл, 13 ммоль) (1M раствор в DCM) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. К этой смеси добавляли раствор соли Рошеля (водн.) (приблизительно 100 мл), и смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали. Через 4 ч органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 20 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,82 г, 3,5 ммоль, выход 76%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 4.62 (d, $J=5.5$ Гц, 2H), 2.11-2.06 (m, 1H), 1.65 (t, $J=9.2$ Гц, 1H), 1.43 (t, $J=5.4$ Гц, 1H), 1.31-1.22 (m, 2H), 1.18 (dd, $J=4.8, 2.1$ Гц, 2H), 1.08 (dd, $J=8.3, 2.5$ Гц, 2H), 0.68-0.61 (m, 2H), 0.48-0.42 (m, 2H), 0.34 (dd, $J=9.5, 4.8$ Гц, 2H), 0.20 (dd, $J=9.5, 4.8$ Гц, 2H). MS (ESI) 234.0 (M+H).

Стадия E. Пример 423

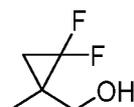
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 384, заменяя при необходимости промежуточное соединение 423D и метил 7-(трифторметил)хинолин-5-карбоксилат: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9.18 (br d, $J=9.1$ Гц, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.85 (br d, $J=9.1$ Гц, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.13-2.08 (m, 1H), 2.04 (br d, $J=7.3$ Гц, 6H), 1.76 (br s, 6H), 1.48-1.39 (m, 1H), 1.13 (br dd, $J=8.2, 4.4$ Гц, 2H), 1.02-0.96 (m, 2H), 0.90 (br d, $J=2.6$ Гц, 2H), 0.53-0.41 (m, 2H), 0.28-0.20 (m, 4H), 0.02 (br d, $J=5.5$ Гц, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 67. MS (ESI) 581.4 (M+H)

Пример 425

2-(4-((5-циклопропил-3-(2,2-дифтор-1-метилциклопропил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)хинолин-5-карбоновая кислота

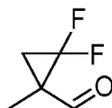


Стадия А. Промежуточное соединение 425А. Получение (2,2-дифтор-1-метилциклопропил)метанола



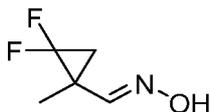
К суспензии ЛАН (0,17 г, 4,5 ммоль) в THF (8 мл) по каплям добавляли раствор 2,2-дифтор-1-метилциклопропан-1-карбоновой кислоты (0,61 г, 4,5 ммоль) в THF (8 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали. Через 4 ч реакцию осторожно гасили водой (0,17 мл) с последующим 15% NaOH (водн.) (0,17 мл). После перемешивания в течение 15 мин добавляли твердый MgSO₄. После перемешивания в течение дополнительных 15 мин реакционную смесь фильтровали и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (0,53 г, 4,3 ммоль, выход 97%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 3.72-3.68 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.31 (dd, *J*=2.9, 1.5 Гц, 3H), 1.24 (ddd, *J*=13.8, 7.6, 4.1 Гц, 1H), 1.07 (ddd, *J*=12.1, 7.8, 4.1 Гц, 1H).

Стадия В. Промежуточное соединение 425В. Получение 2,2-дифтор-1-метилциклопропан-1-карбальдегида



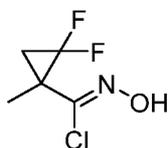
РСС (0,64 г, 3,0 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 425А (0,33 г, 2,7 ммоль) в DCM (10 мл). После перемешивания в течение 2 ч смесь фильтровали через целит, осадок на фильтре промывали DCM (10 мл) и полученный фильтрат использовали на следующих стадиях без дополнительной обработки или определения характеристик.

Стадия С. Промежуточное соединение 425С. Получение оксима (*E*)-2,2-дифтор-1-метилциклопропан-1-карбальдегида



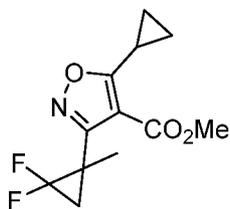
Пиридин (2,6 мл, 32 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 425B (0,32 г, 2,7 ммоль) в DCM (20 мл). К этой смеси добавляли гидрохлорид гидроксилamina (0,28 г, 4,1 ммоль). После перемешивания в течение 3,5 ч реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали DCM. Органические слои промывали рассолом, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (0,29 г, 2,1 ммоль, выход 79%) в виде зеленоватого полутвердого вещества. MS (ESI) 136.0 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 425С. Получение (Z)-2,2-дифтор-N-гидрокси-1-метилциклопропан-1-карбимидоилхлорида



К раствору промежуточного соединения 425B (0,29 г, 2,2 ммоль) в DMF (3 мл) порциями добавляли NCS (0,32 г, 2,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C. Через 2,5 ч смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc (2x). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 12 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 0,885 ммоль, выход 41%) в виде бесцветного масла. MS (ESI) 169.9 (M+H).

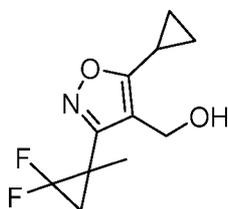
Стадия D. Промежуточное соединение 425D. Получение метил 5-циклопропил-3-(2,2-дифтор-1-метилциклопропил)изоксазол-4-карбоксилата



В сосуд, содержащий метил 3-циклопропил-3-оксопропаноат (140 мг, 0,97 ммоль), добавляли Et_3N (250 мкл, 1,8 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 20 мин добавляли раствор промежуточного соединения 425C (150 мг, 0,89 ммоль) в EtOH (0,5 мл), после чего прозрачный раствор превращался в

суспензию. После перемешивания в течение 1 ч смесь разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой, рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 12 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 0,58 ммоль, выход 66%) в виде бесцветного масла. ¹Н ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 3.97-3.85 (m, 3H), 2.91-2.73 (m, 1H), 1.96 (ddd, *J*=13.0, 8.2, 4.3 Гц, 1H), 1.53 (d, *J*=1.5 Гц, 3H), 1.50-1.42 (m, 1H), 1.25-1.17 (m, 4H). MS (ESI) 258.1 (M+H).

Стадия Е. Промежуточное соединение 425Е. Получение (5-циклопропил-3-(2,2-дифтор-1-метилциклопропил)изоксазол-4-ил)метанола



К раствору промежуточного соединения 425D (150 мг, 0,58 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли DIBAL-H (1,6 мл, 1,6 ммоль) (1М раствор в DCM) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. К этой смеси добавляли раствор соли Рошеля (водн.) (приблизительно 5 мл), и смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали. Через 2 ч органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (4 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 4 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 0,39 ммоль, выход 67%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 4.60 (d, *J*=3.7 Гц, 2H), 2.15-1.99 (m, 3H), 1.56 (dd, *J*=3.0, 1.9 Гц, 3H), 1.47 (ddd, *J*=12.0, 8.0, 5.3 Гц, 1H), 1.14 (td, *J*=3.1, 1.3 Гц, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). MS (ESI) 230.1 (M+H).

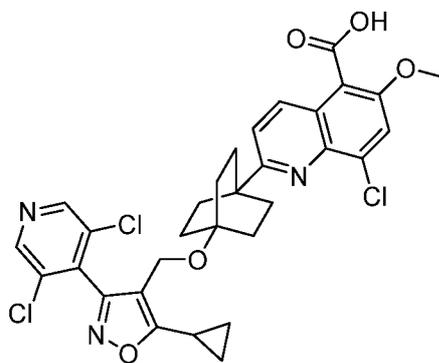
Стадия F. Пример 425

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 384, заменяя при необходимости промежуточное соединение 425Е и метил хинолин-5-карбоксилат: (3,7 мг, 0,0070 ммоль, выход 13%). ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.20 (br d, *J*=8.9 Гц, 1H), 8.11 (br t,

$J=7.5$ Гц, 2H), 7.80-7.58 (m, 2H), 4.45-4.24 (m, 2H), 2.23-2.05 (m, 7H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.88 (br d, $J=8.9$ Гц, 6H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.52 (br s, 3H), 1.09 (br d, $J=8.2$ Гц, 2H), 0.99 (br d, $J=7.0$ Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 3400. MS (ESI) 509.3 (M+H).

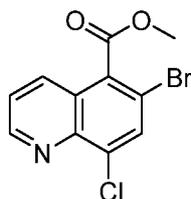
Пример 426

8-хлор-2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-метоксихинолин-5-карбоновая кислота



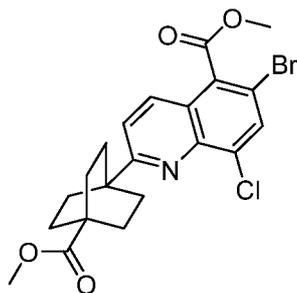
(426)

Стадия А. Промежуточное соединение 426А. Получение метил 6-бром-8-хлорхинолин-5-карбоксилата



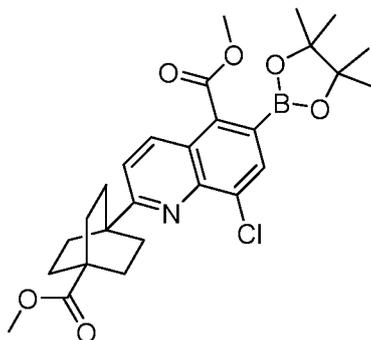
К раствору 6-бром-8-хлорхинолин-5-карбоновой кислоты (2,6 г, 9,0 ммоль) в DMF (18 мл) добавляли K₂CO₃ (3,7 г, 27 ммоль) и йодметан (6,7 мл, 14 ммоль) (2М раствор в *трет*-бутилметилом эфире). После перемешивания в течение 3 ч смесь разбавляли водой и водную фазу экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 12 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (2,3 г, 7,5 ммоль, выход 84%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 9.08 (dd, $J=4.2$, 1.5 Гц, 1H), 8.16 (dd, $J=8.6$, 1.8 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.56 (dd, $J=8.6$, 4.2 Гц, 1H), 4.08 (s, 3H). MS (ESI) 301.9 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 426В. Получение метил 6-бром-8-хлор-2-(4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)хинолин-5-карбоксилата



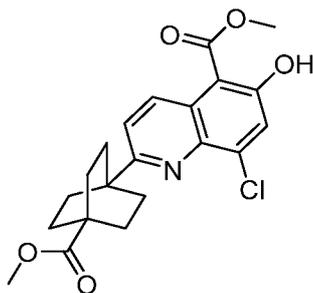
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 384В, заменяя при необходимости промежуточное соединение 426А: (0,79 г, 1,7 ммоль, выход 39 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.06-7.99 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.11-2.04 (m, 6H), 2.01-1.93 (m, 6H). MS (ESI) 468.1 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 426С. Получение метил 8-хлор-2-(4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин-5-карбоксилата



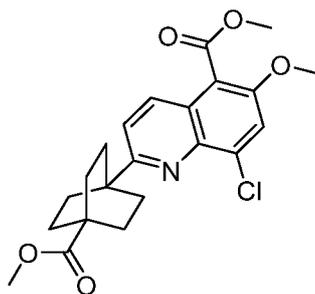
В круглодонную колбу вносили промежуточное соединение 426В (0,79 г, 1,7 ммоль), бис(пинаколато)дибор (0,65 г, 2,5 ммоль), ацетат калия (0,50 г, 5,1 ммоль) и аддукт $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,062 г, 0,085 ммоль). Сосуд продували и промывали азотом. К этой смеси добавляли 1,4-диоксан (11 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80°C . Через 16 ч смесь охлаждали и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой, рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт сушили *в вакууме*, получая указанное в заголовке соединение (приблизительно 1,2 г, неочищенное) в виде коричневой пены. MS (ESI) 514.3 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 426D. Получение метил 8-хлор-6-гидрокси-2-(4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)хинолин-5-карбоксилата



К раствору промежуточного соединения 426С (0,87 г, 1,7 ммоль) в EtOAc (34 мл) по каплям добавляли 30% перекись водорода (водн.) (1,7 мл, 17 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали. Через 2 ч смесь охлаждали до 0°C и гасили насыщенным раствором дисульфита натрия (водн.). Водную фазу экстрагировали EtOAc (3x). Органическую фазу объединяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,68 г, 1,7 ммоль, выход 100%) в виде коричневого масла. ¹Н ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 9.03-8.91 (m, 1H), 7.57-7.41 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.74-3.62 (m, 4H), 2.08-2.03 (m, 6H), 2.00-1.95 (m, 6H). MS (ESI) 404.1 (M+H).

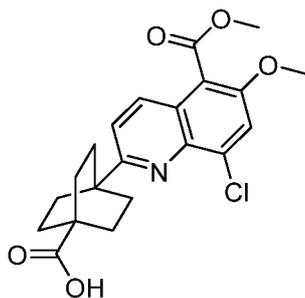
Стадия Е. Промежуточное соединение 426Е. Получение метил 8-хлор-6-метокси-2-(4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)хинолин-5-карбоксилата



К раствору промежуточного соединения 426D (250 мг, 0,62 ммоль) и K₂CO₃ (260 мг, 1,9 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли йодметан (460 мкл, 0,93 ммоль) (2М раствор в трет-бутилметиловом эфире). После перемешивания в течение 18 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой, рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем; А = DCM, В = MeOH; градиент 15 мин; 100% А; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли,

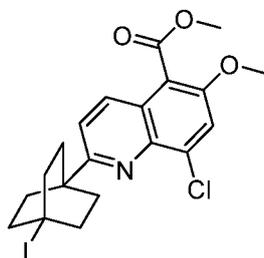
концентрировали и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 0,48 ммоль, выход 77%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.09 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51-7.44 (m, 1H), 4.01 (d, $J=1.3$ Гц, 3H), 3.98-3.95 (m, 3H), 3.69 (d, $J=1.3$ Гц, 3H), 2.10-2.02 (m, 6H), 2.00-1.91 (m, 6H). MS (ESI) 418.2 (M+H).

Стадия F. Промежуточное соединение 426F. Получение 4-(8-хлор-6-метокси-5-(метоксикарбонил)хинолин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты



К раствору промежуточного соединения 426E (200 мг, 0,48 ммоль) в THF (4 мл) и MeOH (1 мл) добавляли 2M NaOH (водн.) (2,4 мл, 4,8 ммоль). После перемешивания в течение 18 ч летучие растворители концентрировали. Полученную водную фазу подкисляли 1M HCl (водн.) (pH ~3) и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт сушили *в вакууме*, получая указанное в заголовке соединение (190 мг, 0,47 ммоль, выход 98%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.09 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.10-2.05 (m, 6H), 2.04-1.97 (m, 7H). MS (ESI) 418.2 (M+H). MS (ESI) 404.2 (M+H).

Стадия G. Промежуточное соединение 426G. Получение метил 8-хлор-2-(4-йодбицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-метоксихинолин-5-карбоксилата



К раствору промежуточного соединения 426F (190 мг, 0,47 ммоль) в хлорбензоле (23 мл) добавляли диацетат йодбензола (170 мг, 0,52 ммоль) и йод (360 мг, 1,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C и подвергали воздействию синего излучения LED. Через 3 ч смесь охлаждали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; А

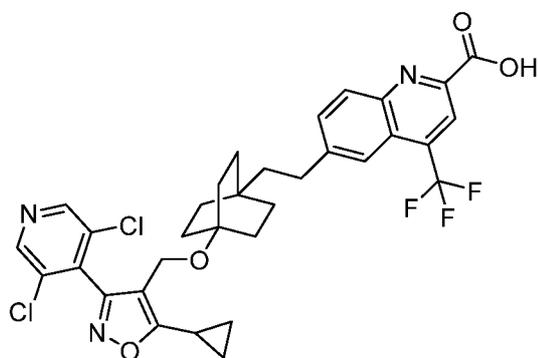
= НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 12 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 0,26 ммоль, выход 55%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM- d) δ 8.08 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 2.66-2.60 (m, 6H), 2.21-2.15 (m, 6H). MS (ESI) 485.7 (M+H).

Стадия Н. Пример 426

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 4 (стадия Е), путем реакции промежуточного соединения 426G и (5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-изоксазол-4-ил)метанола: (3,7 мг, 0,0070 ммоль, выход 13%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.80 (s, 2H), 8.06 (br d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.97 (br d, $J=7.6$ Гц, 6H), 1.49 (br d, $J=6.9$ Гц, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 12. MS (ESI) 628.3 (M+H).

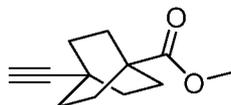
Пример 430

6-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоновая кислота



(430)

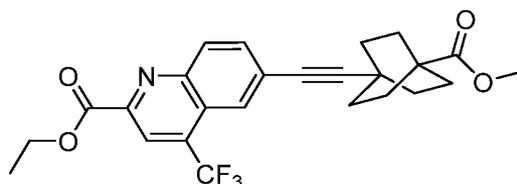
Стадия А. Промежуточное соединение 430А. Получение метил 4-этинилбицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



В высушенную в печи колбу вносили промежуточное соединение 159В (120 мг, 0,61 ммоль) и K_2CO_3 (170 мг, 1,2 ммоль). Добавляли безводный MeOH (2,4 мл) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере N_2 . Через 30 мин добавляли диметил (1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (140 мг, 0,73 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч смесь разбавляли эфиром, промывали водой, рассолом, сушили над MgSO_4 ,

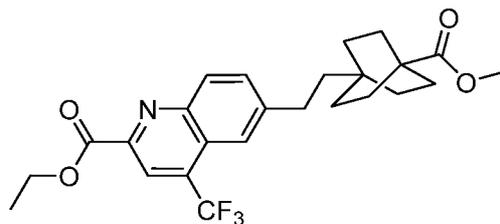
фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 12 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (75 мг, 0,39 ммоль, выход 64%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-*d*) δ 3.64 (s, 3H), 2.09 (s, 1H), 1.80 (s, 12H).

Стадия В. Промежуточное соединение 430В. Получение метил 4-этинилбицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 130В, заменяя при необходимости промежуточное соединение 430А: (100 мг, 0,22 ммоль, выход 91%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-*d*) δ 8.45 (s, 1H), 8.30 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (dd, $J=8.9, 1.7$ Гц, 1H), 4.58 (q, $J=7.1$ Гц, 2H), 3.67 (s, 3H), 1.98-1.84 (m, 12H), 1.50 (t, $J=7.2$ Гц, 3H). MS (ESI) 460.6 (M+H).

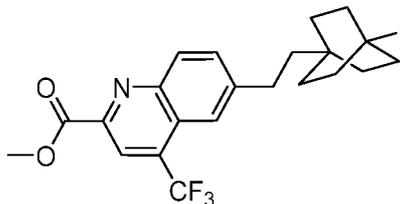
Стадия С. Промежуточное соединение 430С. Получение этил 6-(2-(4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоксилата



Раствор промежуточного соединения 430В (100 мг, 0,22 ммоль) в MeOH (7 мл) продували и промывали N_2 . К этой смеси добавляли палладий на угле (23 мг, 0,022 ммоль) (загрузка 10 масс.%, матрица активированного угля), и сосуд снова продували и промывали N_2 . Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 атм, баллон). Через 18 ч смесь разбавляли 1,4-диоксаном (2 мл) и добавляли DDQ (150 мг, 0,65 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин реакционную смесь разбавляли EtOAc. Органический слой промывали 2N NaOH (водн.), рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной

флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 12 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 0,065 ммоль, выход 30%) в виде коричневого масла. ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.48-8.46 (m, 1H), 8.37-8.29 (m, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.74 (dd, $J=8.8$, 1.4 Гц, 1H), 4.61 (d, $J=7.2$ Гц, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.83-2.75 (m, 2H), 1.94-1.89 (m, 2H), 1.88-1.82 (m, 6H), 1.58-1.52 (m, 9H). MS (ESI) 464.4 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 430D. Получение метил 6-(2-(4-йодбицикло[2.2.2]октан-1-ил)этил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 426G (стадии F и G), заменяя при необходимости промежуточное соединение 430C: (19 мг, 0.037 ммоль, выход 53 %) (с примесями). MS (ESI) 518.2 (M+H).

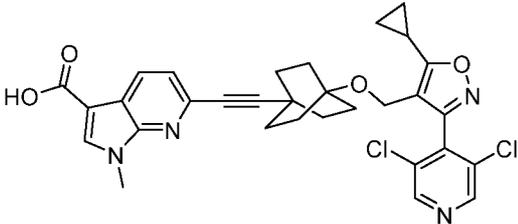
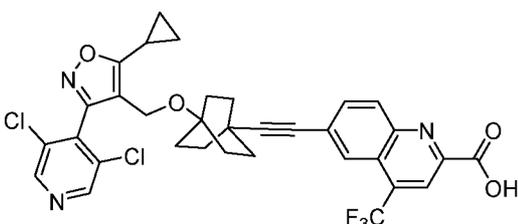
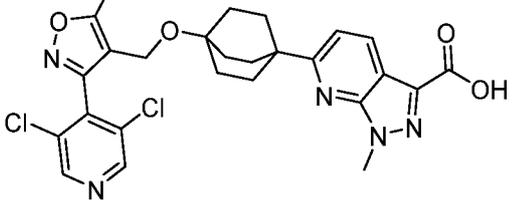
Стадия F. Пример 430

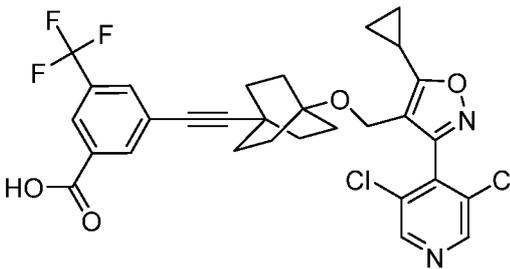
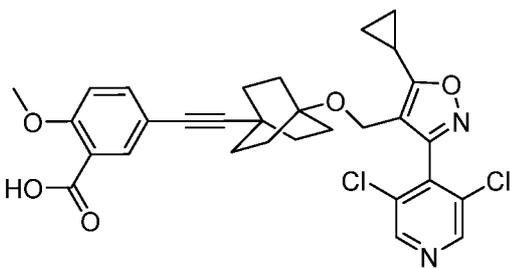
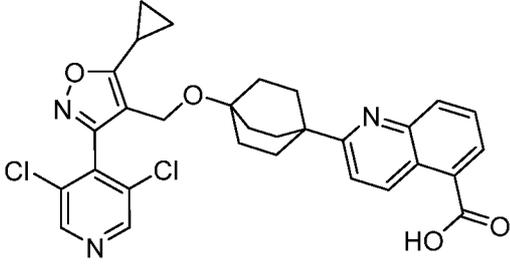
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 4 (стадия E), путем реакции промежуточного соединения 430D и (5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метанола: (2,4 мг, 0,0040 ммоль, выход 29%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.87-8.68 (m, 2H), 8.40-8.07 (m, 2H), 7.85-7.63 (m, 2H), 4.33-4.09 (m, 2H), 2.77-2.64 (m, 2H), 2.34-2.21 (m, 1H), 1.47-1.39 (m, 6H), 1.37 (br d, $J=8.5$ Гц, 2H), 1.31 (br d, $J=7.0$ Гц, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.07 (br d, $J=2.7$ Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 24. MS (ESI) 660.3 (M+H).

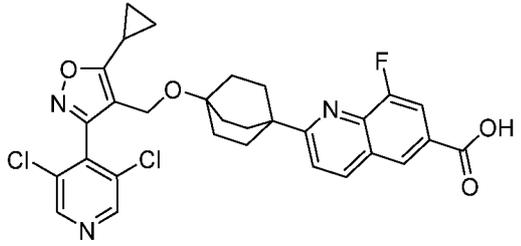
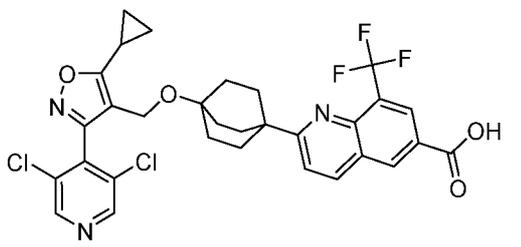
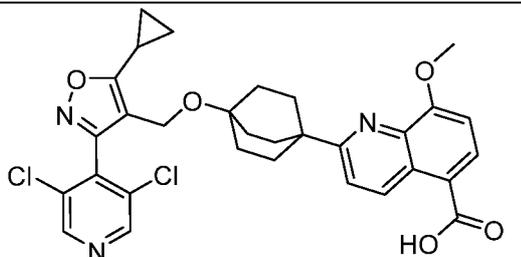
Соединения по следующим примерам (в таблице 7) получали в соответствии со способами, описанными где-либо в настоящем документе, используя подходящие исходные материалы, реагенты и условия.

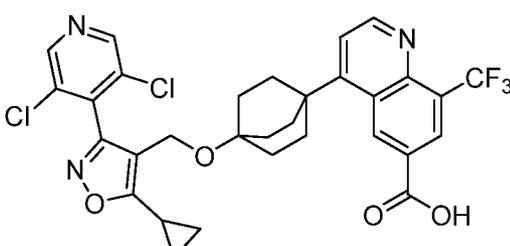
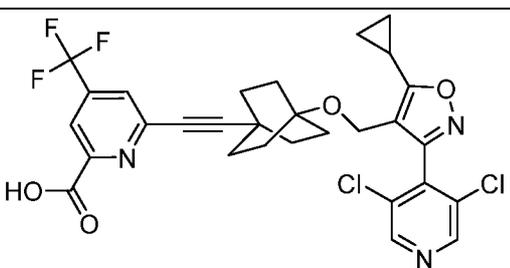
Таблица 7

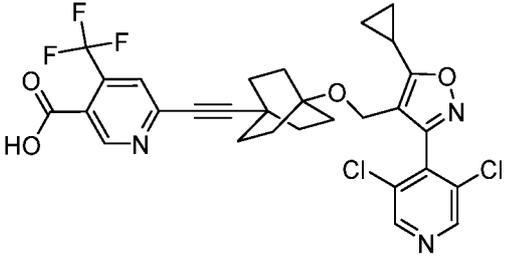
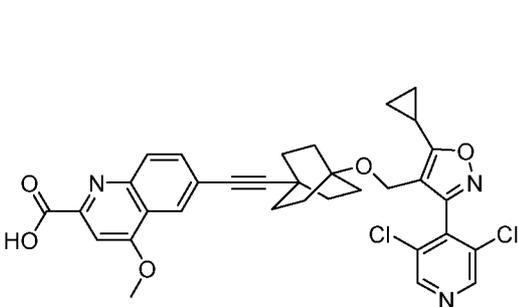
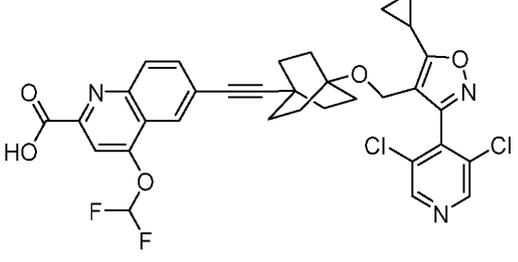
№ Пр.	Структура и название	^1H ЯМР, FXR EC ₅₀ & MS (ESI)	Метод
-------	----------------------	---	-------

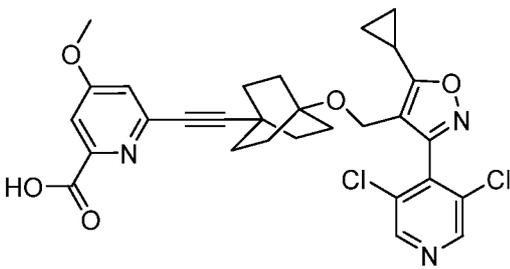
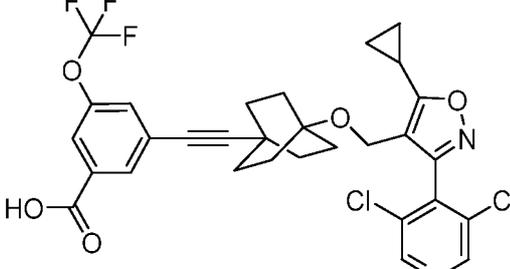
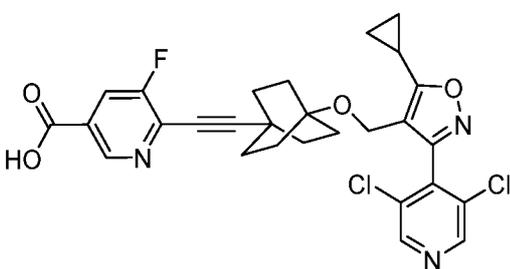
363	 <p>6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-1-метил-1<i>H</i>-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-3-карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.85 (br s, 2H), 8.25 (br s, 2H), 7.26 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.81 (br s, 3H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.94-1.74 (m, 6H), 1.49-1.31 (m, 6H), 1.16 (br s, 2H), 1.13-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 260. MS (ESI) 591.2 (M+H).	Пр. 130
364	 <p>6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-4-(трифторметил)-хинолин-2-карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.36 (br s, 1H), 8.28 (br d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.98 (br d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.88 (br d, $J=6.1$ Гц, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.02-1.81 (m, 6H), 1.56-1.36 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.13-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 42. MS (ESI) 656 (M+H).	Пр. 130
365	 <p>6-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1-метил-1<i>H</i>-пирразоло[3,4-<i>b</i>]пиридин-3-карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.82 (s, 2H), 8.33 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.34 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.09-1.90 (m, 6H), 1.63-1.42 (m, 6H), 1.22-1.13 (m, 2H), 1.10 (br d, $J=3.0$ Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 49.	Пр. 384

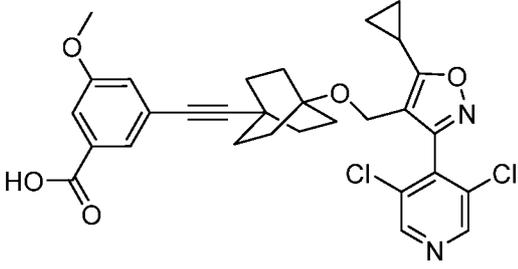
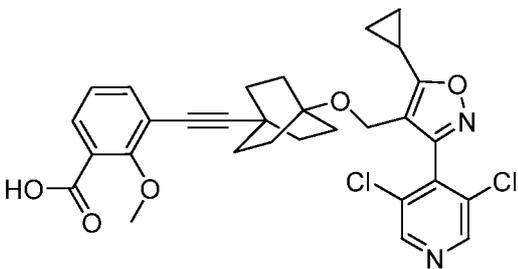
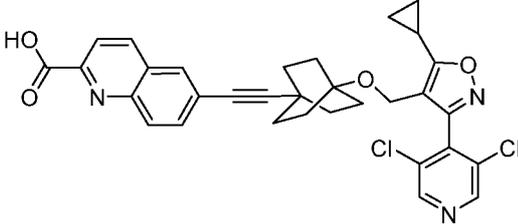
366	 <p>3-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-5-(трифторметил)бензойная кислота</p>	<p>MS (ESI) 568.3 (M+H).</p> <p>¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 3.53-3.27 (m, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.98-1.78 (m, 6H), 1.56-1.35 (m, 6H), 1.15 (dt, J=8.2, 2.9 Гц, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 27. MS (ESI) 605.1 (M+H).</p>	Пр. 130
367	 <p>5-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-2-метоксибензойная кислота</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.80 (s, 2H), 7.52 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.42 (br d, J=8.7 Гц, 1H), 7.07 (d, J=8.8 Гц, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.89-1.71 (m, 6H), 1.49-1.33 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 91. MS (ESI) 567.1 (M+H).</p>	Пр. 130
368	 <p>2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)хинолин-5-карбоновая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.16 (br d, J=4.2 Гц, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.15 (br s, 1H), 8.11 (br d, J=7.5 Гц, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.08-1.92 (m, 6H), 1.61-1.45 (m, 6H), 1.22-</p>	Пр. 384

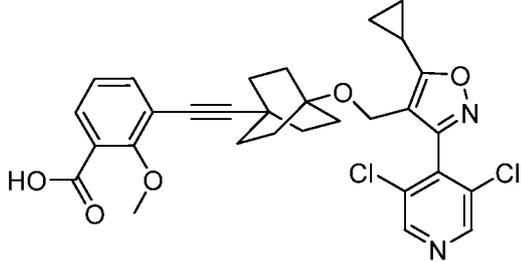
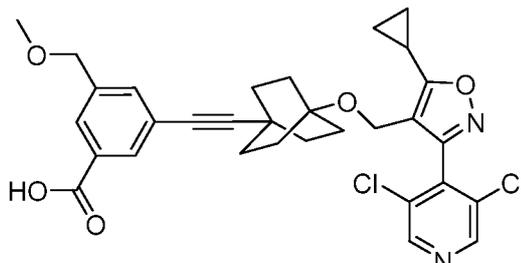
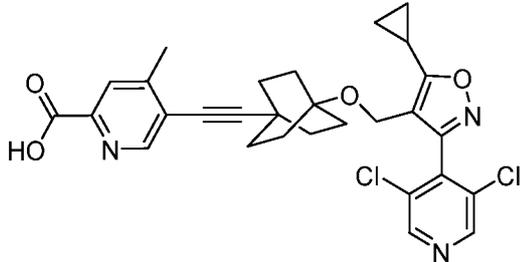
		1.14 (m, 2H), 1.13-1.07 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 36. MS (ESI) 564.1 (M+H).	
369	 <p>2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-8-фторхинолин-6-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.85 (s, 2H), 8.41 (br d, <i>J</i> =8.9 Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.87 (br d, <i>J</i> =11.6 Гц, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> =8.9 Гц, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.39-2.29 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 6H), 1.56-1.43 (m, 6H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.13-1.06 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 41. MS (ESI) 582.2 (M+H).	Пр. 384
370	 <p>2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-8-(трифторметил)хинолин-6-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.87 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.59 (d, <i>J</i> =8.9 Гц, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> =8.9 Гц, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.39-2.28 (m, 1H), 2.05-1.91 (m, 6H), 1.57-1.42 (m, 6H), 1.23-1.15 (m, 2H), 1.14-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 56. MS (ESI) 632.2 (M+H).	Пр. 384
371	 <p>2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.27 (d, <i>J</i> =9.2 Гц, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.21 (d, <i>J</i> =8.2 Гц, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> =9.2 Гц, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> =8.5 Гц, 1H), 4.27 (s,	Пр. 384

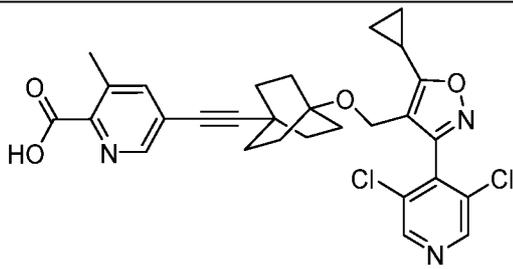
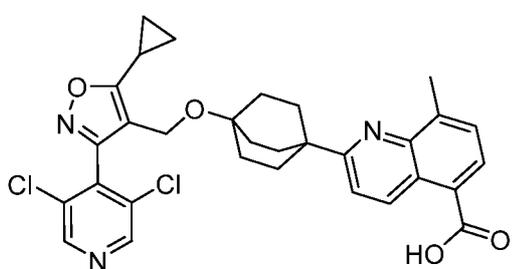
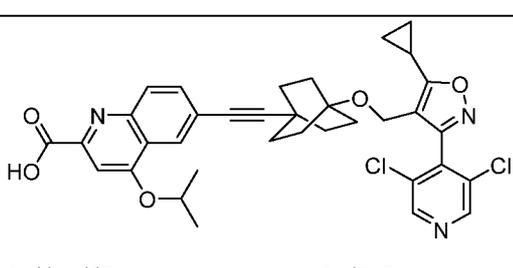
	дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил) метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-8-метоксихинолин-5-карбоновая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 2.28 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 6H), 1.53-1.40 (m, 6H), 1.23-1.15 (m, 2H), 1.10 (br d, <i>J</i> =2.7 Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 18. MS (ESI) 594.1 (M+H).	
372	 <p>4-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил) метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-8-(трифторметил)хинолин-6-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.28 (s, 1H), 8.97 (br d, <i>J</i> =4.5 Гц, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 7.51 (br d, <i>J</i> =4.5 Гц, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.16 (br s, 6H), 1.63 (br s, 6H), 1.22-1.15 (m, 2H), 1.11 (br d, <i>J</i> =2.7 Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 570. MS (ESI) 632.1 (M+H).	Пр. 384
373	 <p>6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил) метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил) этинил)-4-(трифторметил)-пиколиновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 2H), 8.22-7.90 (m, 1H), 7.87-7.54 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.37-2.26 (m, 1H), 1.99-1.75 (m, 6H), 1.40 (br s, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, <i>J</i> =3.1 Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 460. MS (ESI) 606.2 (M+H).	Пр. 130

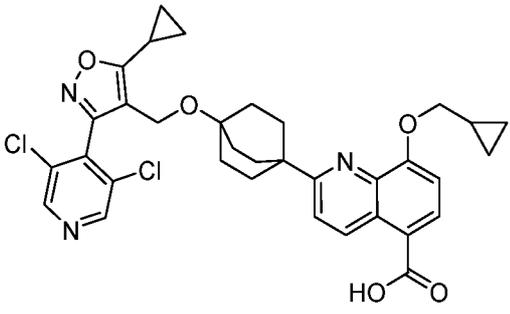
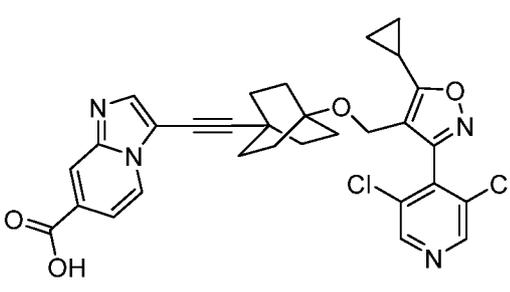
374	 <p>6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-4-(трифторметил)-никотиновая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.35-2.26 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 6H), 1.47-1.34 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 130. MS (ESI) 606.1 (M+H).	Пр. 130
375	 <p>6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-4-метоксихинолин-2-карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.84 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.69 (br d, $J=8.9$ Гц, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 2.36-2.24 (m, 1H), 1.86 (br d, $J=7.9$ Гц, 6H), 1.46-1.36 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 57. MS (ESI) 618.1 (M+H).	Пр. 130
376	 <p>6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-4-(дифторметокси)хинолин-2-карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.84 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87-7.73 (m, 2H), 7.69-7.49 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.05-1.79 (m, 6H), 1.58-1.34 (m, 6H), 1.27-1.15 (m, 2H), 1.14-0.98 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 27. MS	Пр. 130

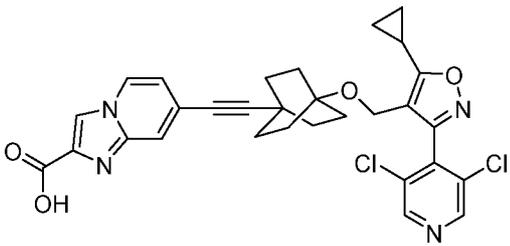
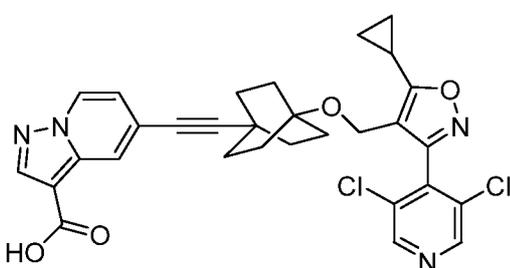
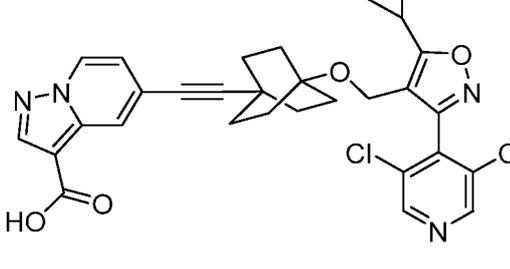
		(ESI) 654 (M+H).	
377	 <p>6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-4-метоксипиколиновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> =2.1 Гц, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> =2.1 Гц, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.36-2.25 (m, 1H), 1.94-1.79 (m, 6H), 1.44-1.35 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 390. MS (ESI) 568.3 (M+H).	Пр. 130
378	 <p>3-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-5-(трифторметокси)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.82 (s, 2H), 7.80 (br s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 6H), 1.43-1.33 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 130. MS (ESI) 621.1 (M+H).	Пр. 130
379	 <p>6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-5-фторникотиновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 8.78 (br s, 1H), 8.01 (br d, <i>J</i> =5.8 Гц, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 6H), 1.50-1.38 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 240. MS (ESI) 556.2	Пр. 130

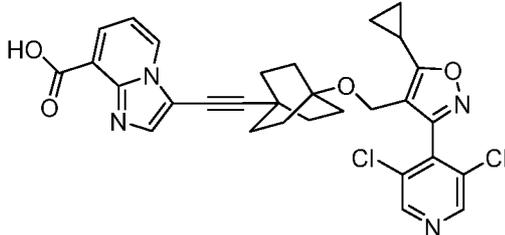
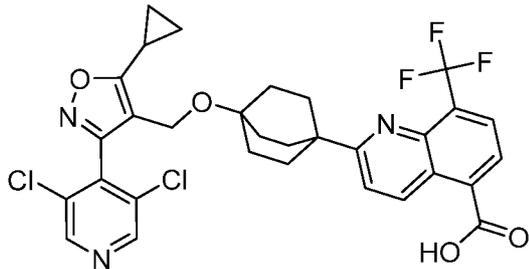
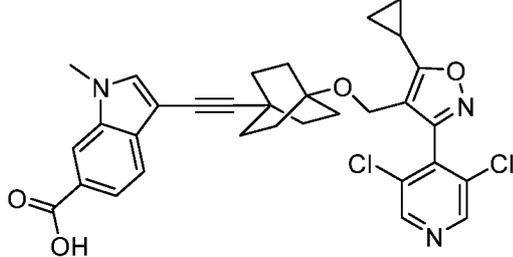
		(M+H).	
380	 <p>3-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-5-метоксибензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 6H), 1.44-1.31 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.09-1.01 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 24. MS (ESI) 567 (M+H).	Пр. 130
381	 <p>3-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-2-метоксибензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 7.54 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 7.41 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 7.11 (t, J=7.6 Гц, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 6H), 1.43-1.31 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 220. MS (ESI) 567.1 (M+H).	Пр. 130
382	 <p>6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)хинолин-2-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 2H), 8.46 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 8.06 (br s, 3H), 7.69 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.35-2.26 (m, 1H), 1.94-1.78 (m, 6H), 1.49-1.34 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.14-1.04 (m, 2H).	Пр. 130

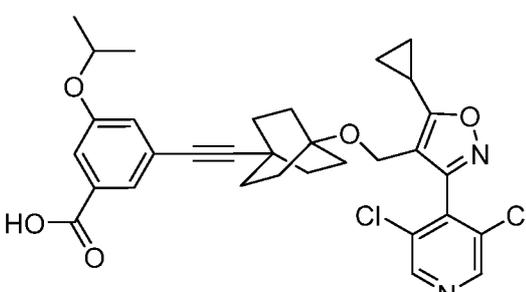
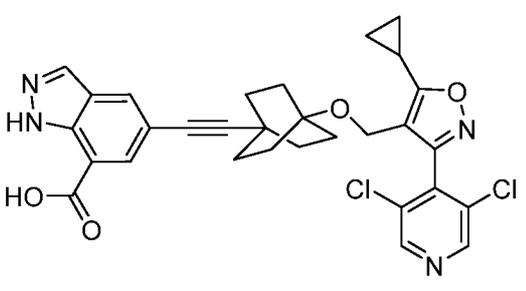
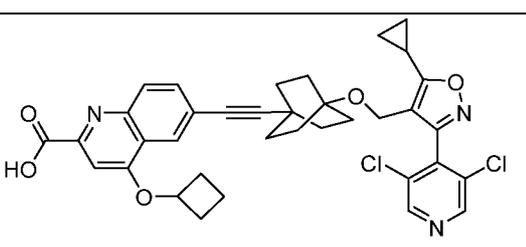
		2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 62. MS (ESI) 588.2 (M+H).	
383	 <p>3-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-2-метоксибензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.77 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.71-3.68 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.57-1.42 (m, 6H), 1.36-1.23 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.08-0.99 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 820. MS (ESI) 567.1 (M+H).	Пр. 130
386	 <p>3-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-5-(метоксиметил)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.87-1.73 (m, 6H), 1.44-1.29 (m, 6H), 1.21-1.11 (m, 2H), 1.09-1.01 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 31. MS (ESI) 581.4 (M+H).	Пр. 130
387	 <p>5-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-4-метилпиколиновая</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 2H), 8.47 (br s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.35 (br s, 3H), 2.33-2.28 (m, 1H), 1.91-1.77 (m, 6H), 1.46-1.31 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 57.	Пр. 130

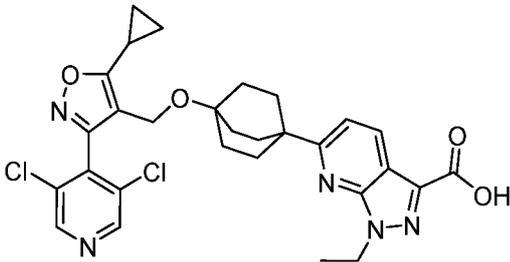
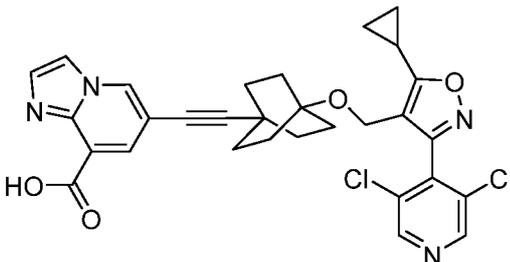
	кислота	MS (ESI) 552 (M+H).	
388	 <p>5-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-3-метилпиколиновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.76 (br s, 2H), 7.40-7.06 (m, 2H), 4.13 (br s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.24 (br s, 1H), 1.64-1.19 (m, 12H), 1.13 (br s, 2H), 1.03 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 55. MS (ESI) 552.2 (M+H).	Пр. 130
389	 <p>2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-8-метилхинолин-5-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.21 (br d, <i>J</i> =9.2 Гц, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.09 (br d, <i>J</i> =7.3 Гц, 1H), 7.71-7.60 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.08-1.89 (m, 6H), 1.56-1.43 (m, 6H), 1.20-1.14 (m, 2H), 1.14-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 6. MS (ESI) 578.1 (M+H).	Пр. 385
390	 <p>6-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-4-изопропоксихинолин-2-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.82 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.01 (br d, <i>J</i> =8.9 Гц, 1H), 7.68 (br d, <i>J</i> =8.2 Гц, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.11-5.00 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.35-2.26 (m, 1H), 1.85 (br d, <i>J</i> =7.6 Гц, 6H), 1.43 (br d, <i>J</i> =5.8 Гц, 6H), 1.40 (br d, <i>J</i> =7.3 Гц,	Пр. 130

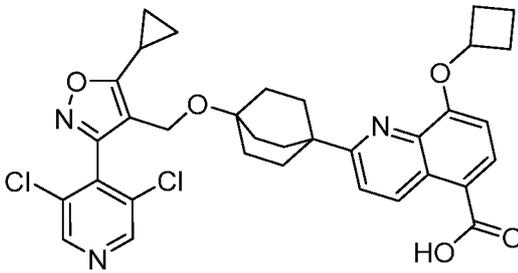
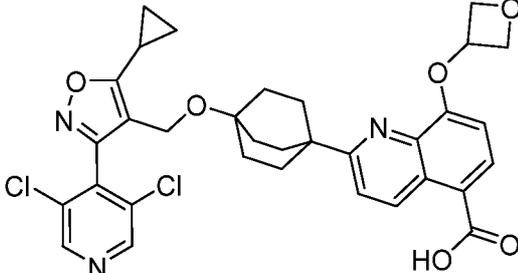
		6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 20. MS (ESI) 646.3 (M+H).	
392	 <p>2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-8-(циклопропилметокси)хинолин-5-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.29 (br d, J=9.0 Гц, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.11 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 7.59 (br d, J=8.8 Гц, 1H), 7.16 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.15 (d, J=6.4 Гц, 2H), 2.30 (td, J=8.5, 4.7 Гц, 1H), 2.05-1.94 (m, 6H), 1.56-1.45 (m, 6H), 1.39-1.29 (m, 1H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.13-1.04 (m, 2H), 0.67-0.56 (m, 2H), 0.52-0.39 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 24. MS (ESI) 634.1 (M+H).	Пр. 391
393	 <p>3-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)имидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.29 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.49 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 6H), 1.46-1.33 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 270. MS (ESI) 577 (M+H).	Пр. 130

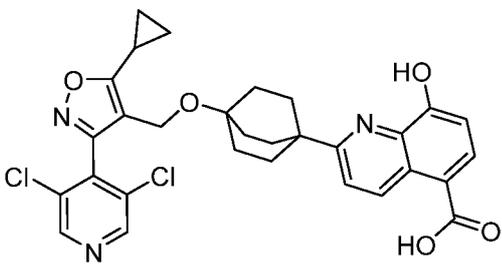
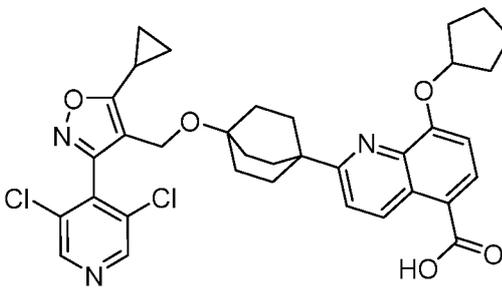
394	 <p>7-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.77 (s, 2H), 8.58-8.26 (m, 2H), 7.63-7.38 (m, 1H), 6.83 (br s, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 6H), 1.46-1.35 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 180. MS (ESI) 577.3 (M+H).	Пр. 130
395	 <p>5-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.76 (br d, $J=7.0$ Гц, 1H), 8.40 (br s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 6.96 (br d, $J=7.0$ Гц, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.30 (br s, 1H), 1.95-1.75 (m, 6H), 1.39 (br s, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 120. MS (ESI) 577.2 (M+H).	Пр. 130
396	 <p>5-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.76 (s, 2H), 8.55 (br s, 1H), 8.21 (br s, 1H), 7.38 (br s, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.30 (br s, 3H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 6H), 1.46-1.35 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 1100.	Пр. 130

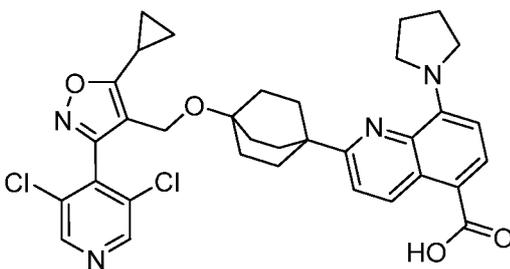
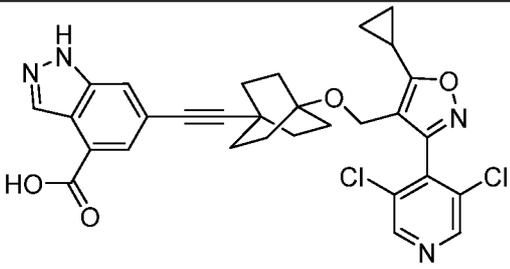
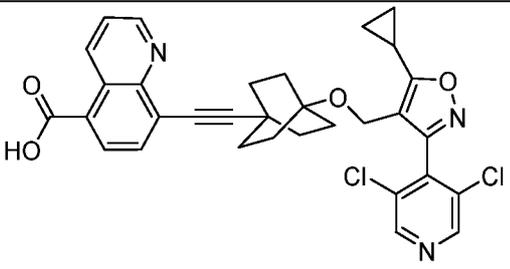
		MS (ESI) 591.3 (M+H).	
397	 <p>3-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 2H), 8.57 (d, <i>J</i> =6.4 Гц, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> =7.0 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> =7.0 Гц, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.01-1.84 (m, 6H), 1.50-1.35 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.12-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 48. MS (ESI) 577 (M+H).	Пр. 130
398	 <p>2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-8-(трифторметил)хинолин-5-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.13 (br d, <i>J</i> =9.2 Гц, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.12 (br d, <i>J</i> =7.6 Гц, 1H), 8.05 (br d, <i>J</i> =7.6 Гц, 1H), 7.72 (br d, <i>J</i> =9.2 Гц, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.38-2.25 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 6H), 1.54-1.41 (m, 6H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.13-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 30. MS (ESI) 632.1 (M+H).	Пр. 384
399	 <p>3-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.80 (d, <i>J</i> =2.0 Гц, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.71 (br d, <i>J</i> =8.2 Гц, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> =8.2 Гц, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.29 (br s, 1H), 1.86	Пр. 130

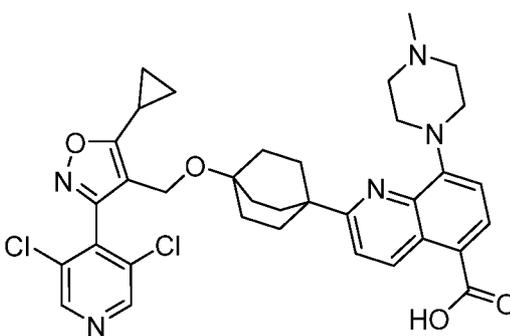
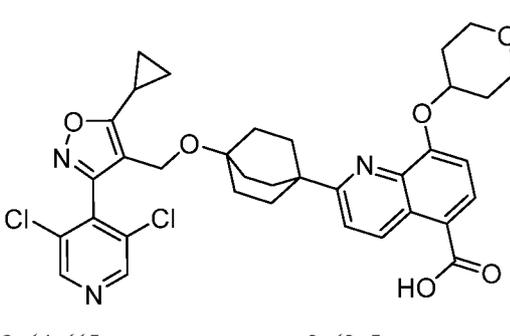
	метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил) этинил)-1-метил-1 <i>H</i> -индол-6- карбоновая кислота	(br d, $J=7.5$ Гц, 6H), 1.42 (br s, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.12-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 83. MS (ESI) 590.1 (M+H).	
400	 3-((4-((5-циклопропил-3-(3,5- дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил) метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил) этинил)-5-изопропоксibenзойная кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.78 (br s, 2H), 7.41-7.27 (m, 2H), 7.01 (br s, 1H), 4.69-4.57 (m, 1H), 4.19 (br s, 2H), 2.26 (br s, 1H), 1.81 (br s, 6H), 1.39 (br s, 6H), 1.25 (br d, $J=5.6$ Гц, 6H), 1.19- 1.12 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 29. MS (ESI) 595.3 (M+H).	Пр. 130
401	 5-((4-((5-циклопропил-3-(3,5- дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил) метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил) этинил)-1 <i>H</i> -индазол-7-карбоновая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.60 (br s, 1H), 2.28 (br d, $J=4.0$ Гц, 1H), 1.91-1.72 (m, 6H), 1.46-1.33 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, $J=7.3$ Гц, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 74. MS (ESI) 577.2 (M+H).	Пр. 130
402	 4-циклобутокси-6-((4-((5- циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил) изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2] октан-1-ил)этинил)-1 <i>H</i> -индазол-7- карбоновая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (br d, $J=8.6$ Гц, 1H), 7.68 (br d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.36 (s,	Пр. 130

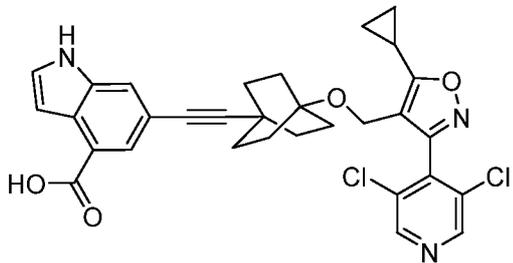
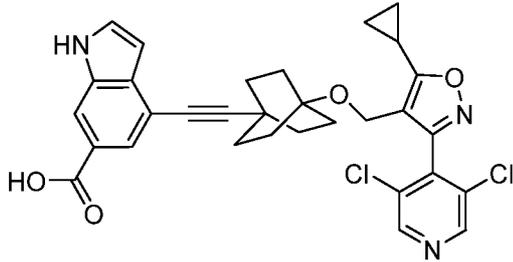
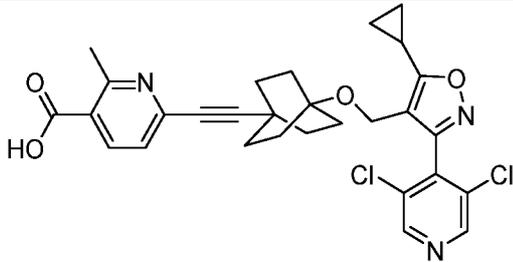
	циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил) метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил) этинил)хинолин-2-карбоновая кислота	1H), 5.17-5.03 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.61-2.56 (m, 2H), 2.32-2.17 (m, 3H), 1.95-1.83 (m, 7H), 1.82- 1.69 (m, 1H), 1.50-1.36 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 52. MS (ESI) 658.1 (M+H).	
403	 6-(4-((5-циклопропил-3-(3,5- дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил) метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1- этил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3- карбоновая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 2H), 8.32 (br d, <i>J</i> =8.2 Гц, 1H), 7.36 (br d, <i>J</i> =8.5 Гц, 1H), 4.58-4.41 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.00-1.87 (m, 6H), 1.54- 1.38 (m, 9H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.13-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 4. MS (ESI) 582.3 (M+H).	Пр. 384
404	 6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5- дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил) метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил) этинил)имидазо[1,2-a]пиридин-8- карбоновая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.90-1.79 (m, 6H), 1.48-1.37 (m, 6H), 1.21- 1.12 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 140. MS (ESI) 577 (M+H).	Пр. 130

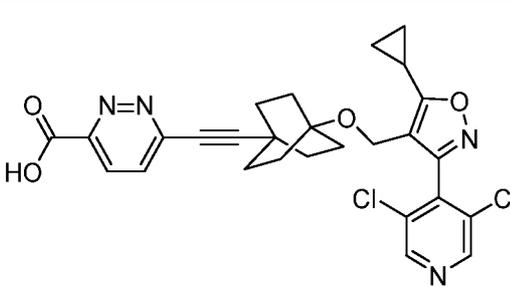
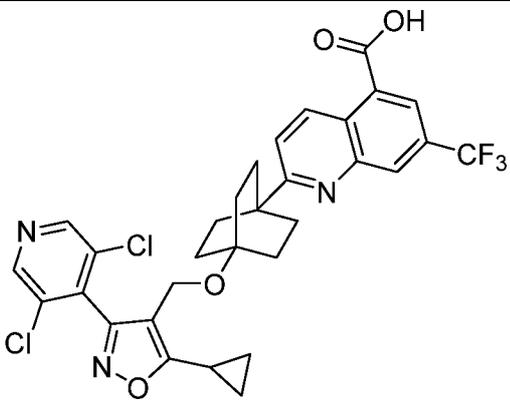
405	 <p>8-циклобутокси-2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)хинолин-5-карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9.25 (br d, $J=8.9$ Гц, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.15 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.64 (br d, $J=9.1$ Гц, 1H), 7.03 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 5.05-4.88 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.25-2.13 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 6H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 6H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.13-1.06 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 28. MS (ESI) 634.3 (M+H).	Пр. 391
406	 <p>2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-8-(оксетан-3-илокси)хинолин-5-карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9.26 (br d, $J=8.9$ Гц, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.13 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.71 (br d, $J=9.2$ Гц, 1H), 6.85 (br d, $J=7.9$ Гц, 1H), 5.59-5.45 (m, 1H), 5.05 (br t, $J=6.6$ Гц, 2H), 4.73-4.60 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 2.40-2.29 (m, 1H), 2.27-2.11 (m, 1H), 2.05-1.91 (m, 5H), 1.66-1.56 (m, 1H), 1.54-1.42 (m, 5H), 1.22-1.15 (m, 2H), 1.14-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 54. MS (ESI)	Пр. 391

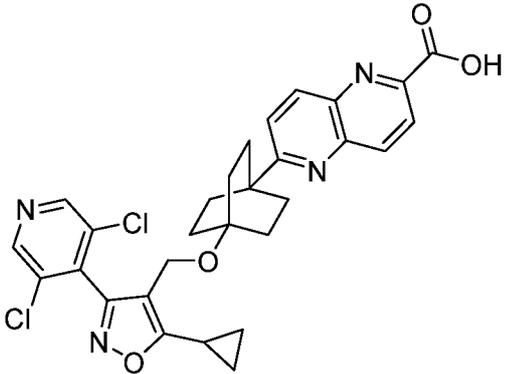
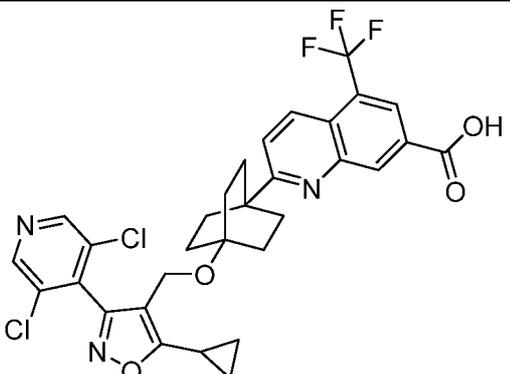
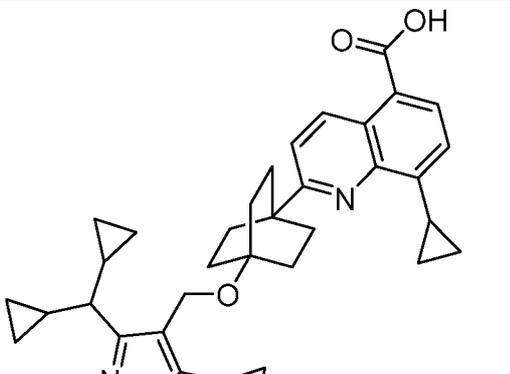
407	 <p>2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-8-гидроксихинолин-5-карбоновая кислота</p>	<p>636.2 (M+H).</p> <p>¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.34 (br d, <i>J</i>=9.2 Гц, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.17 (br d, <i>J</i>=8.2 Гц, 1H), 7.67 (br d, <i>J</i>=9.2 Гц, 1H), 7.11 (d, <i>J</i>=7.9 Гц, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.10-1.93 (m, 6H), 1.57-1.41 (m, 6H), 1.21-1.16 (m, 2H), 1.16-1.06 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 19. MS (ESI) 580.3 (M+H).</p>	Пр. 391
408	 <p>8-(циклопентилокси)-2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)хинолин-5-карбоновая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.25 (br d, <i>J</i>=10.4 Гц, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.17 (br d, <i>J</i>=7.9 Гц, 1H), 7.65 (br d, <i>J</i>=8.9 Гц, 1H), 7.18 (br d, <i>J</i>=8.2 Гц, 1H), 5.11 (br s, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.03-1.91 (m, 8H), 1.90-1.71 (m, 4H), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.54-1.41 (m, 6H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.12-1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 10. MS (ESI) 648.3 (M+H).</p>	Пр. 391

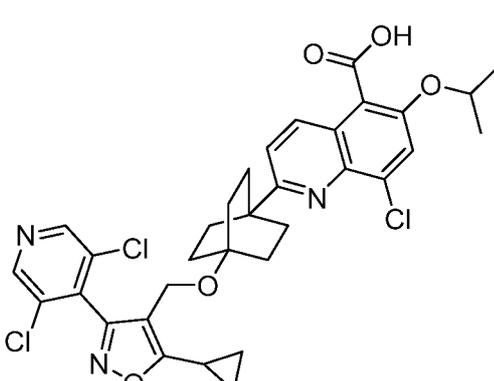
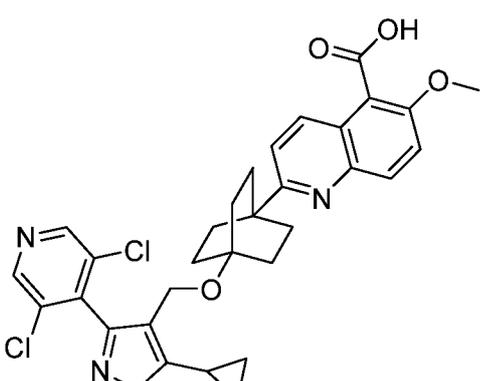
409	 <p>2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-8-(пирролидин-1-ил)хинолин-5-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.37 (d, <i>J</i> =9.2 Гц, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.06 (d, <i>J</i> =8.5 Гц, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> =9.2 Гц, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> =8.9 Гц, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.83 (br s, 2H), 2.52-2.50 (m, 4H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.01-1.86 (m, 8H), 1.54-1.38 (m, 6H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.13-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 81. MS (ESI) 633.1 (M+H).	Пр. 410
411	 <p>6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-1<i>H</i>-индазол-4-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 2H), 8.37 (br s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.37-2.23 (m, 1H), 1.94-1.77 (m, 6H), 1.47-1.32 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 89. MS (ESI) 577 (M+H).	Пр. 130
412	 <p>8-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)хинолин-5-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.28 (dd, <i>J</i> =8.7, 1.1 Гц, 1H), 8.99 (br d, <i>J</i> =2.4 Гц, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.16 (d, <i>J</i> =7.6 Гц, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> =7.6 Гц, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> =8.7, 4.1 Гц, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.35-2.23 (m, 1H), 2.00-1.83	Пр. 130

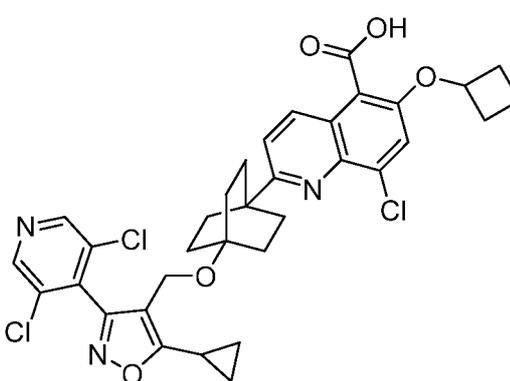
	кислота	(m, 6H), 1.50-1.34 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.12-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 10. MS (ESI) 588.3 (M+H).	
413	 <p>2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-8-(4-метилпиперазин-1-ил)хинолин-5-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.54 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 8.85 (s, 2H), 7.85 (br d, J=5.5 Гц, 1H), 7.42 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 6.95 (br d, J=6.7 Гц, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.64-2.53 (m, 6H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.97 (br s, 6H), 1.83 (br s, 2H), 1.57-1.44 (m, 6H), 1.22-1.15 (m, 2H), 1.14-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 1500. MS (ESI) 662.1 (M+H).	Пр. 410
414	 <p>2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-8-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)хинолин-5-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.27 (br d, J=9.2 Гц, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.13 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 7.64 (br d, J=8.9 Гц, 1H), 7.28 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 4.99 (br s, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.00-3.85 (m, 2H), 2.33 (br s, 1H), 2.10-1.87 (m, 10H), 1.75 (br d, J=7.6 Гц, 2H), 1.49 (br d, J=7.0 Гц, 6H), 1.22-1.14 (m, 2H), 1.12-1.01 (m, 2H).	Пр. 391

		FXR EC ₅₀ (нМ) = 29. MS (ESI) 664.3 (M+H).	
415	 <p>6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-1H-индол-4-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11.44 (br s, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.53 (br s, 1H), 6.92 (br s, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 6H), 1.44-1.29 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 63. MS (ESI) 576.4 (M+H).	Пр. 130
416	 <p>4-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-1H-индол-6-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11.61 (br s, 1H), 8.84 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.46 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.97-1.82 (m, 6H), 1.49-1.35 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.12-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 40. MS (ESI) 576.2 (M+H).	Пр. 130
417	 <p>6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-3-метилпиридин-4-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.78 (d, J=2.3 Гц, 2H), 8.08 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.29 (d, J=8.0 Гц, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.84 (br d, J=6.6 Гц, 6H),	Пр. 130

	метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил) этинил)-2-метилникотиновая кислота	1.41 (br s, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 300. MS (ESI) 552.2 (M+H).	
419	 <p>6-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)пиридазин-3-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.16-7.96 (m, 1H), 7.74 (br d, <i>J</i> =7.6 Гц, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.35-2.22 (m, 1H), 1.92-1.77 (m, 6H), 1.50-1.34 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.11-1.00 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 2000. MS (ESI) 539.2 (M+H).	Пр. 130
420	 <p>2-(4-(((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-7-(трифторметил)хинолин-5-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.22 (br d, <i>J</i> =9.1 Гц, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.80 (br d, <i>J</i> =9.2 Гц, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 6H), 1.57-1.47 (m, 6H), 1.17 (br dd, <i>J</i> =8.2, 2.4 Гц, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 3. MS (ESI) 632.1(M+H)	Пр. 384

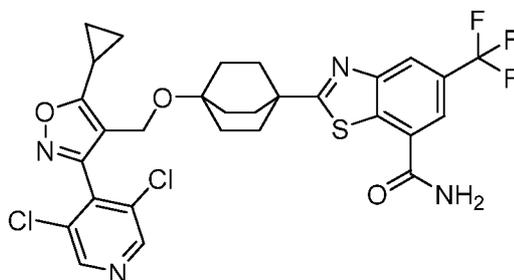
421	 <p>6-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,5-нафтиридин-2-карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.85 (s, 2H), 8.42 (br dd, $J=15.6$, 8.9 Гц, 2H), 8.28 (br d, $J=8.9$ Гц, 1H), 7.89 (br d, $J=8.9$ Гц, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.34 (br t, $J=4.7$ Гц, 1H), 2.06-1.92 (m, 6H), 1.57-1.44 (m, 6H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.11 (br d, $J=3.1$ Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 53. MS (ESI) 565.2 (M+H)	Пр. 384
422	 <p>2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(трифторметил)хинолин-7-карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.82 (s, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.43 (br d, $J=8.3$ Гц, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.87 (br d, $J=9.1$ Гц, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.32 (br t, $J=5.0$ Гц, 1H), 2.07-1.97 (m, 6H), 1.57-1.50 (m, 6H), 1.21-1.16 (m, 2H), 1.13-1.07 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 360. MS (ESI) 632.1 (M+H)	Пр. 384
424	 <p>8-циклопропил-2-(4-((5-</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9.26-8.95 (m, 1H), 8.01 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.65 (d, $J=9.2$ Гц, 1H), 7.13 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.27 (br s, 1H), 2.12-1.98 (m, 7H), 1.81-1.69 (m, 6H), 1.43 (t, $J=9.2$ Гц, 1H), 1.15-1.07	Пр. 384

	циклопропил-3-(дициклопропилметил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)хинолин-5-карбоновая кислота	(m, 4H), 0.98 (br dd, $J=8.1, 2.6$ Гц, 2H), 0.88 (br s, 4H), 0.52-0.40 (m, 2H), 0.28-0.13 (m, 4H), 0.01 (br d, $J=5.2$ Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 500. MS (ESI) 553.2 (M+H)	
427	 <p>8-хлор-2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-изопропоксихинолин-5-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.06 (br d, $J=8.9$ Гц, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 (d, $J=8.9$ Гц, 1H), 4.84-4.72 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.37-2.26 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 6H), 1.56-1.45 (m, 6H), 1.28 (d, $J=6.0$ Гц, 6H), 1.20-1.15 (m, 2H), 1.10 (br d, $J=2.8$ Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 5. MS (ESI) 656.1 (M+H)	Пр. 426
428	 <p>2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-метоксихинолин-5-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.00 (br dd, $J=11.9, 9.5$ Гц, 2H), 7.65 (d, $J=9.2$ Гц, 1H), 7.55 (br d, $J=9.2$ Гц, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.71-3.68 (m, 3H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 6H), 1.48-1.42 (m, 6H), 1.18-1.15 (m, 2H), 1.09-1.06 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 120. MS (ESI) 594.1 (M+H)	Пр. 426

429	 <p>8-хлор-6-циклобутоксид-2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)хинолин-5-карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.80 (br s, 2H), 8.08 (br d, $J=8.6$ Гц, 1H), 7.61 (br d, $J=5.6$ Гц, 2H), 4.91 (br s, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.42 (br d, $J=6.9$ Гц, 2H), 2.30 (br s, 1H), 2.11-2.03 (m, 2H), 1.98 (br s, 6H), 1.80 (br d, $J=9.3$ Гц, 1H), 1.64 (br d, $J=10.0$ Гц, 1H), 1.50 (br s, 6H), 1.17 (br d, $J=4.3$ Гц, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 4. MS (ESI) 668.3 (M+H)	Пр. 426
-----	---	---	------------

Пример 435

2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]тиазол-7-карбоксамид



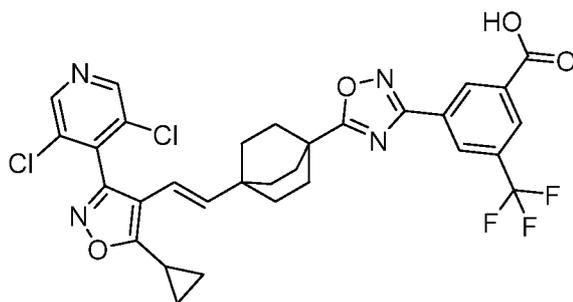
(435)

К перемешиваемому раствору соединения по примеру 434 (20 мг, 0,031 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли BOP (17 мг, 0,038 ммоль), хлорид аммония (17 мг, 0,31 ммоль) и Et₃N (0,022 мл, 0,16 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали. Через 12 ч растворитель концентрировали и неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонка: Waters XBridge C18, 19 x 150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10-мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 10-40% В в течение 20 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением

указанного в заголовке соединения (4,2 мг, 6,6 мкмоль, выход 21%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.85 (s, 2H), 8.59 (br. s., 1H), 8.43 (d, $J = 5.1$ Гц, 2H), 7.92 (br. s., 1H), 4.27 (s, 2H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.11-1.98 (m, 6H), 1.63-1.46 (m, 6H), 1.21-1.08 (m, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) = 460. MS (ESI) 637 (M+H).

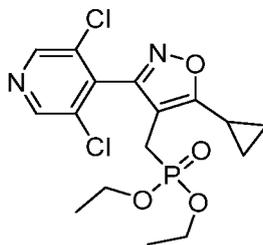
Пример 436

(*E*)-3-(5-(4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-(трифторметил)бензойная кислота



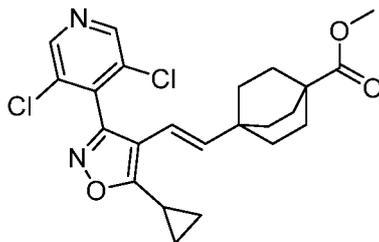
(436)

Стадия А. Промежуточное соединение 436А. Получение диэтил ((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метил)фосфоната



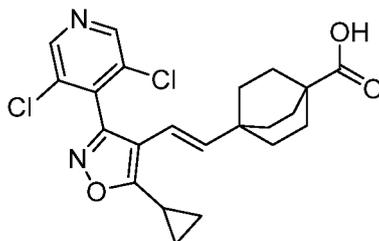
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 194G, заменяя при необходимости 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол: (800 мг, 2,0 ммоль, выход 52 %, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.83 (s, 2H), 3.88-3.83 (m, 4H), 2.97 (d, $J = 20.00$ Гц, 2H), 2.49 (m, 1H), 1.16-1.12 (m, 2H), 1.12-1.08 (m, 8H). MS (ESI) 405 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 436В. Получение (*E*)-метил 4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 194Н, путем реакции промежуточного соединения 436А и промежуточного соединения 159В: (0,085 г, 0,19 ммоль, выход 73 %, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 2H), 5.99 (d, $J = 16.8$ Гц, 1H), 5.24 (d, $J = 16.8$ Гц, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.36-2.33 (m, 1H), 1.68-1.64 (m, 6H), 1.36-1.32 (m, 6H), 1.26-1.14 (m, 4H). MS (ESI) 447 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 436С. Получение (*E*)-4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты



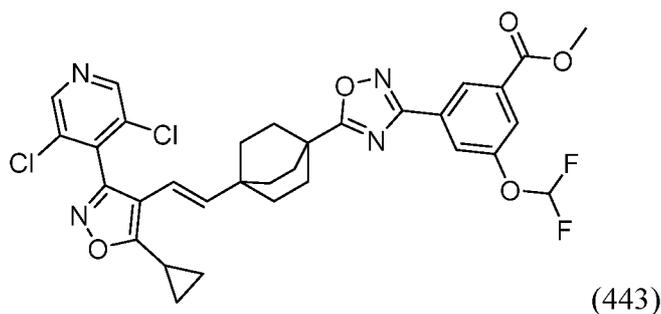
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 159Е, заменяя при необходимости промежуточное соединение 436В: (0,06 г, 0,138 ммоль, выход 88%, белое твердое вещество). MS (ESI) 433 (M+H).

Стадия D. Пример 436

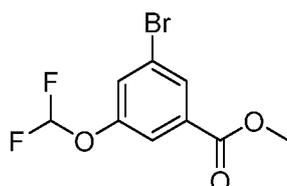
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 64 (стадия С), путем реакции промежуточного соединения 436С и промежуточного соединения 264В: (10 мг, 0,016 мкмоль, выход 53%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.89 (s, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.32 (d, $J=8.1$ Гц, 2H), 6.08 (d, $J=16.6$ Гц, 1H), 5.32 (d, $J=16.6$ Гц, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.07-1.93 (m, 6H), 1.59-1.42 (m, 6H), 1.23-1.16 (m, 2H), 1.15-1.06 (m, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 18. MS (ESI) 645 (M+H).

Пример 443

(*E*)-метил 3-(5-(4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-(дифторметокси)бензоат

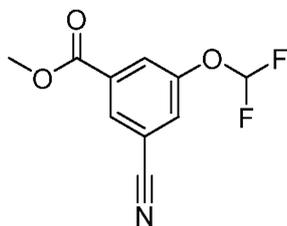


Стадия А. Промежуточное соединение 443А. Получение метил 3-бром-5-(дифторметокси)бензоата



К перемешиваемому раствору метил 3-бром-5-гидроксибензоата (900 мг, 3,9 ммоль) (Park, K. et al. WO 2014/112798) в DMF (18 мл) добавляли карбонат калия (540 мг, 3,9 ммоль) с последующим метил хлордифторацетатом (560 мг, 3,9 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C. Через 18 ч реакционную смесь охлаждали, концентрировали, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл). Органический слой объединяли, промывали рассолом, сушили над MgSO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г картридж с силикагелем; А = РЕ, В = EtOAc; градиент 20 мин; от 0% В до 50% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 1,2 ммоль, выход 30%) в виде вязкого масла. MS (ESI) 281 (M+H).

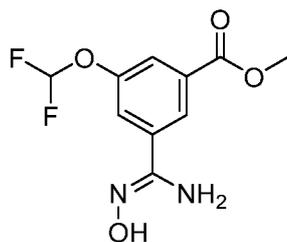
Стадия В. Промежуточное соединение 443В. Получение метил 3-циано-5-(дифторметокси)бензоата



К раствору промежуточного соединения 443А (350 мг, 1,3 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли цианид меди(I) (170 мг, 1,9 ммоль). Смесь перемешивали при 150°C. Через 12 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и фильтровали через целит. Фильтрат промывали рассолом, сушили над MgSO₄,

фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г картридж с силикагелем; А = РЕ, В = EtOAc; градиент 20 мин; от 0% В до 50% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, 0,62 ммоль, выход 50%). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.22 (t, J=1.5 Гц, 1H), 8.09 (dd, J=2.5, 1.5 Гц, 1H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.64-7.26 (m, 1H), 3.90 (s, 3H).

Стадия С. Промежуточное соединение 443С. Получение метил (Z)-3-(дифторметокси)-5-(N'-гидроксикарбамидоил)бензоата



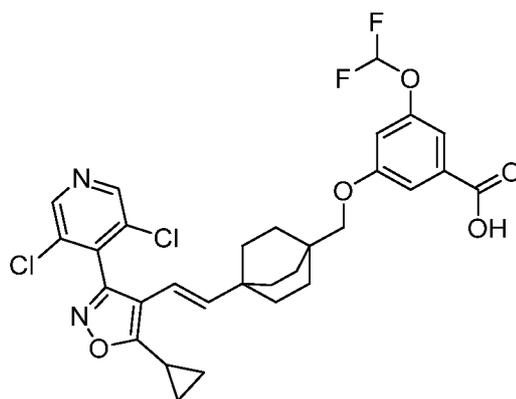
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 4С, используя промежуточное соединение 443В в качестве исходного вещества: (60 мг, 0,21 ммоль, выход 41%, белое твердое вещество). MS (ESI) 261 (M+H).

Стадия D. Пример 443

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 64 (стадия С), путем реакции промежуточного соединения 436С и промежуточного соединения 443С: (20 мг, 0,031 ммоль, выход 41%). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.90 (s, 2H), 8.37 (t, J=1.3 Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 6.08 (d, J=16.4 Гц, 1H), 5.31 (d, J=16.6 Гц, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.08-1.87 (m, 6H), 1.61-1.41 (m, 6H), 1.23-1.15 (m, 2H), 1.15-1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 49. MS (ESI) 643 (M+H).

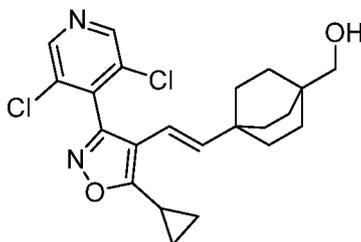
Пример 444

(E)-3-((4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-5-(дифторметокси)бензойная кислота



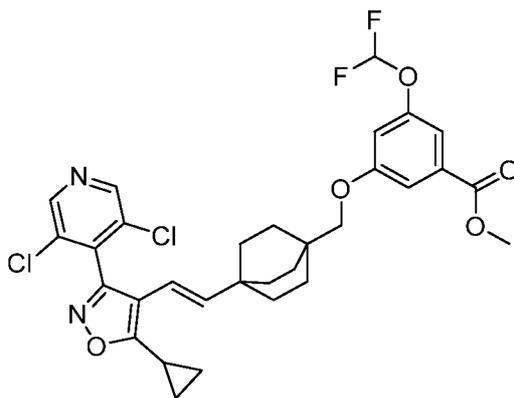
(444)

Стадия А. Промежуточное соединение 444А. Получение (*E*)-4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



Раствор промежуточного соединения 436В (65 мг, 0,15 ммоль) в DCM (8 мл) охлаждали до -78°C в атмосфере Ar. К этой смеси добавляли по каплям DIBAL-H (0,36 мл, 0,36 ммоль) (1М раствор в гептане). После перемешивания в течение 0,5 ч при той же температуре реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (водн.) (20 мл) и водный слой экстрагировали DCM (2×20 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; А = PE, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 50% В; скорость потока = 12 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (42 мг, 0,098 ммоль, выход 68%). ^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.6 (s, 2H), 5.83 (d, $J = 16.8$ Гц, 1H), 5.38 (d, $J = 16.8$ Гц, 1H), 4.12 (d, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.36-2.33 (m, 1H), 1.68-1.64 (m, 6H), 1.36-1.32 (m, 6H), 1.26-1.14 (m, 4H). MS (ESI) 419 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 444В. Получение (*E*)-метил 3-((4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-5-(дифторметокси)бензоата



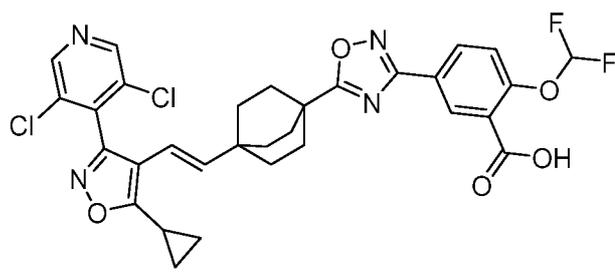
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 444А в толуоле (1 мл) добавляли метил 3-(дифторметокси)-5-гидроксibenзоат (13 мг, 0,057 ммоль) и цианометилентрибутилфосфоран (23 мг, 0,095 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали. Через 2 ч реакционную смесь охлаждали, выливали в ледяную воду и водный слой экстрагировали EtOAc (2 × 50 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; А = PE, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 50% В; скорость потока = 12 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (27 мг, 0,031 ммоль, выход 64%). MS (ESI) 619 (M+H).

Стадия С. Пример 444

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 151 (стадия С), заменяя при необходимости промежуточное соединение 444В: (14 мг, 0,023 ммоль, выход 72 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.88 (s, 2H), 7.39-7.24 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.01 (d, *J*=16.6 Гц, 1H), 5.28 (d, *J*=16.4 Гц, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.41-2.34 (m, 1H), 1.59-1.45 (m, 6H), 1.42-1.32 (m, 6H), 1.22-1.04 (m, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) = 16. MS (ESI) 605 (M+H).

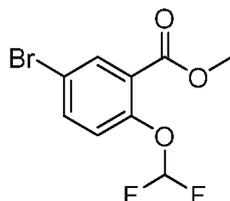
Пример 446

(*E*)-5-(5-(4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-(дифторметокси)бензойная кислота



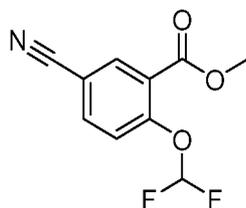
(446)

Стадия А. Промежуточное соединение 446А. Получение метил 5-бром-2-(дифторметокси)бензоата



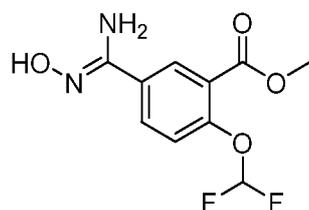
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 443А, заменяя при необходимости метил 5-бром-2-гидроксибензоат: (1,0 г, 3,6 ммоль, выход 55 %). ^1H ЯМР (400МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.02 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.15 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 6.74-6.36 (m, 1H), 3.93 (s, 3H).

Стадия В. Промежуточное соединение 446В. Получение метил 5-циано-2-(дифторметокси)бензоата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 443В, заменяя при необходимости промежуточное соединение 446А: (350 мг, 1,5 ммоль, выход 67 %). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ 8.30 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 8.17 (dd, $J=8.5, 2.0$ Гц, 1H), 7.54 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.4 (t, $J=73$ Гц, 1H), 3.87 (s, 3H). MS (ESI) 228 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 446С. Получение метил (Z)-2-(дифторметокси)-5-(*N'*-гидроксикарбамимидоил)бензоата



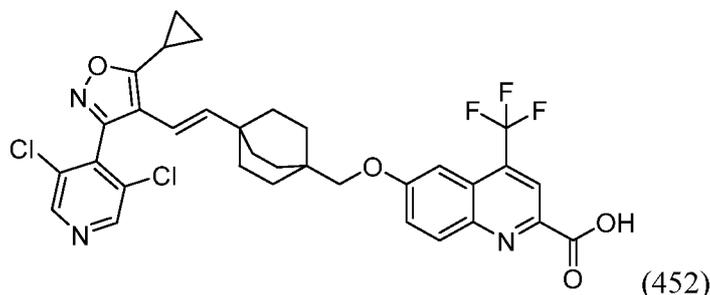
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 4С, заменяя при необходимости промежуточное соединение 446В: (120 мг, 0,44 ммоль, выход 40 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9.78 (d, $J=1.0$ Гц, 1H), 8.16-8.15 (m, 1H), 7.94-7.90 (m, 1H), 7.40-7.02 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 3.85 (s, 3H). MS (ESI) 261 (M+H).

Стадия D. Пример 446

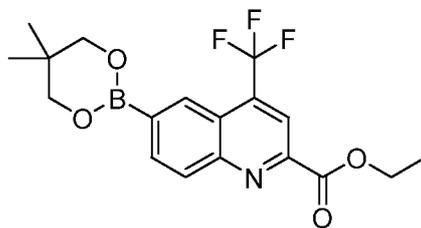
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 64 (стадия С), путем реакции промежуточного соединения 436С и промежуточного соединения 446С: (15 мг, 0,023 ммоль, выход 30 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13.52 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 8.39 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 8.19 (dd, $J=8.7, 2.3$ Гц, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.31 (t, $J = 73.6$ Гц, 1H), 6.07 (d, $J=16.6$ Гц, 1H), 5.32 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.07-1.86 (m, 6H), 1.62-1.42 (m, 6H), 1.22-1.05 (m, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) = 350. MS (ESI) 643 (M+H).

Пример 452

(*E*)-6-((4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоновая кислота



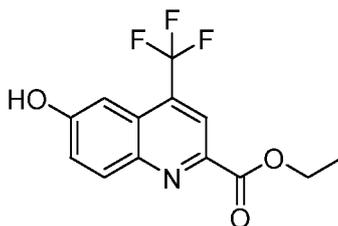
Стадия А. Промежуточное соединение 452А. Получение этил 6-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоксилат



К перемешиваемому раствору этил 6-хлор-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоксилата (350 мг, 1,2 ммоль) в 1,4-диоксане (14 мл) добавляли ацетат калия (510 мг, 5,2 ммоль) и 5,5,5',5'-тетраметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборинан) (520 мг, 2,3 ммоль). Реакционную смесь продували Ag в течение 5 мин. К этой смеси добавляли Pd(dppf)Cl₂ (42 мг, 0,058 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 110°C. Через 4 ч

реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (80 г картридж с силикагелем; А = РЕ, В = EtOAc; градиент 20 мин; от 0% В до 70% В; скорость потока = 60 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (230 мг, 0,57 ммоль, выход 50%, желтое вязкое масло). MS (ESI) 382 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 452В. Получение этил 6-гидрокси-4-(трифторметил)хинолин-2-карбоксилата



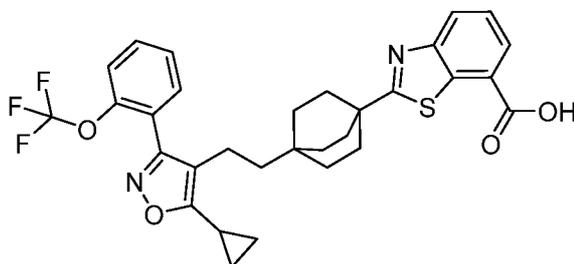
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 452А (230 мг, 0,60 ммоль) в H₂O (2 мл) и THF (2 мл) добавляли тетрагидрат пербората натрия (370 мг, 2,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 45°C. Через 30 мин реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем; А = РЕ, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 60% В; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 0,43 ммоль, выход 72%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) □ 8.24 (s, 1H), 8.22 (d, *J*=9.5 Гц, 1H), 7.57 (dd, *J*=9.5, 2.5 Гц, 1H), 7.36 (br s, 1H), 4.44 (q, *J*=7.0 Гц, 2H), 1.45 (t, *J*=7.0 Гц, 3H). MS (ESI) 286 (M+H).

Стадия С. Пример 452

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 444 (стадии В и С), заменяя при необходимости промежуточное соединение 452В: (4,0 мг, 6,0 мкмоль, выход 16%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.89 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (d, *J*=9.3 Гц, 1H), 7.64 (dd, *J*=9.4, 2.6 Гц, 1H), 7.27 (br. s., 1H), 6.02 (d, *J*=16.4 Гц, 1H), 5.29 (d, *J*=16.4 Гц, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.42-2.34 (m, 1H), 1.63-1.50 (m, 6H), 1.47-1.32 (m, 6H), 1.19 (dt, *J*=8.3, 3.1 Гц, 2H), 1.14-1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 14. MS (ESI) 658 (M+H).

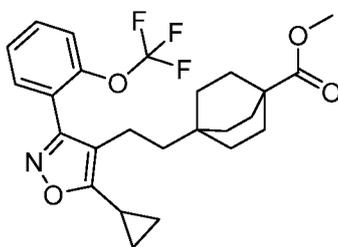
Пример 456

2-(4-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)этил)-
бицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензо[d]тиазол-7-карбоновая кислота



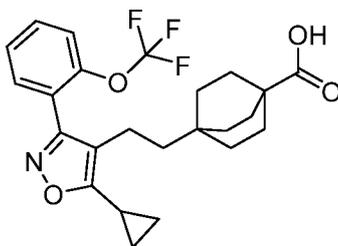
(456)

Стадия А. Промежуточное соединение 456А. Получение метил 4-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)этил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



Перемешиваемый раствор промежуточного соединения 182В (140 мг, 0,30 ммоль) в этаноле (2 мл) дегазировали азотом. К этой смеси добавляли палладий на угле (52 мг, 0,049 ммоль) (загрузка 10% масс., матрица активированного угля). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (1 атм, баллон). Через 2 ч смесь разбавляли метанолом (10 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали и сушили *in vacuo*, получая указанное в заголовке соединение (140 мг, 0,29 ммоль, выход 96%). MS (ESI) 464 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 456В. Получение 4-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)этил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 159Е, заменяя при необходимости промежуточное соединение 456А: (110 мг, 0,25 ммоль, выход 76 %). 1H

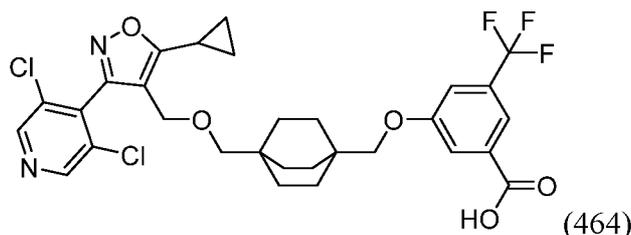
ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 12.00 (br. s, 1H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.54-7.58 (m, 3H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 1H), 1.70-1.81 (m, 6H), 1.17-1.25 (m, 6H), 1.06-1.10 (m, 4H), 0.97-1.04 (m, 2H). MS (ESI) 450 (M+H).

Стадия С. Пример 456

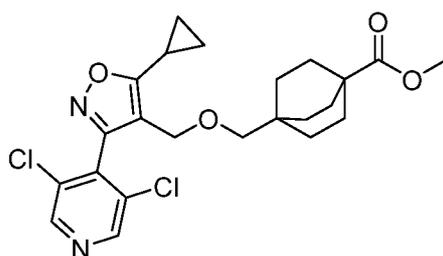
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 182 (стадии D, E и F), заменяя при необходимости промежуточное соединение 456B: (8,5 мг, 0,015 ммоль, выход 9 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) d 13.61 (s, 1H), 8.16 (d, *J*=7.8 Гц, 1H), 8.02 (d, *J*=7.3 Гц, 1H), 7.75-7.64 (m, 1H), 7.63-7.48 (m, 4H), 2.35-2.27 (m, 2H), 2.21-2.12 (m, 1H), 2.01-1.82 (m, 6H), 1.48-1.31 (m, 6H), 1.19-1.06 (m, 4H), 1.04-0.94 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 22. MS (ESI) 583 (M+H).

Пример 464

3-(((4-(((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-5-(трифтометил)бензойная кислота

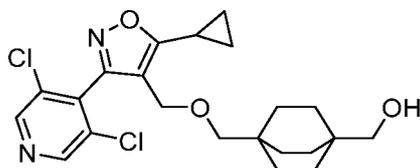


Стадия А. Промежуточное соединение 464А. Получение метил 4-(((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)-бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 162А, заменяя при необходимости 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол: (400 мг, 0,84 ммоль, выход 56%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 8.83 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.90 (s, 2H), 2.32 (s, 1H), 1.70-1.64 (m, 4H), 1.59-1.52 (m, 4H), 1.37-1.31 (m, 4H), 1.12-1.05 (m, 4H). MS (ESI) 465 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 464В. Получение (4-(((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



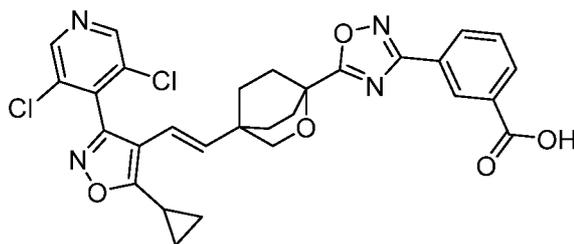
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 444А, заменяя при необходимости промежуточное соединение 464А: (100 мг, 0,21 ммоль, выход 52 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.24-4.21 (m, 1H), 2.96 (d, $J=5.5$ Гц, 2H), 2.87 (s, 2H), 1.54-1.51 (m, 1H), 1.37-1.35 (m, 2H), 1.17-1.2 (m, 10H), 1.06-1.01 (m, 4H). MS (ESI) 437 (M+H).

Стадия С. Пример 464

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 444 (стадии В и С), путем реакции промежуточного соединения 464В и метил 3-гидрокси-5-(трифторметил)бензоата: (3,9 мг, 6,2 мкмоль, выход 13 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.84 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 1.48-1.27 (m, 6H), 1.26-0.98 (m, 10H). FXR EC_{50} (нМ) = 300. MS (ESI) 625 (M+H).

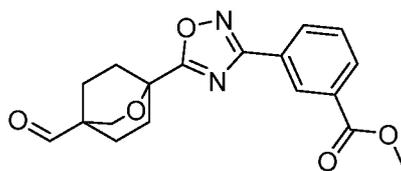
Пример 467

(*E*)-3-(5-(4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота



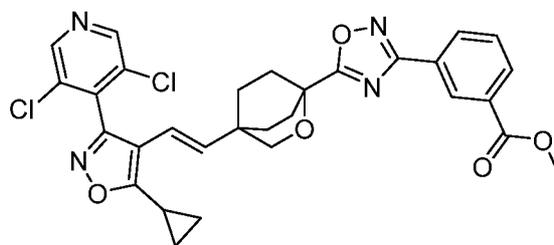
(467)

Стадия А. Промежуточное соединение 467А. Получение метил 3-(5-(4-формил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензоата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 210D (110 мг, 0,32 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли DMP (200 мг, 0,48 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин реакционную смесь разбавляли DCM (15 мл) и промывали 10% NaHCO₃ (водн.) (2 × 20 мл), рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; А = РЕ, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 50% В; скорость потока = 12 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 0,26 ммоль, выход 82%) в виде бесцветного твердого вещества. MS (ESI) 343 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 467В. Получение метил (*E*)-3-(5-(4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензоата



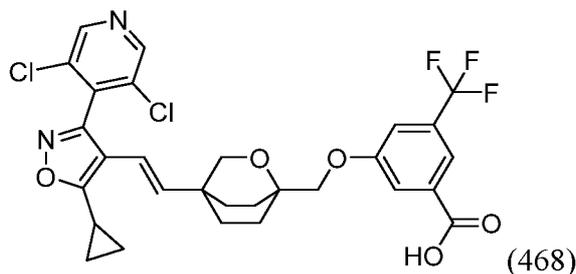
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 194Н, путем реакции промежуточного соединения 436А и промежуточного соединения 467А: (25 мг, 0,042 ммоль, выход 48%, твердое вещество коричневого цвета). ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) □ 9.51 (s, 1H), 8.53 (t, *J*=1.5 Гц, 1H), 8.28-8.26 (m, 1H), 8.18-8.16 (m, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.38-2.32 (m, 2H), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 4H). MS (ESI) 593 (M+H).

Стадия С. Пример 467

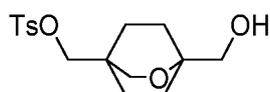
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 151 (стадия С), заменяя при необходимости промежуточное соединение 467В: (5,0 мг, 8,6 мкмоль, выход 20%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.90 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.10 (d, *J*=7.6 Гц, 2H), 7.61 (t, *J*=7.7 Гц, 1H), 6.18 (d, *J*=16.6 Гц, 1H), 5.29 (d, *J*=16.6 Гц, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 2H), 2.20-2.04 (m, 2H), 1.82-1.59 (m, 4H), 1.29-1.10 (m, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) = 260. MS (ESI) 579 (M+H).

Пример 468

(*E*)-3-((4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-5-(трифторметил)бензойная кислота

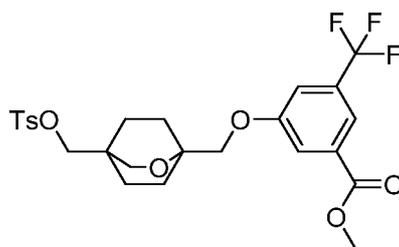


Стадия А. Промежуточное соединение 468А. Получение (1-(гидроксиметил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил 4-метилбензолсульфоната



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 193D (6,0 г, 18 ммоль) в THF (15 мл) добавляли боран-диметилсульфидный комплекс (5,0 мл, 53 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали. Через 2 ч реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили MeOH и перемешивали при комнатной температуре. Через 2 ч растворитель концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г картридж с силикагелем; А = PE, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 12 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (3,7 г, 11 ммоль, выход 60%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.79 (d, *J* = 8.0 Гц, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Гц, 2H), 4.49 (t, *J* = 6.0 Гц, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.13 (d, *J* = 6.00 Гц, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.40-1.63 (m, 8H). MS (ESI) 344 (M+NH₃).

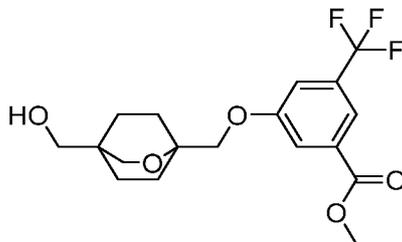
Стадия В. Промежуточное соединение 468В. Получение метил 3-((4-((тозилокси)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-5-(трифторметил)бензоата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 468А (200 мг, 0,61 ммоль) в THF (6 мл) добавляли метил 3-гидрокси-5-(трифторметил)бензоат (160 мг,

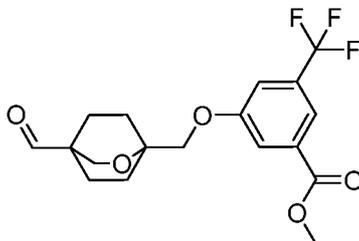
0,74 ммоль), трифенилфосфин (400 мг, 1,5 ммоль) затем диизопропилазодикарбоксилат (0,30 мл, 1,5 ммоль). После перемешивания при кипячении с обратным холодильником в течение 1,5 ч реакционную смесь охлаждали и разбавляли этилацетатом (20 мл). Органическую фазу промывали водой (20 мл), рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г картридж с силикагелем; А = РЕ, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 70% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 0,55 ммоль, выход 90%) в виде полутвердого вещества розового цвета. MS (ESI) 546 (M+NH₃).

Стадия С. Промежуточное соединение 468С. Получение метил 3-((4-(гидроксиметил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-5-(трифторметил)бензоата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 194Е (стадии D и E), заменяя при необходимости промежуточное соединение 468В: (70 мг, 0,19 ммоль, выход 97%, белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.76 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.12 (d, J = 4.80 Гц, 2H), 1.86-1.89 (m, 2H), 1.58-1.69 (m, 6H). MS (ESI) 392 (M+NH₃).

Стадия D. Промежуточное соединение 468D. Получение метил 3-((4-формил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-5-(трифторметил)бензоат



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 194F, заменяя при необходимости промежуточное соединение 468С: (60 мг, 0,16 ммоль, выход 80%,

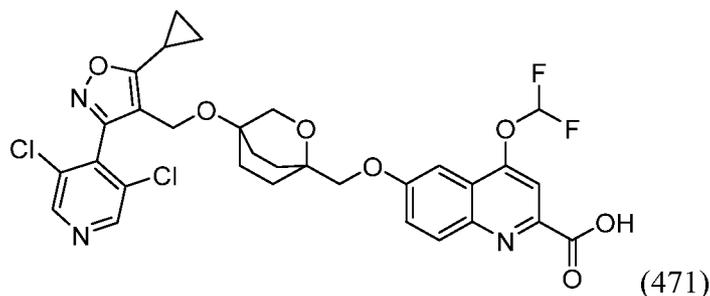
твердое вещество коричневого цвета). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9.47 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 1.80-1.99 (m, 8H).

Стадия Е. Пример 468

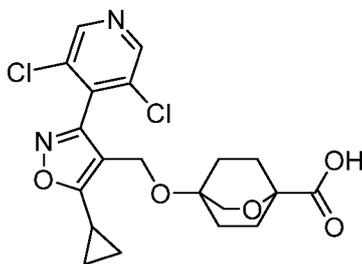
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 194 (стадии Н и I), путем реакции промежуточного соединения 468D и промежуточного соединения 436A: ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 8.75 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.10 (d, $J=16.6$ Гц, 1H), 5.33 (d, $J=16.6$ Гц, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.70 (d, $J=9.0$ Гц, 4H), 1.25-1.21 (m, 2H), 1.20-1.14 (m, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 70. MS (ESI) 609 (M+H).

Пример 471

6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-(дифторметокси)хинолин-2-карбоновая кислота

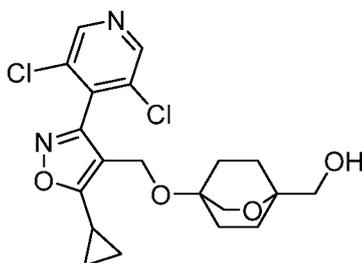


Стадия А. Промежуточное соединение 471А. Получение 4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 219С, заменяя при необходимости 4-(бромметил)-5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол: (100 мг, 0,18 ммоль, выход 56%) в виде бесцветного твердого вещества. MS (ESI) 439 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 471В. Получение (4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



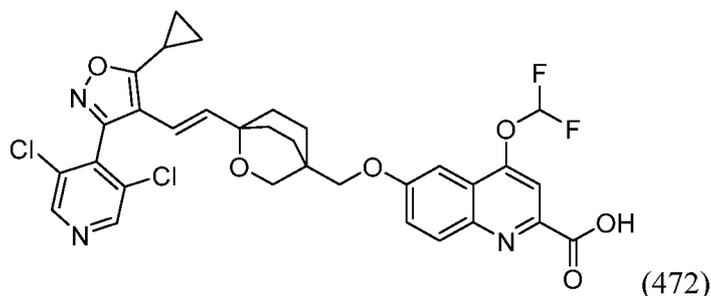
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 468А, заменяя при необходимости промежуточное соединение 471А: (50 мг, 0,099 ммоль, выход 44%, бесцветное масло). MS (ESI) 425 (M+H).

Стадия С. Пример 471

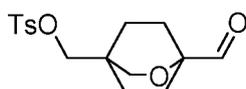
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 444 (стадии В и С), путем реакции промежуточного соединения 471В и промежуточного соединения 284В: (1,6 мг, 2,4 мкмоль, выход 4%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.86 (s, 2H), 8.08 (d, J = 9.60 Гц, 1H), 7.77-7.97 (m, 2H), 7.57 (d, J = 11.60 Гц, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.34-2.35 (m, 1H), 1.91-1.94 (m, 2H), 1.69-1.77 (m, 4H), 1.42-1.46 (m, 2H), 1.09-1.18 (m, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) = 200. MS (ESI) 662 (M+H).

Пример 472

(E)-6-((1-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метокси)-4-(дифторметокси)хинолин-2-карбоновая кислота

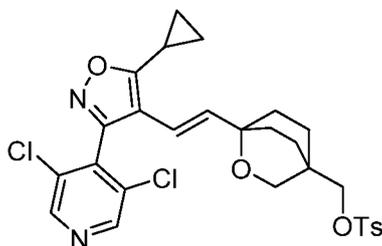


Стадия А. Промежуточное соединение 472А. Получение (1-формил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил 4-метилбензолсульфоната



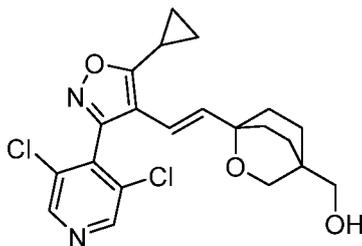
К перемешиваемому раствору оксалилхлорида (0,67 мл, 7,7 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли DMSO (0,54 мл, 7,7 ммоль) в DCM (5 мл) при -78°C . После перемешивания при этой температуре в течение 15 мин добавляли промежуточное соединение 468А (1,0 г, 3,1 ммоль) в DCM (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при -78°C . Через 3 ч при этой температуре добавляли TEA (3,0 мл, 22 ммоль) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали. Через 2 ч смесь разбавляли DCM (35 мл) и промывали 10% -ным раствором NaHCO_3 (водн.) (2×35 мл), рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (80 г картридж с силикагелем; А = PE, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 70% В; скорость потока = 60 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 2,5 ммоль, выход 80%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.48 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 6.80$ Гц, 2H), 7.50 (d, $J = 8.40$ Гц, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.67-1.79 (m, 4H), 1.51-1.57 (m, 4H).

Стадия В. Промежуточное соединение 472В. Получение (*E*)-(1-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил 4-метилбензолсульфоната



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 194Н, путем реакции промежуточного соединения 436А и промежуточного соединения 472А: (600 мг, 1,0 ммоль, выход 48%) в виде коричневого полутвердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 2H), 7.85-7.70 (m, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.55-7.38 (m, $J = 8.1$ Гц, 2H), 6.18 (d, $J = 16.4$ Гц, 1H), 5.32 (d, $J = 16.4$ Гц, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.39-2.26 (m, 1H), 1.65-1.35 (m, 8H), 1.24-1.15 (m, 2H), 1.14-1.01 (m, 2H). MS (ESI) 575 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 472С. Получение (*E*)-(1-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метанола



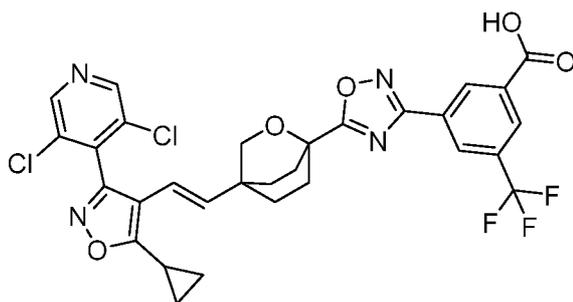
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 194Е (стадии D и E), заменяя при необходимости промежуточное соединение 472D: (330 мг, 0,78 ммоль, выход 72%, белое твердое вещество). MS (ESI) 421 (M+H).

Стадия D. Пример 472

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 444 (стадии B и C), путем реакции промежуточного соединения 472C и промежуточного соединения 284B: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.90 (s, 2H), 8.00 (d, $J=9.3$ Гц, 1H), 7.85-7.45 (m, 2H), 77.43 (dd, $J=9.5$, 2.9 Гц, 1H), 7.27 (d, $J=2.9$ Гц, 1H), 6.25 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 5.40 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.41-2.37 (m, 1H), 1.76 (d, $J=5.4$ Гц, 2H), 1.67 (br s, 6H), 1.33-1.17 (m, 2H), 1.14-1.10 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 290. MS (ESI) 658 (M+H).

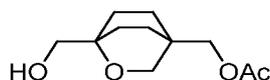
Пример 478

(*E*)-3-(5-(4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-(трифторметил)бензойная кислота



(478)

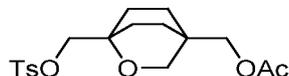
Стадия А. Промежуточное соединение 478А. Получение (1-(гидроксиметил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метилацетата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 194D, заменяя при необходимости промежуточное соединение 468А: (1,3 г, 6,1 ммоль, выход 99%,

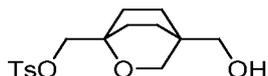
коричневое полутвердое вещество). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ 4.48 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.15 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.66-1.46 (m, 8H).

Стадия В. Промежуточное соединение 478В. Получение (1-((тозилокси)метил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метилацетата



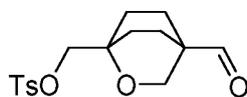
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 478А (1,3 г, 6,1 ммоль) в пиридине (15 мл) добавляли п-толуолсульфонилхлорид (1,4 г, 7,3 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали. Через 18 ч реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органический слой объединяли, промывали 1,5N HCl (водн.) (3×50 мл), рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (80 г картридж с силикагелем; А = РЕ, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 70% В; скорость потока = 60 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 3,5 ммоль, выход 58%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ 7.76 (d, $J=8.5$ Гц, 2H), 7.47 (d, $J=8.0$ Гц, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.68-1.43 (m, 8H). MS (ESI) 369 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 478С. Получение (4-(гидроксиметил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил 4-метилбензолсульфоната



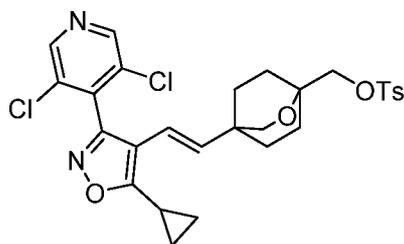
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 194Е, заменяя при необходимости промежуточное соединение 478В: (1,2 г, 3,6 ммоль, выход 67%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ 7.80-7.75 (m, 2H), 7.49 (d, $J=8.0$ Гц, 2H), 4.47 (t, $J=5.3$ Гц, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.07 (d, $J=5.0$ Гц, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.52-1.34 (m, 6H). MS (ESI) 327(M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 478D. Получение (4-формил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил 4-метилбензолсульфоната



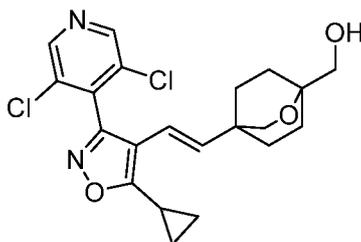
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 472А, заменяя при необходимости промежуточное соединение 478С: (60 мг, 0,19 ммоль, выход 86%, белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ 9.41 (s, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.49 (d, $J=8.0$ Гц, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.78-1.70 (m, 5H), 1.59-1.51 (m, 3H). MS (ESI) 325 (M+H).

Стадия Е. Промежуточное соединение 478Е. Получение (*E*)-(4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-оксабицикло[2.2.2]-октан-1-ил)метил 4-метилбензолсульфоната



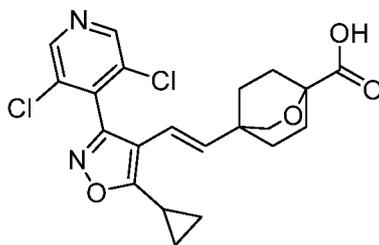
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 194Н, путем реакции промежуточного соединения 478D и промежуточного соединения 436А: (70 мг, 0,12 ммоль, выход 56%). MS (ESI) 575 (M+H).

Стадия F. Промежуточное соединение 478F. Получение (*E*)-(4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-оксабицикло[2.2.2]-октан-1-ил)метанола



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 194Е (стадии D и E), заменяя при необходимости промежуточное соединение 478Е: (340 мг, 0,80 ммоль, выход 67 %). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ 8.87 (s, 2H), 6.05 (d, $J=16.6$ Гц, 1H), 5.17 (d, $J=16.6$ Гц, 1H), 4.46 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.12 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 2.33-2.31 (m, 1H), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 6H), 1.19-1.14 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H). MS (ESI) 421 (M+H).

Стадия G. Промежуточное соединение 478G. Получение (*E*)-4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-оксабицикло[2.2.2]-октан-1-карбоновой кислоты



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 478F (150 мг, 0,36 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли PDC (400 мг, 1,1 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до 40°C и перемешивали. Через 3 ч смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (5×30 мл). Органический слой объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем; А = РЕ, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo*, получая указанное в заголовке соединение (60 мг, 0,087 ммоль, выход 24%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.42 (bs, 1H), 8.88 (s, 2H), 6.08 (d, *J*=16.6 Гц, 1H), 5.18 (d, *J*=16.6 Гц, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.43-2.38 (m, 1H), 1.93-1.79 (m, 2H), 1.56-1.52 (m, 6H), 1.22-1.08 (m, 4H). MS (ESI) 435 (M+H).

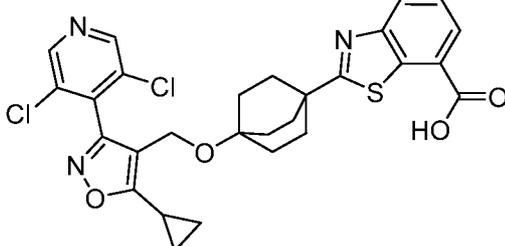
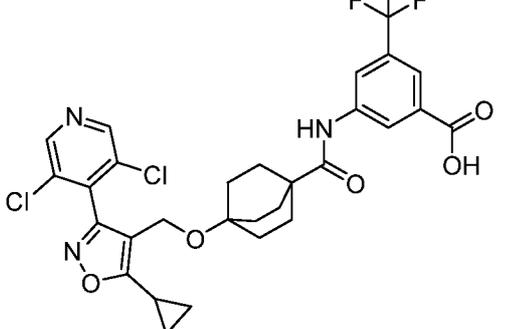
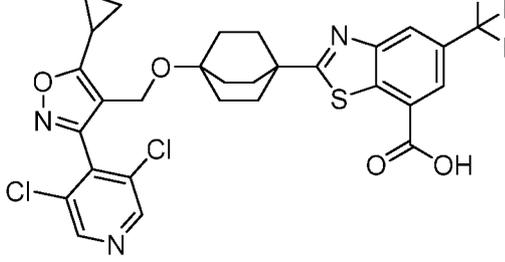
Стадия H. Пример 478

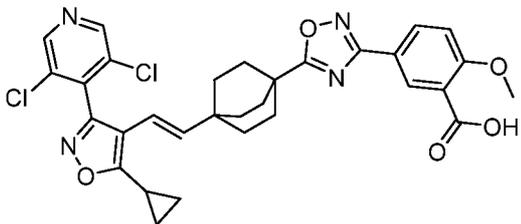
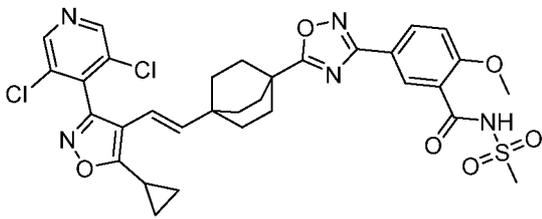
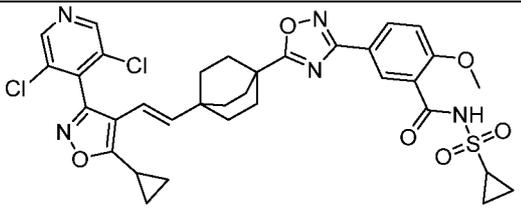
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 64 (стадия С), путем реакции промежуточного соединения 478G и промежуточного соединения 235A: (5,2 мг, 7,9 мкмоль, выход 21%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.90 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 6.19 (d, *J*=16.6 Гц, 1H), 5.28 (d, *J*=16.6 Гц, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.29 (br s, 2H), 2.18 (d, *J*=11.5 Гц, 2H), 1.80-1.64 (m, 4H), 1.30-1.18 (m, 2H), 1.16-1.10 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 120. MS (ESI) 647 (M+H).

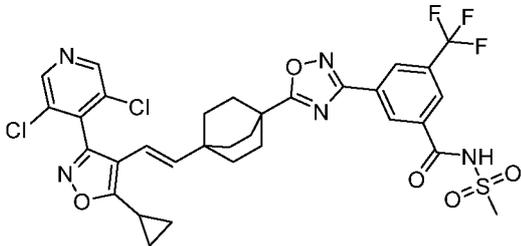
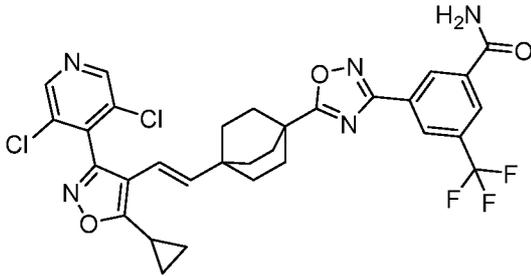
Соединения по примерам в таблице 8 получали в соответствии со способами, описанными где-либо в настоящем документе с использованием соответствующих исходных материалов, реагентов и условий.

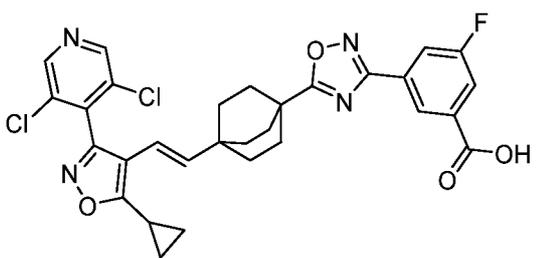
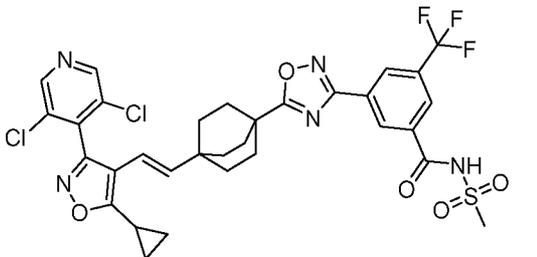
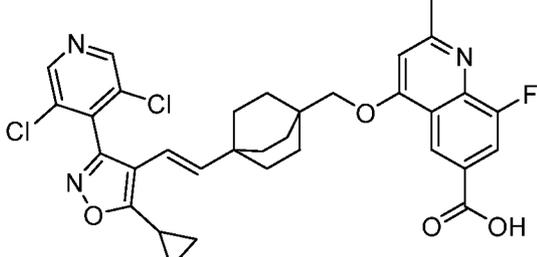
Таблица 8

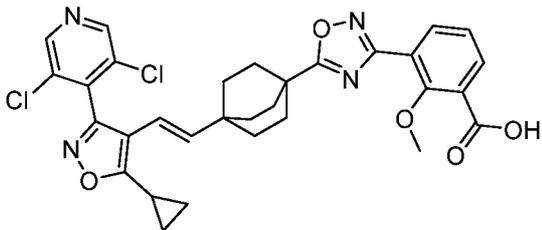
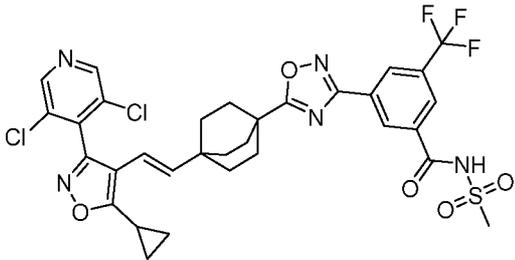
№	Структура и название	¹ H ЯМР, FXR EC ₅₀ &	Метод
---	----------------------	--	-------

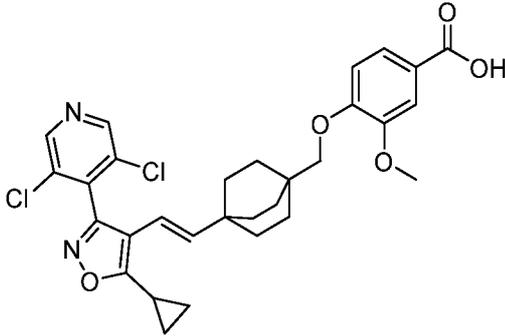
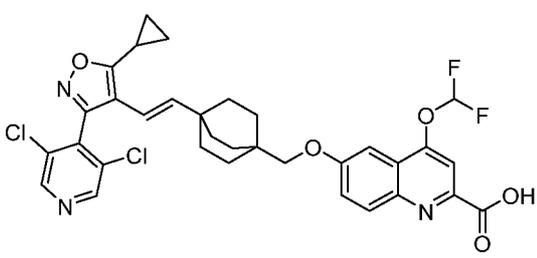
Пр.		MS (ESI)	
432	 <p>2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензо[d]тиазол-7-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (400МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.64 (s, 2H), 8.17 (dd, <i>J</i> =15.6, 7.5 Гц, 2H), 7.56 (t, <i>J</i> =7.8 Гц, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.14 (d, <i>J</i> =8.0 Гц, 7H), 1.70-1.55 (m, 6H), 1.31-1.12 (m, 2H), 1.33-1.07 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 23. MS (ESI) 570 (M+H).	Пр. 168
433	 <p>3-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамидо)-5-(трифторметил)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆) δ 9.51 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.34-2.29 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 6H), 1.44-1.31 (m, 6H), 1.18-1.08 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 1300. MS (ESI) 624 (M+H).	Пр. 170
434	 <p>2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(трифторметил)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.85 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.35-2.32 (m, 1H), 2.06 (d, <i>J</i> =7.1 Гц, 6H), 1.54 (br. s., 6H), 1.21-1.06 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 18. MS (ESI) 638 (M+H).	Пр. 168

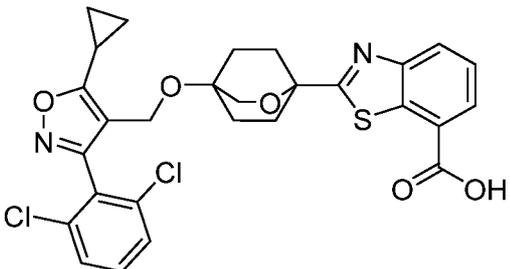
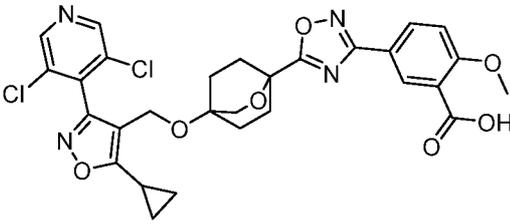
	(трифторметил)бензо[d]тиазол-7-карбоновая кислота		
437	 <p>(<i>E</i>)-5-(5-(4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метоксибензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.89 (s, 2H), 8.07 (d, <i>J</i> =2.4 Гц, 1H), 7.95 (dd, <i>J</i> =8.7, 2.1 Гц, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> =9.0 Гц, 1H), 6.07 (d, <i>J</i> =16.6 Гц, 1H), 5.32 (d, <i>J</i> =16.4 Гц, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.47-2.36 (m, 1H), 2.05-1.86 (m, 6H), 1.59-1.39 (m, 6H), 1.23-1.05 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 23. MS (ESI) 607 (M+H).	Пр. 436
438	 <p>(<i>E</i>)-5-(5-(4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метокси-N-(метилсульфонил)бензамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11.76 (br. s., 1H), 8.89 (s, 2H), 8.21-7.99 (m, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> =9.0 Гц, 1H), 6.07 (d, <i>J</i> =16.4 Гц, 1H), 5.32 (d, <i>J</i> =16.4 Гц, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.08-1.83 (m, 6H), 1.63-1.39 (m, 6H), 1.25-1.05 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 33. MS (ESI) 684 (M+H).	Пр. 3
439	 <p>(<i>E</i>)-5-(5-(4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метокси-N-(циклопропилсульфонил)бензамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11.71 (br. s., 1H), 8.89 (s, 2H), 8.11 (d, <i>J</i> =8.6 Гц, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> =1.7 Гц, 1H), 7.33 (d,	Пр. 3

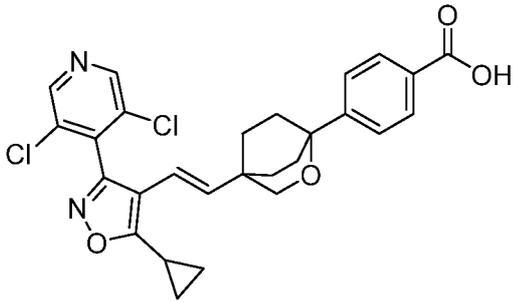
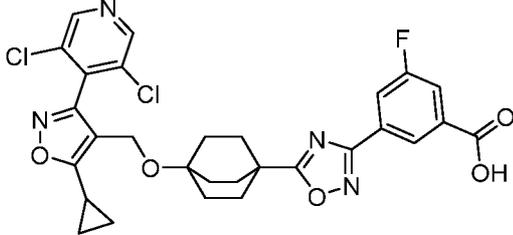
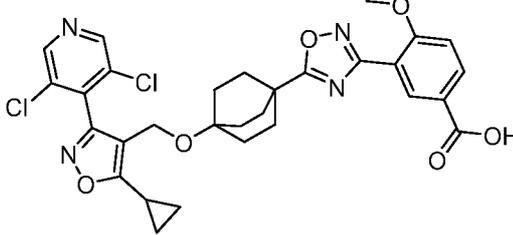
	дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-(циклопропилсульфонил)-2-метоксибензамид	$J=9.0$ Гц, 1H), 6.07 (d, $J=16.6$ Гц, 1H), 5.32 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.10 (br. s., 1H), 2.42-2.39 (m, 1H), 2.04-1.87 (m, 6H), 1.62-1.39 (m, 6H), 1.37-1.07 (m, 8H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 280. MS (ESI) 710 (M+H)	
440		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.89 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 6.07 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 5.32 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.43-2.37 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 6H), 1.59-1.41 (m, 6H), 1.35-1.06 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 400. MS (ESI) 722 (M+H).	Пр. 3
441		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.90 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.44 (br. s., 2H), 8.34 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.08 (d, $J=16.6$ Гц, 1H), 5.32 (d, $J=16.6$ Гц, 1H), 2.43-2.39 (m, 1H), 2.09-1.88 (m, 6H), 1.60-1.40 (m, 6H), 1.23-1.07 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 150. MS (ESI) 644 (M+H).	Пр. 435

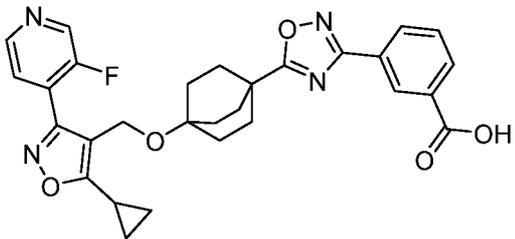
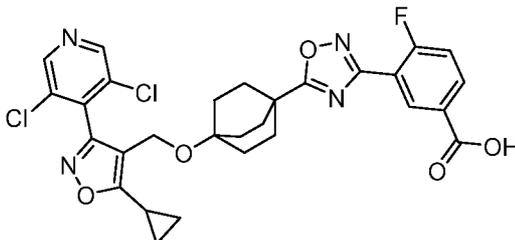
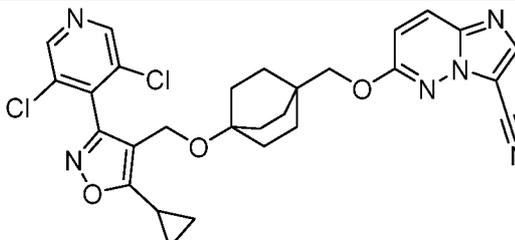
442	 <p>(<i>E</i>)-3-(5-(4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-фторбензойная кислота</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.90 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 6.08 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 5.31 (d, $J=16.6$ Гц, 1H), 2.08 (s, 1H), 2.04 -1.94 (m, 6H), 1.51-1.44 (m, 6H), 1.21-1.18 (m, 2H), 1.13 -1.09 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 79. MS (ESI) 595 (M+H).	Пр. 436
445	 <p>(<i>E</i>)-3-(5-(4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-(метилсульфонил)-5-(трифторметил)бензамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.90 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.39 (t, $J = 73.2$ Гц, 1H), 6.08 (d, $J=16.9$ Гц, 1H), 5.32 (d, $J=16.6$ Гц, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.08-1.89 (m, 6H), 1.61-1.43 (m, 6H), 1.25 (br s, 2H), 1.12 (d, $J=2.4$ Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 220. MS (ESI) 720 (M+H)	Пр. 3
447	 <p>(<i>E</i>)-4-((4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-8-фтор-2-метилхинолин-3-карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13.38 (br. s., 1H), 8.88 (s, 2H), 8.50 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.87 (dd, $J=11.4, 1.8$ Гц, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.04 (d, $J=16.6$ Гц, 1H), 5.32 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.42-2.35 (m,	Пр. 444

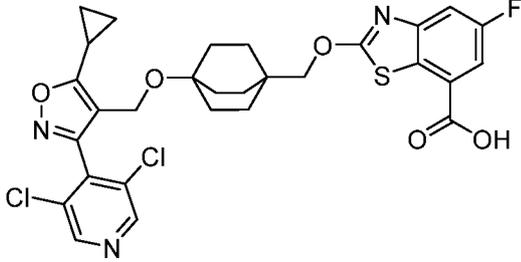
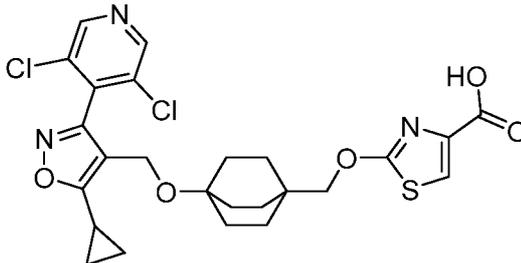
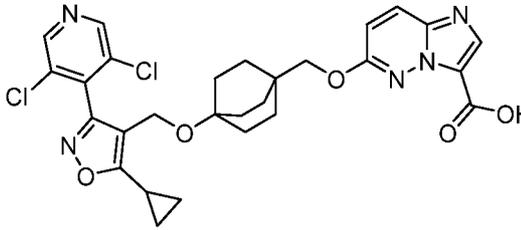
	6-карбоновая кислота	1H), 1.70-1.52 (m, 6H), 1.51-1.33 (m, 6H), 1.22-1.05 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 2400. MS (ESI) 622 (M+H).	
448	 <p>(<i>E</i>)-3-(5-(4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метоксибензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆) δ 8.89 (s, 2H), 7.72 (d, <i>J</i> =7.6 Гц, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> =7.6 Гц, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> =7.7 Гц, 1H), 6.07 (d, <i>J</i> =16.6 Гц, 1H), 5.32 (d, <i>J</i> =16.6 Гц, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.02-1.91 (m, 6H), 1.62-1.40 (m, 6H), 1.23-1.02 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 10. MS (ESI) 607 (M+H).	Пр. 436
449	 <p>(<i>E</i>)-3-(5-(4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-N-(метилсульфонил)-5-(трифторметил)бензамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.24 (br s, 1H), 8.94-8.84 (m, 2H), 7.97 (d, <i>J</i> =6.6 Гц, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> =6.1 Гц, 1H), 7.36 (t, <i>J</i> =7.7 Гц, 1H), 6.07 (d, <i>J</i> =16.6 Гц, 1H), 5.32 (d, <i>J</i> =16.6 Гц, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 6H), 1.55-1.41 (m, 6H), 1.28-1.15 (m, 2H), 1.14-1.07 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 16. MS (ESI) 684 (M+H).	Пр. 3

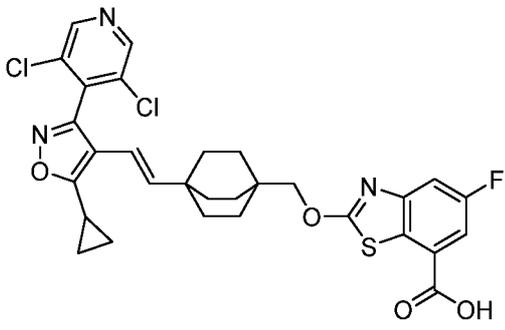
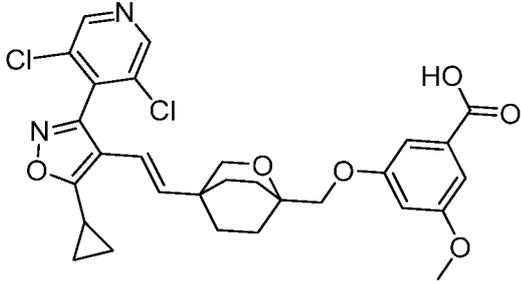
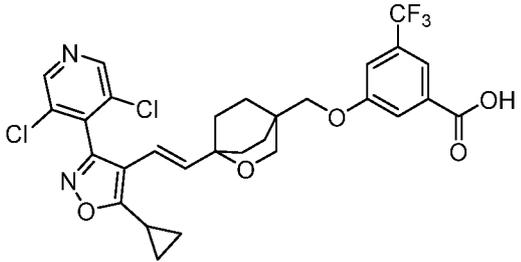
450	 <p>(<i>E</i>)-4-((4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-3-метоксибензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.61 (br. s., 1H), 8.88 (s, 2H), 7.54 (dd, <i>J</i> =8.4, 2.1 Гц, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> =2.0 Гц, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> =8.6 Гц, 1H), 6.01 (d, <i>J</i> =16.4 Гц, 1H), 5.28 (d, <i>J</i> =16.4 Гц, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.41-2.33 (m, 1H), 1.58-1.44 (m, 6H), 1.42-1.30 (m, 6H), 1.22-1.14 (m, 2H), 1.14-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 18. MS (ESI) 569 (M+H).	Пр. 444
451	 <p>(<i>E</i>)-6-((4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-(дифторметокси)-хинолин-2-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.89 (s, 2H), 8.09 (d, <i>J</i> =9.0 Гц, 1H), 7.88-7.69 (m, 1H), 7.76 (t, <i>J</i> =72.0 Гц, 1H), 7.56 (dd, <i>J</i> =9.2, 2.8 Гц, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> =2.9 Гц, 1H), 6.02 (d, <i>J</i> =16.6 Гц, 1H), 5.29 (d, <i>J</i> =16.6 Гц, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.42-2.35 (m, 1H), 1.66-1.51 (m, 6H), 1.47-1.34 (m, 6H), 1.27-1.15 (m, 2H), 1.14-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 35. MS (ESI) 656 (M+H).	Пр. 444

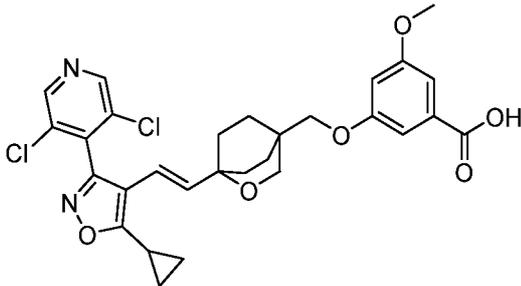
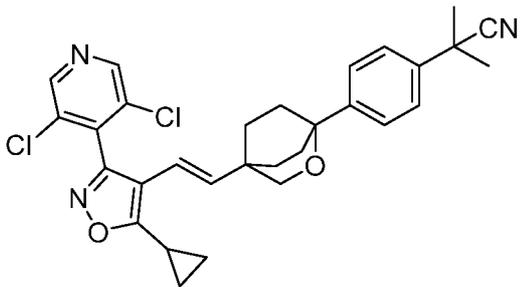
454	 <p>2-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензо[d]тиазол-7-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.88 (t, <i>J</i> =6.7 Гц, 2H), 7.76-7.55 (m, 3H), 7.44 (t, <i>J</i> =7.8 Гц, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.33-2.31 (m, 1H), 2.27-2.13 (m, 2H), 2.05 (d, <i>J</i> =15.7 Гц, 2H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.64-1.37 (m, 2H), 1.15 (d, <i>J</i> =8.1 Гц, 2H), 1.09 (d, <i>J</i> =2.9 Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 680. MS (ESI) 571 (M+H).	Пр. 168
455	 <p>5-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метоксибензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.85 (s, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> =9.3 Гц, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> =8.6 Гц, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.26 (d, <i>J</i> =7.1 Гц, 2H), 2.22-2.10 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.62-1.47 (m, 2H), 1.16 (d, <i>J</i> =8.3 Гц, 2H), 1.10 (d, <i>J</i> =3.4 Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 290. MS (ESI) 613 (M+H).	Пр. 193

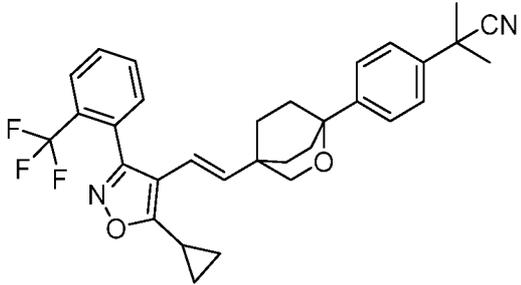
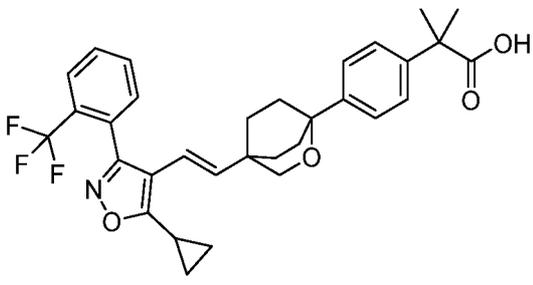
457	 <p>(<i>E</i>)-4-(4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензойная кислота</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.88 (s, 2H), 7.83 (d, $J=8.3$ Гц, 2H), 7.41 (d, $J=8.3$ Гц, 2H), 6.14 (d, $J=16.40$ Гц, 1H), 5.26 (d, $J=16.80$ Гц, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 2H), 1.68-1.64 (m, 4H), 1.24-1.22 (m, 2H), 1.12-1.10 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 87. MS (ESI) 511 (M+H).	Пр. 194
458	 <p>3-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-фторбензойная кислота</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.96-7.78 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 6H), 1.57 -1.42 (m, 6H), 1.20-1.02 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 85. MS (ESI) 599 (M+H).	Пр. 64
459	 <p>3-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-метоксибензойная кислота</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.29 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.36-2.27 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 6H), 1.51-1.42 (m, 6H), 1.15-1.08 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 630.	Пр. 64

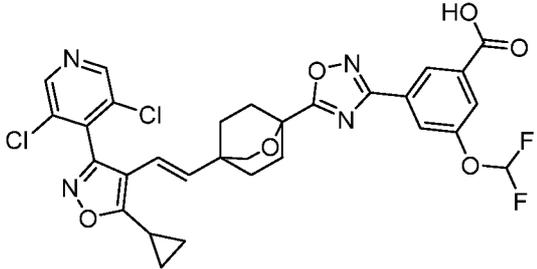
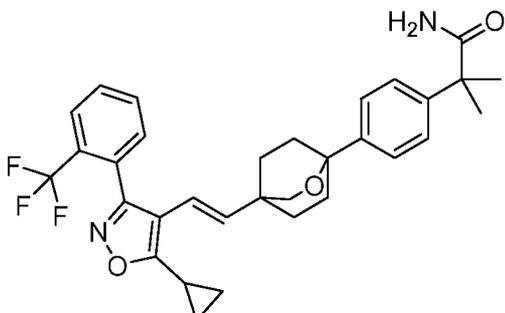
		MS (ESI) 611 (M+H).	
460	 <p>3-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3-фторпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.61 (d, $J=4.6$ Гц, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.19 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 8.12 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.76-7.60 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.16-2.00 (m, 6H), 1.76-1.50 (m, 6H), 1.21-0.97 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 4500. MS (ESI) 530 (M+H).	Пр. 1
461	 <p>3-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-фторбензойная кислота</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13.41 (br. s., 1H), 8.84 (s, 2H), 8.54 (dd, $J=6.8, 2.2$ Гц, 1H), 8.16 (ddd, $J=8.6, 4.7, 2.3$ Гц, 1H), 7.56 (dd, $J=10.1, 8.9$ Гц, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.07-1.90 (m, 6H), 1.55-1.39 (m, 6H), 1.20-1.05 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 190. MS (ESI) 599 (M+H)	Пр. 64
462	 <p>6-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензоил)цианамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.83 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.21 (d, $J=9.8$ Гц, 1H), 7.18 (d, $J=9.8$ Гц, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 1.64-1.45	Пр. 104

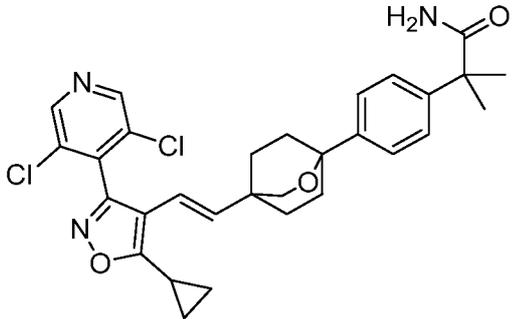
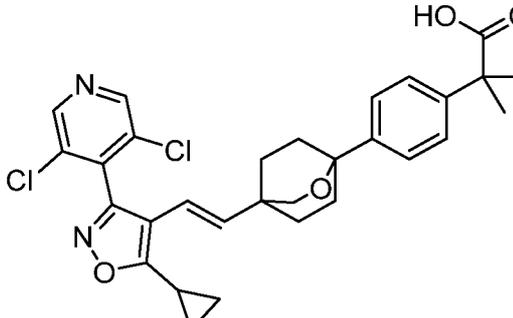
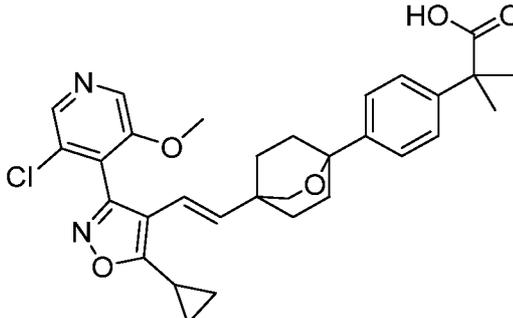
	метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил) метокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-3- карбонитрил	(m, 6H), 1.42 -1.23 (m, 6H), 1.20-1.00 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 220. MS (ESI) 565 (M+H).	
463	 2-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5- дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил) метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил) метокси)-5-фторбензо[d]тиазол-7- карбоновая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 7.76 (dd, J=9.3, 2.4 Гц, 1H), 7.64 (dd, J=9.4, 2.6 Гц, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.34-2.27 (m, 1H), 1.62-1.43 (m, 6H), 1.42-1.24 (m, 6H), 1.19- 1.04 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 41. MS (ESI) 618 (M+H).	Пр. 176
465	 2-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5- дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил) метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил) метокси)тиазол-4-карбоновая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 2H), 7.44 (br. s., 1H), 4.22 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.33- 2.28 (m, 1H), 1.57-1.42 (m, 6H), 1.41-1.27 (m, 6H), 1.19-1.05 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 180. MS (ESI) 550 (M+H).	Пр. 176
466	 6-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5- дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил) метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил) метокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-3- карбоновая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12.9 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.20-7.97 (m, 2H), 7.05 (d, J=9.3 Гц, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.63-1.45 (m, 6H), 1.44- 1.33 (m, 6H), 1.19-1.06 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ)	Пр. 104

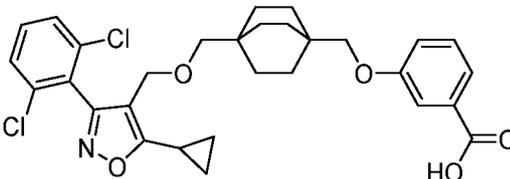
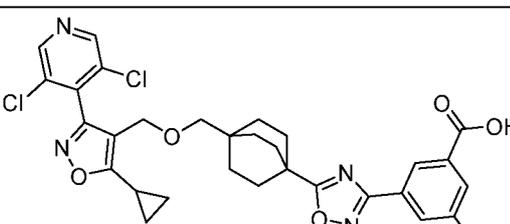
	карбоновая кислота	= 390. MS (ESI) 584 (M+H).	
469	 <p>(<i>E</i>)-2-((4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-5-фторбензо[d]тиазол-7-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.88 (s, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> =9.0 Гц, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> =9.8 Гц, 1H), 6.01 (d, <i>J</i> =16.4 Гц, 1H), 5.27 (d, <i>J</i> =16.4 Гц, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.37 (br s, 1H), 1.49 (d, <i>J</i> =9.0 Гц, 6H), 1.38 (d, <i>J</i> =8.6 Гц, 6H), 1.26-1.15 (m, 2H), 1.13-0.96 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 190. MS (ESI) 614 (M+H).	Пр. 176
470	 <p>(<i>E</i>)-3-((4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-5-метоксибензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.88 (s, 2H), 7.01 (d, <i>J</i> =8.6 Гц, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.10 (d, <i>J</i> =16.6 Гц, 1H), 5.22 (d, <i>J</i> =16.6 Гц, 1H), 3.75 (s, 5H), 3.51 (br s, 2H), 2.43-2.39 (m, 1H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.72-1.44 (m, 6H), 1.32-1.07 (m, 2H), 1.05 (d, <i>J</i> =6.1 Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 110. MS (ESI) 571 (M+H).	Пр. 444
473	 <p>(<i>E</i>)-2-((4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-3-(трифторметил)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.90 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.23 (d, <i>J</i> =16.6 Гц, 1H), 5.39 (d,	Пр. 444

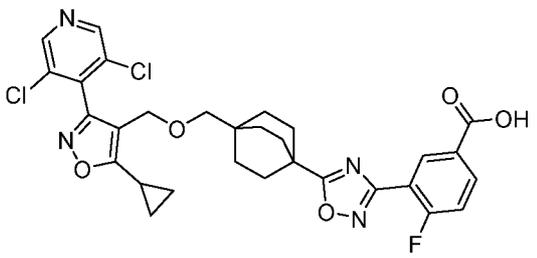
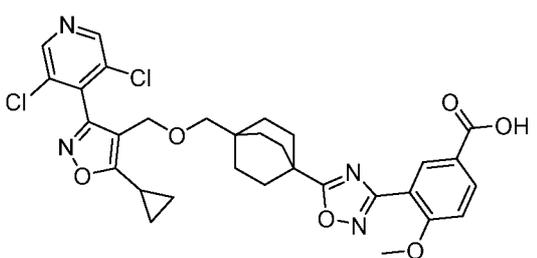
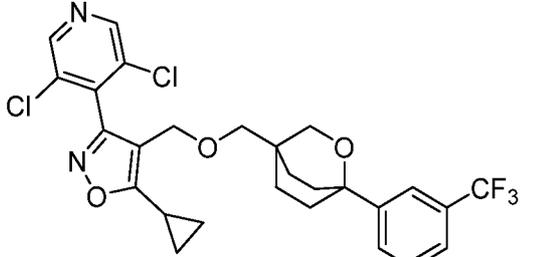
	(<i>E</i>)-3-((1-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метокси)-5-(трифторметил)-бензойная кислота	$J=16.4$ Гц, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.43-2.36 (m, 1H), 1.79-1.49 (m, 8H), 1.25-1.09 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 320. MS (ESI) 609 (M+H)	
474	 <p>(<i>E</i>)-3-((1-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метокси)-5-метоксибензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆) δ 13.03 (br s, 1H) 8.90 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.23 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 5.38 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.44-2.35 (m, 1H), 1.80-1.52 (m, 8H), 1.24-1.15 (m, 2H), 1.12 (d, $J=4.4$ Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 490. MS (ESI) 571 (M+H)	Пр. 444
475	 <p>(<i>E</i>)-2-(4-(4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)фенил)-2-метилпропаннитрил</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) □ 8.89 (s, 2H), 7.45-7.39 (m, 4H), 6.15 (d, $J=16.80$ Гц, 1H), 5.27 (d, $J=16.80$ Гц, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.41-2.39 (m, 1H), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.66-1.61(m, 10H), 1.22-1.1 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 1500. MS (ESI) 534 (M+H).	Пр. 194

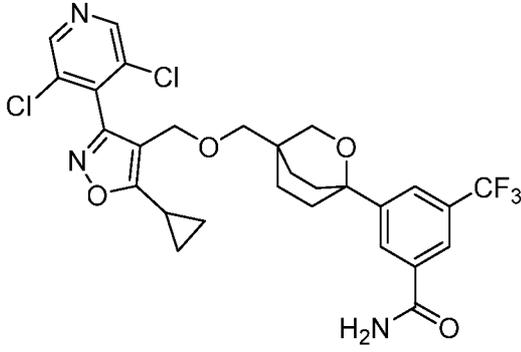
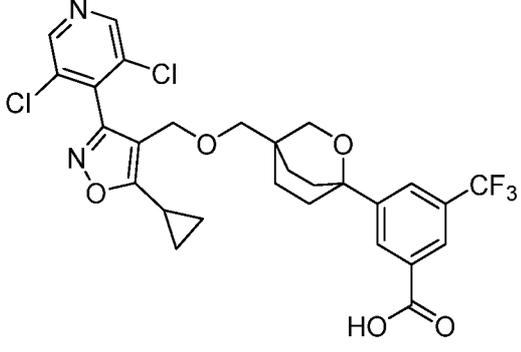
476	 <p>(<i>E</i>)-2-(4-(4-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)винил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)фенил)-2-метилпропаннитрил</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 7.94-7.96 (m, 1H), 7.77-7.85 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.00 Гц, 1H), 7.37-7.44 (m, 4H), 6.03 (d, J = 16.40 Гц, 1H), 5.21 (d, J = 16.40 Гц, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.34-2.38 (m, 1H), 2.01-2.05 (m, 2H), 1.77-1.81 (m, 2H), 1.66 (s, 6H), 1.56-1.61 (m, 4H), 1.15-1.18 (m, 2H), 1.07-1.10 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 690. MS (ESI) 532 (M+H).	Пр. 194
477	 <p>(<i>E</i>)-2-(4-(4-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)винил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)фенил)-2-метилпропановая кислота</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) \square 7.96 (d, J =7.3 Гц, 1H), 7.86-7.73 (m, 2H), 7.52 (d, J =7.1 Гц, 1H), 7.33-7.20 (m, 4H), 6.04 (d, J =16.6 Гц, 1H), 5.20 (d, J =16.6 Гц, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 4H), 1.44 (s, 6H), 1.20-1.14 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 1500. MS (ESI) 552 (M+H).	Пр. 194

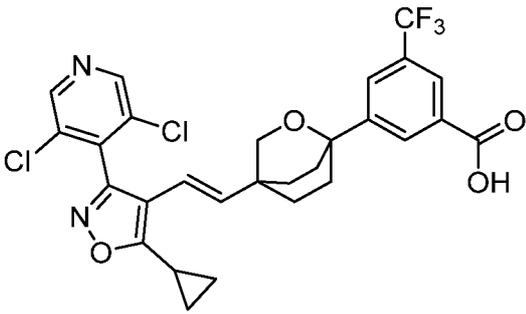
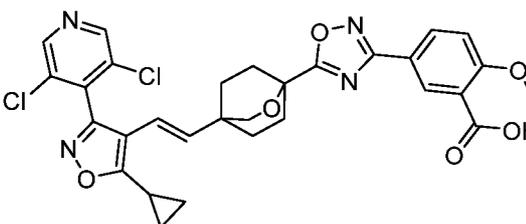
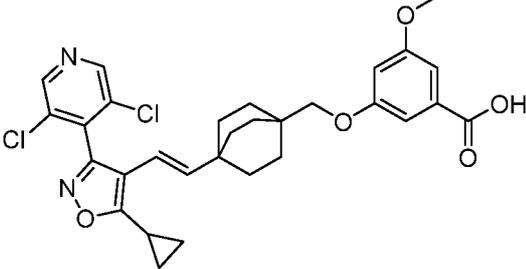
479	 <p>(<i>E</i>)-3-(5-(4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-(дифторметокси)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) □ 13.71 (br s, 1H), 8.90 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.47 (t, <i>J</i> = 73.20 Гц, 1H), 6.19 (d, <i>J</i> = 16.9 Гц, 1H), 5.28 (d, <i>J</i> = 16.6 Гц, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.29 (d, <i>J</i> = 6.1 Гц, 2H), 2.21-2.11 (m, 2H), 1.81-1.64 (m, 4H), 1.33-1.17 (m, 2H), 1.17-1.06 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 360. MS (ESI) 645 (M+H).	Пр. 478
480	 <p>(<i>E</i>)-2-(4-(4-(2-(5-циклопропил-3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-4-ил)винил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)фенил)-2-метилпропанамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) □ 7.96 (d, <i>J</i> = 6.4 Гц, 1H), 7.86-7.74 (m, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 6.8 Гц, 1H), 7.34-7.18 (m, 4H), 6.85 (d, <i>J</i> = 6.8 Гц, 2H), 6.03 (d, <i>J</i> = 16.6 Гц, 1H), 5.20 (d, <i>J</i> = 16.6 Гц, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 4H), 1.40 (s, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.12-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 1000. MS (ESI) 551 (M+H).	Пр. 194

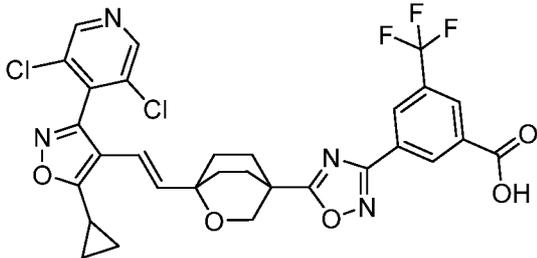
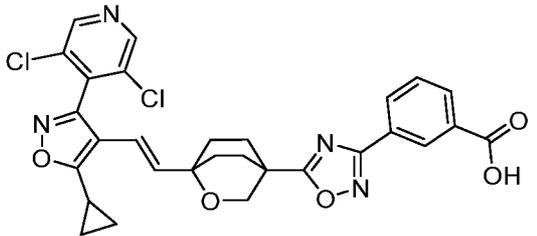
481	 <p>(<i>E</i>)-2-(4-(4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)фенил)-2-метилпропанамид</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.89 (s, 2H), 7.27 (q, $J=8.7$ Гц, 4H), 6.86 (d, $J=7.1$ Гц, 2H), 6.15 (d, $J=16.6$ Гц, 1H), 5.25 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.11-1.96 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.71-1.53 (m, 4H), 1.40 (s, 6H), 1.26-1.16 (m, 2H), 1.15-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 510. MS (ESI) 552 (M+H).	Пр. 194
482	 <p>(<i>E</i>)-2-(4-(4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)фенил)-2-метилпропановая кислота</p>	^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ 8.89 (s, 2H), 7.33-7.22 (m, 4H), 6.15 (d, $J=16.6$ Гц, 1H), 5.26 (d, $J=16.6$ Гц, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.02 (dd, $J=13.1, 5.3$ Гц, 2H), 1.87 -1.74 (m, 2H), 1.70-1.53 (m, 4H), 1.43 (s, 6H), 1.28-1.16 (m, 2H), 1.15-1.08 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 950. MS (ESI) 553 (M+H).	Пр. 194
483	 <p>(<i>E</i>)-2-(4-(4-(2-(5-циклопропил-3-(3-хлоро-5-метокси-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)фенил)-2-метилпропановая кислота</p>	^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.27 (q, $J=8.8$ Гц, 4H), 6.07 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 5.29 (d, $J=16.6$ Гц, 1H), 3.92 (s,	Пр. 194

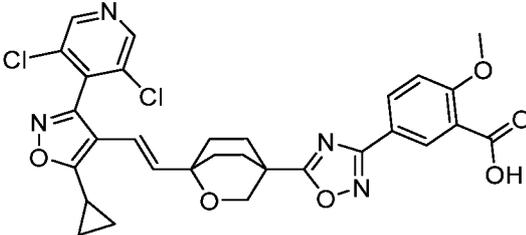
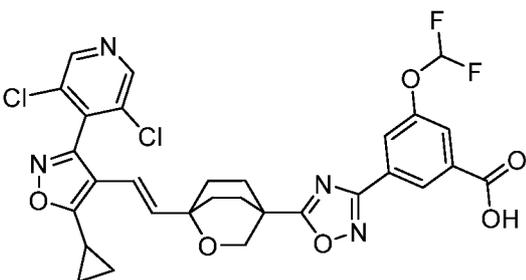
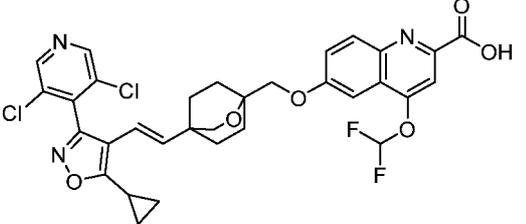
	(E)-2-(4-(4-(2-(3-(3-хлор-5-метоксипиридин-4-ил)-5-циклопропилизоксазол-4-ил)винил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)фенил)-2-метилпропановая кислота	3H), 3.64 (s, 2H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.83-1.78 (m, 2H), 1.63 (d, $J=7.6$ Гц, 4H), 1.43 (s, 6H), 1.17 (dt, $J=8.4, 3.0$ Гц, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 4500. MS (ESI) 549 (M+H).	
484	 <p>3-(((4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆) □ 7.68-7.60 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.48 (d, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.41-7.26 (m, 2H), 7.10 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.57 (s, 4H), 2.30 (s, 1H), 1.50 - 1.29 (m, 6H), 1.21-0.98 (m, 10H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 200. MS (ESI) 556 (M+H).	Пр. 464
485	 <p>3-(5-(4-(((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-(трифторметил)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆) □ 8.87 (s, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.35-2.30 (m, 1H), 1.98-1.77 (m, 6H), 1.33-1.21 (m, 6H), 1.21-1.05 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 380. MS (ESI) 663 (M+H).	Пр. 151

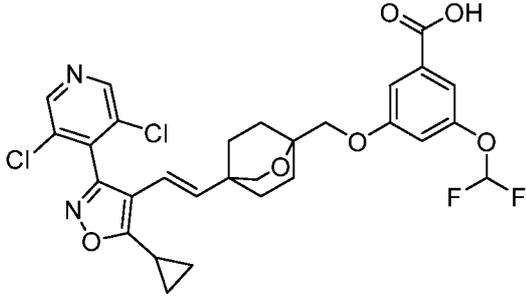
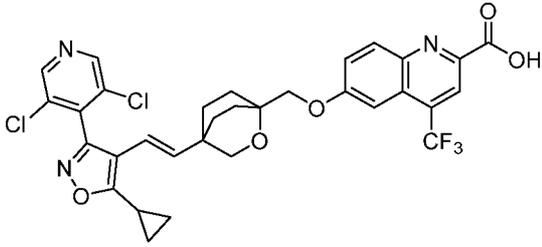
486	 <p>3-(5-(4-(((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-фторбензойная кислота</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) \square 8.88 (s, 2H), 8.54 (dd, $J=7.1, 2.0$ Гц, 1H), 8.21-8.02 (m, 1H), 7.51-7.36 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.35-2.31 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 6H), 1.32-1.21 (m, 6H), 1.20-1.07 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 2700. MS (ESI) 613 (M+H).	Пр. 151
487	 <p>3-(5-(4-(((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-метоксибензойная кислота</p>	^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) \square 12.94 (br s, 1H), 8.88 (s, 2H), 8.44 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 8.11(dd, $J=8.8, 2.2$ Гц, 1H), 7.33 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.99 (s, 2H), 2.37 -2.34 (m, 1H), 1.94-1.77 (m, 6H), 1.35-1.21 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 5400. MS (ESI) 625 (M+H).	Пр. 151
488	 <p>3-(4-(((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-(трифторметил)бензойная кислота</p>	^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) \square 8.87 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.22-2.02 (m, 2H), 1.82-1.62 (m, 2H), 1.48-1.32 (m, 2H).	Пр. 195

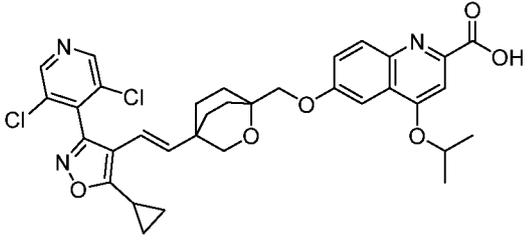
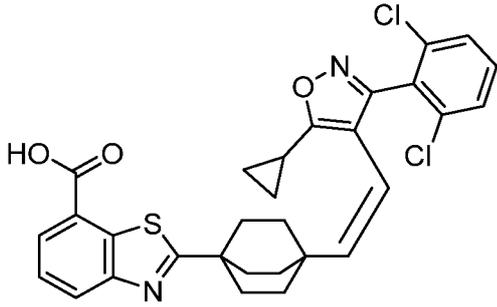
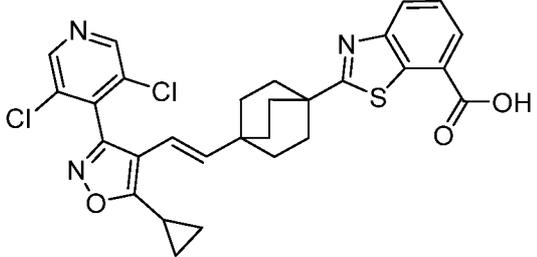
	метокси)метил)-2- оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5- (трифторметил)бензонитрил	4H), 1.22-1.07 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 2400. MS (ESI) 578 (M+H).	
489	 <p>3-(4-(((5-циклопропил-3-(3,5- дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил) метокси)метил)-2- оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5- (трифторметил)бензамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) □□□ 8.97- 8.85 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.37- 2.33 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 2H), 1.81-1.65 (m, 2H), 1.50-1.32 (m, 4H), 1.23-1.05 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 1400. MS (ESI) 596 (M+H).	Пр. 195
490	 <p>3-(4-(((5-циклопропил-3-(3,5- дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил) метокси)метил)-2- оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5- (трифторметил)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆) □ 8.87 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.15- 2.03 (m, 2H), 1.73 (d, J=11.2 Гц, 2H), 1.48-1.33 (m, 4H), 1.23-1.04 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 96. MS (ESI) 597 (M+H).	Пр. 195

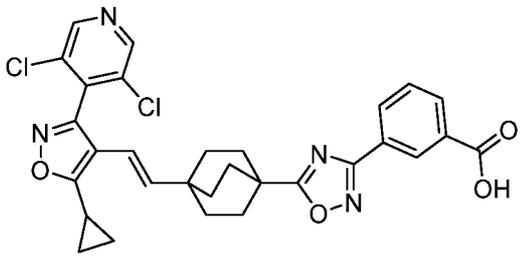
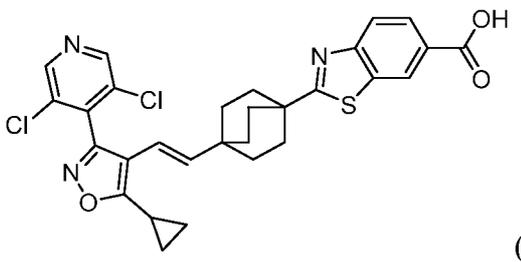
491	 <p>(<i>E</i>)-3-(4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(трифторметил)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) □ 8.86 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.16 (d, <i>J</i> =16.6 Гц, 1H), 5.28 (d, <i>J</i> =16.6 Гц, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.25-2.09 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.68 (d, <i>J</i> =7.5 Гц, 4H), 1.30 -1.07 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 26. MS (ESI) 579 (M+H).	Пр. 194
492	 <p>(<i>E</i>)-5-(5-(4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метоксибензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) □ 8.90 (s, 2H), 8.18 (d, <i>J</i> =2.2 Гц, 1H), 8.05 (dd, <i>J</i> =8.7, 2.3 Гц, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> =8.8 Гц, 1H), 6.30 (d, <i>J</i> =16.4 Гц, 1H), 5.42 (d, <i>J</i> =16.4 Гц, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.23-2.05 (m, 4H), 1.88-1.70 (m, 4H), 1.28-1.07 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 250. MS (ESI) 609 (M+H).	Пр. 478
493	 <p>(<i>E</i>)-3-((4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) □ 8.90 (s, 2H), 7.02 (d, <i>J</i> =2.2 Гц, 2H), 6.66 (dd, <i>J</i> =8.7, 2.3 Гц, 1H), 6.00 (d, <i>J</i> =16.4 Гц, 1H), 5.30 (d, <i>J</i> =16.4	Пр. 444

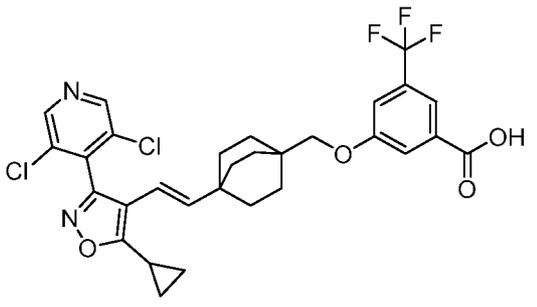
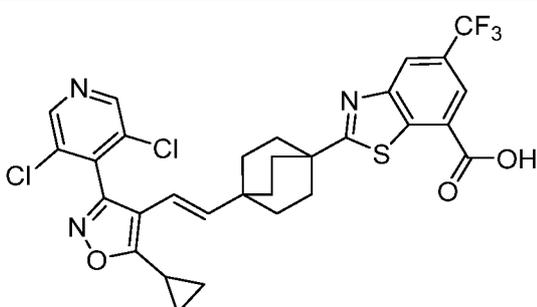
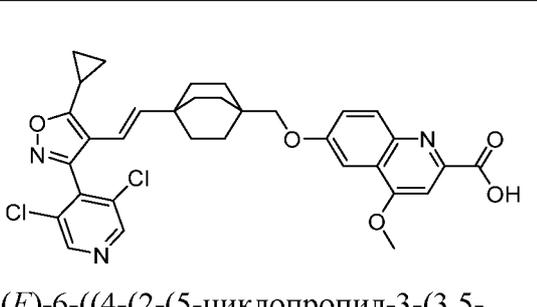
	дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-5-метоксибензойная кислота	Гц, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.23-2.05 (m, 4H), 1.88-1.70 (m, 6H), 1.28-1.07 (m, 6H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 18. MS (ESI) 569 (M+H).	
494	 <p>(E)-3-(5-(1-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-(трифторметил)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) □ 8.90 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.36 (d, J=8.1 Гц, 2H), 6.30 (d, J=16.6 Гц, 1H), 5.43 (d, J=16.4 Гц, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.23-2.07 (m, 4H), 1.89-1.71 (m, 4H), 1.29-1.09 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 130. MS (ESI) 647 (M+H).	Пр. 478
495	 <p>(E)-3-(5-(1-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) □ 8.91 (s, 2H), 8.52 (t, J=1.6 Гц, 1H), 8.20 (d, J=7.8 Гц, 1H), 8.17-8.08 (m, 1H), 7.69 (t, J=7.7 Гц, 1H), 6.30 (d, J=16.4 Гц, 1H), 5.42 (d, J=16.4 Гц, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.25-2.04 (m, 4H), 1.91-1.67 (m, 4H), 1.31-1.01 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 1700. MS (ESI) 579 (M+H).	Пр. 478

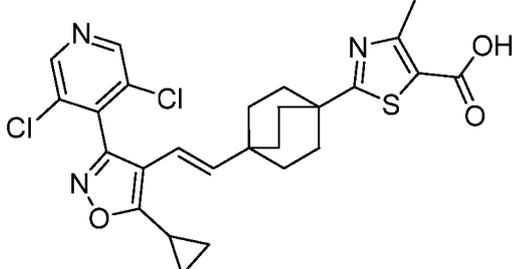
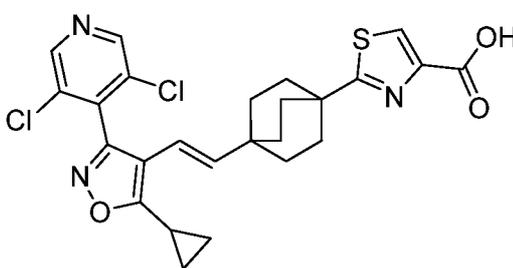
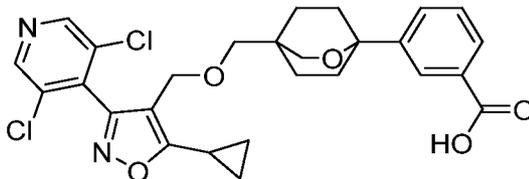
496	 <p>(<i>E</i>)-5-(5-(1-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метоксибензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) □ 8.90 (s, 2H), 8.18 (d, <i>J</i> =2.2 Гц, 1H), 8.05 (dd, <i>J</i> =8.7, 2.3 Гц, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> =8.8 Гц, 1H), 6.30 (d, <i>J</i> =16.4 Гц, 1H), 5.42 (d, <i>J</i> =16.4 Гц, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.23-2.05 (m, 4H), 1.88-1.70 (m, 4H), 1.28-1.07 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 1000. MS (ESI) 609 (M+H).	Пр. 478
497	 <p>(<i>E</i>)-3-(5-(1-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-(дифторметокси)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) □ 8.91 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.46 (t, <i>J</i> =73.1 Гц, 1H), 6.30 (d, <i>J</i> =16.4 Гц, 1H), 5.42 (d, <i>J</i> =16.4 Гц, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.23-2.06 (m, 4H), 1.88-1.67 (m, 4H), 1.27-1.16 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 460. MS (ESI) 645 (M+H).	Пр. 478
498	 <p>(<i>E</i>)-6-((4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метокси)-5-(дифторметокси)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) □ 8.88 (s, 2H), 8.10-8.08 (m, 1H), 7.99-7.52 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 6.12 (d, <i>J</i> = 16.00 Гц, 1H), 5.21 (d, <i>J</i> = 16.00 Гц, 1H),	Пр. 444

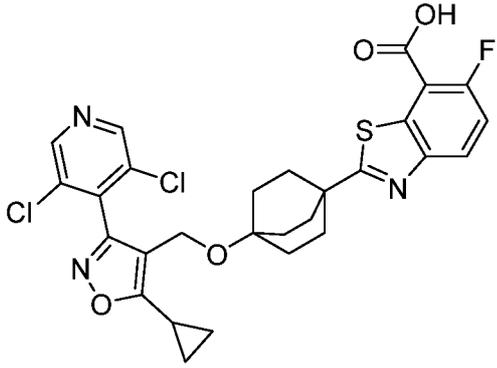
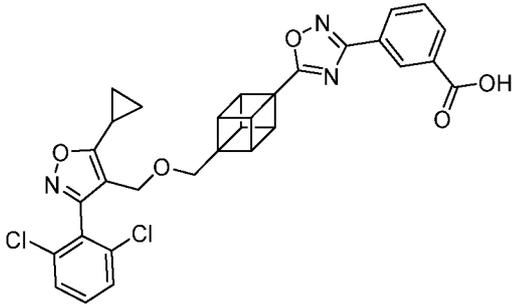
	винил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-(дифторметокси)-хинолин-2-карбоновая кислота	3.90 (s, 2H), 2.41-2.39 (m, 1H), 1.95-1.91 (m, 2H), 1.75-1.50 (m, 6H), 1.12-1.05 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 250. MS (ESI) 658 (M+H)	
499	 <p>(<i>E</i>)-3-((4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-5-(дифторметокси)-бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) □ 8.88 (s, 2H), 7.52-6.99 (m, 4H), 6.11 (d, <i>J</i> = 16.8 Гц, 1H), 5.22 (d, <i>J</i> = 16.8 Гц, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.41-2.38 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.69-1.54 (m, 6H), 1.20-1.01 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 160. MS (ESI) 607 (M+H).	Пр. 444
500	 <p>(<i>E</i>)-6-((4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-(трифторметил)-хинолин-2-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) □ 8.88 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 5.60 Гц, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.00 Гц, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.11 (d, <i>J</i> = 16.8 Гц, 1H), 5.22 (d, <i>J</i> = 16.8 Гц, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.41-2.38 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.74-1.54 (m, 6H), 1.28-1.08 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 160. MS (ESI) 660 (M+H).	Пр. 444

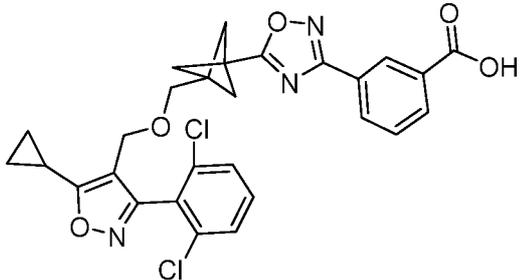
501	 <p>(<i>E</i>)-6-((4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-изопропоксихинолин-2-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.85 (s, 2H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.80 Гц, 1H), 7.52-7.5 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 6.10 (d, <i>J</i> = 20.0 Гц, 1H), 5.20 (d, <i>J</i> = 18.6 Гц, 1H), 5.18-5.2 (m, 1H), 2.45-2.40 (s, 1H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.72-1.57 (m, 6H), 1.42-1.40 (m, 6H), 1.16-1.07 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 54. MS (ESI) 650 (M+H).	Пр. 444
502	 <p>(<i>Z</i>)-2-(4-(2-(5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензо[<i>d</i>]тиазол-7-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.58 (br s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.1 Гц, 2H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.38 (t, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1H), 5.80 (d, <i>J</i> = 12.2 Гц, 1H), 5.63 (d, <i>J</i> = 12.2 Гц, 1H), 2.51-2.49 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 6H), 1.60-1.51 (m, 6H), 1.23-1.10 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 1500. MS (ESI) 565 (M+H).	Пр. 182
503	 <p>(<i>E</i>)-2-(4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.90 (s, 2H), 8.18 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.0 Гц, 1H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.1 Гц, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 6.08 (d, <i>J</i> = 16.6 Гц,	Пр. 182

	дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил) винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил) бензо[d]тиазол-7-карбоновая кислота	¹ H), 5.34 (d, <i>J</i> =16.6 Гц, 1H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.07-1.88 (m, 6H), 1.63- 1.44 (m, 6H), 1.23-1.06 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 31. MS (ESI) 566 (M+H).	
504	 <p>(<i>E</i>)-3-(5-(4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5- дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил) винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)- 1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆) □ 13.31 (br s, 1H), 8.89 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> =7.8 Гц, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> =7.8 Гц, 1H), 7.70 (t, <i>J</i> =7.8 Гц, 1H), 6.08 (d, <i>J</i> =16.6 Гц, 1H), 5.32 (d, <i>J</i> =16.6 Гц, 1H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 6H), 1.60- 1.42 (m, 6H), 1.23-1.07 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 33. MS (ESI) 577 (M+H).	Пр. 478
505	 <p>(<i>E</i>)-2-(4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5- дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил) винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил) бензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) □ 13.06 (br s, 1H), 8.90 (s, 2H), 8.68 (d, <i>J</i> =1.2 Гц, 1H), 8.08-7.92 (m, 2H), 6.08 (d, <i>J</i> =16.6 Гц, 1H), 5.33 (d, <i>J</i> =16.4 Гц, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.07-1.86 (m, 6H), 1.60-1.43 (m, 6H), 1.24- 1.06 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 88. MS (ESI) 566 (M+H).	Пр. 478

506	 <p>(<i>E</i>)-3-((4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-5-(трифторметил)-бензойная кислота</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) \square 8.88 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.01 (d, $J=16.6$ Гц, 1H), 5.28 (d, $J=16.6$ Гц, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.40-2.35 (m, 1H), 1.59-1.47 (m, 6H), 1.43-1.31 (m, 6H), 1.21-1.09 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 6. MS (ESI) 607 (M+H).	Пр. 444
507	 <p>(<i>E</i>)-2-(4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-5-(трифторметил)бензо[d]тиазол-7-карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) \square 8.90 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.21 (d, $J=1.5$ Гц, 1H), 6.08 (d, $J=16.6$ Гц, 1H), 5.34 (d, $J=16.6$ Гц, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.09-1.92 (m, 6H), 1.60-1.47 (m, 6H), 1.23-1.08 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 20. MS (ESI) 634 (M+H).	Пр. 182
508	 <p>(<i>E</i>)-6-((4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-метоксихинолин-2-карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) \square 8.89 (s, 2H), 8.00 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (dd, $J=9.2, 2.8$ Гц, 1H), 7.40 (d, $J=2.9$ Гц, 1H), 6.02 (d, $J=16.4$ Гц, 1H), 5.29 (d, $J=16.6$ Гц, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 2.39-2.34 (m, 1H), 1.63-1.46 (m, 6H), 1.45-1.31 (m,	Пр. 444

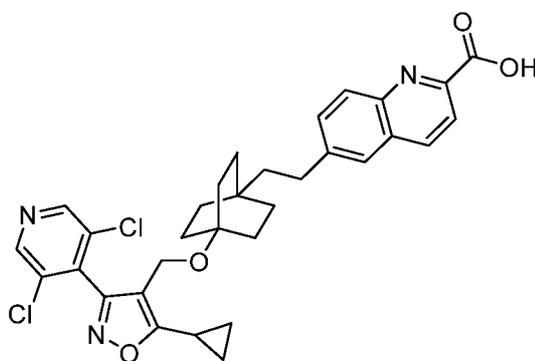
		6H), 1.23-1.17 (m, 2H), 1.14-1.01 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 100. MS (ESI) 620 (M+H).	
509	 <p>(<i>E</i>)-2-(4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆) □ 8.89 (s, 2H), 6.04 (d, <i>J</i> =16.6 Гц, 1H), 5.35 (d, <i>J</i> =16.6 Гц, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.43-2.35 (m, 1H), 1.55-1.40 (m, 6H), 1.36-1.21 (m, 6H), 1.20-1.16 (m, 2H), 1.14-1.06 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 40. MS (ESI) 530 (M+H).	Пр. 162
510	 <p>(<i>E</i>)-2-(4-(2-(5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)винил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)тиазол-4-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆) □□8.89 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 6.05 (d, <i>J</i> =16.6 Гц, 1H), 5.31 (d, <i>J</i> =16.6 Гц, 1H), 2.42-2.36 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 6H), 1.54-1.41 (m, 6H), 1.22-1.14 (m, 2H), 1.13-1.06 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 410. MS (ESI) 516 (M+H).	Пр. 162
511	 <p>3-(4-(((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)-2-</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) □ 8.87 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> =7.3 Гц, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> =6.8 Гц, 1H), 7.40 (t, <i>J</i> =7.5 Гц, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.03 (s,	Пр. 195

	оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)бензойная кислота	2H), 2.36 (d, $J=3.4$ Гц, 1H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.39 (d, $J=6.1$ Гц, 4H), 1.21-0.97 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 2900. MS (ESI) 529 (M+H).	
512	 <p>2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-фторбензо[d]тиазол-7-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.84 (s, 2H), 8.16 (dd, $J=8.8, 4.2$ Гц, 1H), 7.46 (dd, $J=11.1, 8.9$ Гц, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.09-1.93 (m, 6H), 1.62-1.41 (m, 6H), 1.21-1.06 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 43. MS (ESI) 588 (M+H).	Пр. 16
513	 <p>3-(5-(4-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)кубан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.58 (s, 1H), 8.26 (br d, $J=7.9$ Гц, 1H), 8.16 (br d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.73 (br t, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.59-7.49 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.46-3.42 (m, 3H), 3.16 (br s, 1H), 2.37 (br d, $J=15.0$ Гц, 2H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.22-1.01 (m, 5H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 960. MS (ESI) 588 (M+H)	Пр. 151

514	 <p>3-(5-(3-(((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 8.50 (s, 1H), 8.19 (br d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 8.12 (br d, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.72-7.62 (m, 3H), 7.60-7.54 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.07 (s, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). <i>2 protons missing due to water suppression.</i> FXR EC ₅₀ (нМ) = 1700. MS (ESI) 552 (M+H)	Пр. 151
-----	--	--	---------

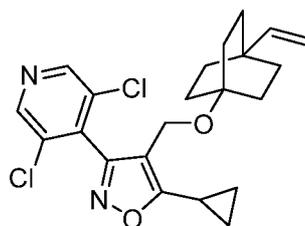
Пример 515

6-(2-(4-(((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этил)хинолин-2-карбоновая кислота



(515)

Стадия А. Промежуточное соединение 515А. Получение 5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-4-(((4-винилбицикло[2.2.2]октан-1-ил)окси)метил)изоксазола



К суспензии метилтрифенилфосфония бромид (2,4 г, 6,7 ммоль) в толуоле (56 мл) при 0°C добавляли раствор KHMDS (0,5N в THF) (13 мл, 6,7 ммоль). После

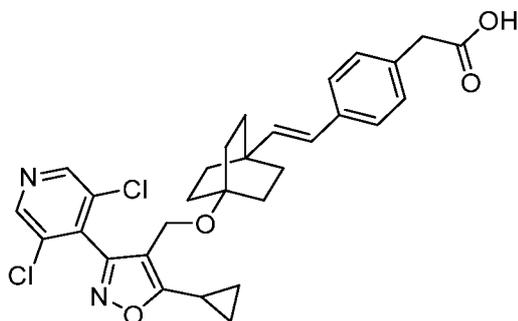
перемешивания в течение 15 мин добавляли раствор промежуточного соединения 519D (1,2 г, 2,8 ммоль) в толуоле (6 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (80 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 60 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (0,84 г, 2,0 ммоль, выход 72%). ¹H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.77-8.29 (m, 2H), 5.66 (dd, J=17.4, 11.0 Гц, 1H), 4.85-4.75 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.55-1.50 (m, 6H), 1.45-1.41 (m, 6H), 1.24 (dd, J=5.0, 2.3 Гц, 2H), 1.11 (dd, J=8.3, 2.8 Гц, 2H). MS (ESI) 419 (M+H).

Стадия В. Пример 515

К раствору промежуточного соединения 515А (66 мг, 0,16 ммоль) в THF (530 мкл) при 0°C добавляли раствор 9-BBN (0,5N в THF) (76 мкл, 0,38 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч и затем охлаждали до 0°C. Добавляли воду (0,2 мл). После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре половину реакционной смеси добавляли в раствор метил 6-бромхинолин-2-карбоксилата (соль HCl) (24 мг, 0,079 ммоль), трехосновного фосфата калия (117 мг, 0,55 ммоль), хлорида лития (20 мг, 0,47 ммоль) и Pd(Ph₃P)₄ (20 мг, 0,017 ммоль) в EtOH (1,0 мл). Реакционную смесь продували N₂ и нагревали до 80°C в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой и рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 57-82% В в течение 20 минут, затем 2-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (3,2 мг, 0,005 ммоль, выход 6,5%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.86-8.70 (m, 2H), 8.36 (br d, J=8.4 Гц, 1H), 8.03 (br d, J=8.5 Гц, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (br d, J=8.8 Гц, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.74-2.61 (m, 2H), 2.35-2.19 (m, 1H), 1.53-1.41 (m, 8H), 1.39-1.30 (m, 6H), 1.15 (br d, J=8.2 Гц, 2H), 1.08 (br d, J=3.3 Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 87. MS (ESI) 592 (M+H).

Пример 516

(E)-2-(4-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)фенил)уксусная кислота

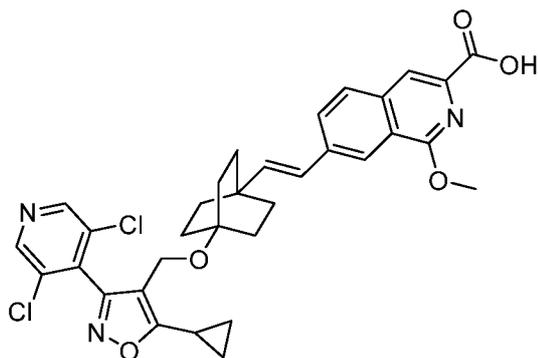


(516)

К раствору промежуточного соединения 515A (43 мг, 0,10 ммоль), этил 2-(4-бромфенил)ацетата (62 мг, 0,26 ммоль) и K_2CO_3 (85 мг, 0,62 ммоль) в DMF (2,0 мл), подвергнутому продувке N_2 , добавляли $PdCl_2(dppf)$ (6,6 мг, 9,2 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при $110^\circ C$ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой и рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, получая темно-коричневое масло. К темно-коричневому маслу добавляли THF (1,0 мл), MeOH (0,5 мл) и 2N NaOH (0,5 мл, 1,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, снова растворяли в DMF, подкисляли уксусной кислотой (0,05 мл) и фильтровали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 57-82% В в течение 20 минут, затем 2-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (4,1 мг, 0,007 ммоль, выход 6,8%). 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8.94-8.45 (m, 2H), 7.26 (br d, $J=7.9$ Гц, 2H), 7.20-7.08 (m, 2H), 6.17 (d, $J=17.0$ Гц, 1H), 6.09 (d, $J=17.0$ Гц, 1H), 4.28-4.14 (m, 2H), 3.64-3.42 (m, 2H), 2.32-2.18 (m, 1H), 1.65-1.46 (m, 6H), 1.43-1.33 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.09-1.00 (m, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 173. MS (ESI) 553 (M+H).

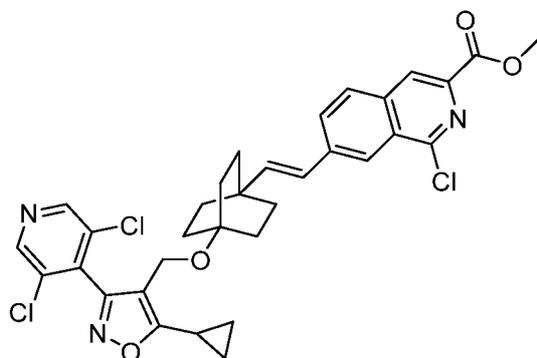
Пример 517

(E)-7-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)-1-метоксиизохинолин-3-карбоновая кислота



(517)

Стадия А. Промежуточное соединение 517А. Получение метил (Е)-1-хлор-7-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)изохинолин-3-карбоксилата



К раствору промежуточного соединения 515А (170 мг, 0,40 ммоль), метил 7-бром-1-хлоризохинолин-3-карбоксилата (130 мг, 0,42 ммоль) и K_2CO_3 (220 мг, 1,6 ммоль) в DMF (4,0 мл), подвергнутому продувке N_2 , добавляли $PdCl_2(dppf)$ (18 мг, 0,024 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой и рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г картридж с силикагелем; А = НПр, В = EtOAc; градиент 15 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 35 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 0,188 ммоль, выход 46,9%). 1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.69-8.57 (m, 2H), 8.46 (d, $J=0.7$ Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96-7.75 (m, 2H), 6.42 (d, $J=16.2$ Гц, 1H), 6.34 (d, $J=16.2$ Гц, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.11-2.09 (m, 1H), 1.73-1.68 (m, 6H), 1.54-1.49 (m, 6H), 1.27-1.24 (m, 2H), 1.15-1.10 (m, 2H). MS (ESI) 638 (M+H).

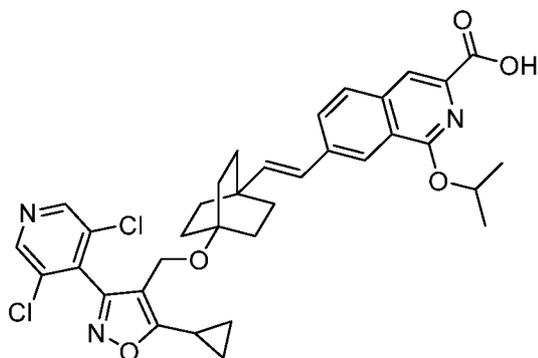
Стадия В. Пример 517

К раствору промежуточного соединения 517А (17 мг, 0,027 ммоль) в MeOH (0,30 мл) и THF (0,30 мл) добавляли раствор 25%-ного метоксида натрия в MeOH (0,030 мл, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре

в течение ночи. Добавляли воду (0,10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали, снова растворяли в DMF, подкисляли уксусной кислотой (0,05 мл) и фильтровали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 57-82% В в течение 20 минут, затем 2-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (5,1 мг, 0,008 ммоль, выход 30%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.82 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.00 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.91 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 6.44 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 6.38 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.65-1.56 (m, 6H), 1.42-1.34 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.08 (br d, $J=2.4$ Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 42. MS (ESI) 620 (M+H).

Пример 518

(E)-7-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)-1-изопропоксиизохинолин-3-карбоновая кислота



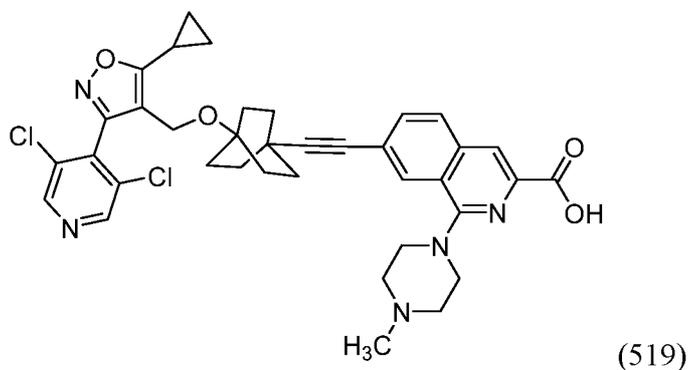
(518)

В сосуд, содержащий *i*-PrOH (291 мкл), добавляли 60% NaH (7,3 мг, 0,18 ммоль). Через 10 мин добавляли промежуточное соединение 517А (13 мг, 0,020 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи добавляли дополнительное количество 60% NaH (7,3 мг, 0,18 ммоль) и THF (0,2 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой и рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент:

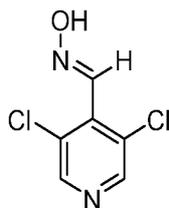
57-82% В в течение 20 минут, затем 2-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (3,4 мг, 0,005 ммоль, выход 24%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.84 (s, 2H), 8.10 (d, $J=0.7$ Гц, 1H), 8.05-7.86 (m, 3H), 6.55-6.27 (m, 2H), 5.64 (quin, $J=6.2$ Гц, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.36-2.23 (m, 1H), 1.69-1.53 (m, 6H), 1.47-1.31 (m, 12H), 1.16 (dt, $J=8.4, 2.9$ Гц, 2H), 1.11-1.07 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 62. MS (ESI) 648 (M+H).

Пример 519

7-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-1-(4-метилпиперазин-1-ил)изохинолин-3-карбоновая кислота



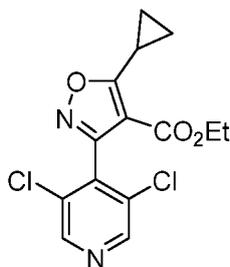
Стадия А. Промежуточное соединение 519А. Получение оксима 3,5-дихлоризоникотинальдегида



Гидрохлорид гидроксилamina (0,592 г, 8,52 ммоль) добавляли к раствору 3,5-дихлоризоникотинальдегида (1,00 г, 5,68 ммоль) в пиридине (2,8 мл) при комнатной температуре, давая слабый экзотермический эффект. Через 10 мин избыток пиридина удаляли в вакууме. Остаток подщелачивали 1М водн. K_2HPO_4 и экстрагировали EtOAc. Происходило образование белого твердого вещества, которое собирали фильтрацией. Органический слой промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Отфильтрованное твердое вещество и концентрированный продукт объединяли с получением указанного в заголовке соединения (1,07 г, 5,60 ммоль, выход 99%) в виде твердого вещества белого цвета с соотношением *E:Z*, равным 2,5:1,

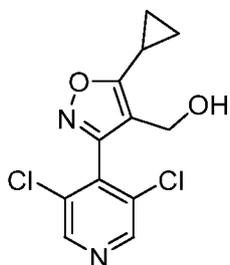
которое использовали без дополнительной очистки. Главный изомер: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12.33 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.28 (s, 1H). Второстепенный изомер: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11.88 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 7.70 (s, 1H). MS (ESI) 190.9 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 519В. Получение этил 5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-карбоксилата



В трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл, содержащую этил 3-циклопропил-3-оксoproпаноат (161 г, 1030 ммоль), добавляли ТЕА (470 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и затем охлаждали до 5°C. Раствор промежуточного соединения 519А (233 г, 1030 ммоль) в EtOH (470 мл) добавляли в течение 10 мин, и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле. Выделенное твердое вещество суспендировали в *n*-пентане, перемешивали в течение 10 мин, фильтровали и промывали *n*-пентаном с получением указанного в заголовке соединения (300 г, 917 ммоль, выход 89%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.61 (s, 2H), 4.15 (q, $J=7.1$ Гц, 2H), 2.94 (tt, $J=8.4, 5.1$ Гц, 1H), 1.47-1.38 (m, 2H), 1.34-1.26 (m, 2H), 1.06 (t, $J=7.1$ Гц, 3H). MS (ESI) 327.1 (M+H).

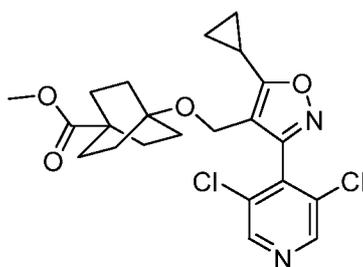
Стадия С. Промежуточное соединение 519С. Получение (5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метанола



К раствору 519В (50,0 г, 153 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (2000 мл) при -78°C добавляли 1М раствор DIBAL-H в CH_2Cl_2 (428 мл, 428 ммоль) в течение 8 мин. Через 5 мин реакцию медленно гасили водным раствором соли Рошеля (450 г в 1 л воды).

Реакционную смесь интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Слои разделяли и водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (2000 л). Объединенные органические слои промывали рассолом (1000 л), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в CH_2Cl_2 (100 мл) и при перемешивании добавляли *n*-пентан (400 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин и затем раствор декантировали. Твердое вещество промывали *n*-пентаном (200 мл), который декантировали. Материал сушили под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (41,0 г, 138 ммоль, выход 90%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.64 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.19 (tt, $J=8.4, 5.1$ Гц, 1H), 1.33-1.26 (m, 2H), 1.22-1.14 (m, 2H). MS (ESI) 285.2 (M+H).

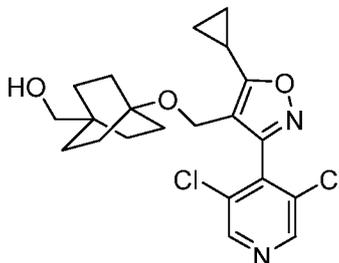
Стадия D. Промежуточное соединение 69A. Получение метил 4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]-октан-1-карбоксилата



В сосуд для работы под давлением вносили промежуточное соединение 519C (2,57 г, 9,00 ммоль), промежуточное соединение 4A (3,97 г, 13,5 ммоль) и трифторметилтолуол (18 мл). Реакционную смесь перемешивали для обеспечения хорошего перемешивания материалов. Добавляли трифторметансульфонат серебра (3,47 г, 13,5 ммоль). При перемешивании добавляли 2,6-ди-*tert*-бутилпиридин (3,96 мл, 18,0 ммоль). Реакционную смесь закрывали крышкой и нагревали до 100°C в течение ночи. Добавляли дополнительное количество промежуточного соединения 4A (2,0 г) и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали 1M водн. HCl. Водный слой экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические слои промывали 1M водн. HCl (2x) и рассолом, сушили (MgSO_4) и фильтровали через целит. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1,87 г, 4,15 ммоль, выход 46%) в виде бесцветного стекла. ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.61 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.08 (tt, $J = 8.5, 5.0$ Гц, 1H),

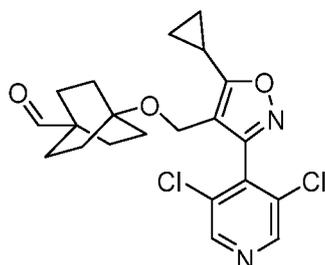
1.88-1.77 (m, 6H), 1.48-1.40 (m, 6H), 1.27-1.21 (m, 2H), 1.16-1.08 (m, 2H). MS (ESI) 451.4 (M+H).

Стадия Е. Промежуточное соединение 276А. Получение 4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 69А (1,10 г, 2,44 ммоль) в THF (24 мл) при -78°C по каплям добавляли 2М раствор ЛАН в THF (1,03 мл, 2,07 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили путем последовательного добавления по каплям воды (0,08 мл), 15% водн. NaOH (0,08 мл) и воды (0,24 мл). Реакционную смесь интенсивно перемешивали в течение 1 ч. Добавляли MgSO_4 , смесь фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1,01 г, 2,39 ммоль, выход 98%) в виде белой пены. ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.62 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.24 (d, $J=5.5$ Гц, 2H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.53-1.40 (m, 12H), 1.34-1.23 (m, 2H), 1.20-1.09 (m, 2H). MS (ESI) 423.0 (M+H).

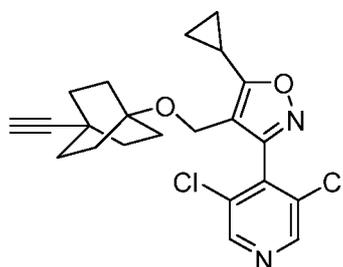
Стадия F. Промежуточное соединение 519D. Получение 4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



К раствору оксалилхлорида (0,019 мл, 0,21 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,1 мл) при -78°C по каплям добавляли раствор DMSO (0,035 мл, 0,49 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,55 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем медленно добавляли раствор промежуточного соединения 276А (0,069 г, 0,16 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл), сосуд промывали CH_2Cl_2 (0,5) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин.

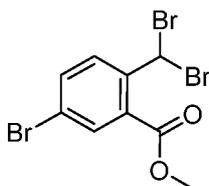
Добавляли TEA (0,11 мл, 0,82 ммоль) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 и промывали водой, насыщенным водным раствором NaHCO_3 и рассолом, сушили (MgSO_4) и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (0,070 г, 0,16 ммоль, выход 100%) в виде пены, которая затвердевала до твердого вещества грязно-белого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 9.40 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.07 (tt, $J=8.5, 5.0$ Гц, 1H), 1.73-1.63 (m, 6H), 1.51-1.43 (m, 6H), 1.27-1.22 (m, 2H), 1.15-1.09 (m, 2H). MS (ESI) 421.0 (M+H).

Стадия G. Промежуточное соединение 519E. Получение 5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-4-(((4-этинилбицикло[2.2.2]октан-1-ил)окси)метил)изоксазола



К смеси промежуточного соединения 519D (1,80 г, 4,26 ммоль) и K_2CO_3 (1,18 г, 8,52 ммоль) добавляли безводный MeOH (17 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли диметил (1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (0,98 г, 5,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли Et_2O , промывали 1M водн. K_2HPO_4 , сушили (MgSO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1,40 г, 3,36 ммоль, выход 79%) в виде бесцветного стекла, которое затвердевало до белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.60 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.87-1.76 (m, 6H), 1.48-1.38 (m, 6H), 1.27-1.21 (m, 2H), 1.15-1.09 (m, 2H). MS (ESI) 417.4 (M+H).

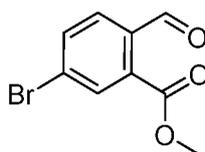
Стадия H. Промежуточное соединение 519F. Получение метил 5-бром-2-(дибромметил)бензоата



Раствор метил 5-бром-2-метилбензоата (5,00 г, 21,8 ммоль), NBS (3,88 г, 21,8 ммоль) и AIBN (0,179 г, 1,09 ммоль) нагревали с обратным холодильником в течение 6

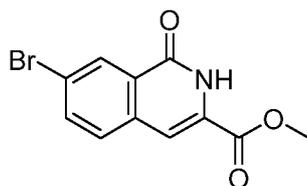
ч и затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительное количество AIBN (0,179 г, 1,091 ммоль) и NBS (3,88 г, 21,8 ммоль), и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 дней. Добавляли дополнительное количество AIBN (0,179 г, 1,09 ммоль) и NBS (3,88 г, 21,8 ммоль), и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и разбавляли CH_2Cl_2 . Органический слой промывали 1М NaOH, водн. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и рассолом, сушили (MgSO_4) и фильтровали через слой силикагеля, получая указанное в заголовке соединение (7,59 г, 19,6 ммоль, выход 90%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.05 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 8.04 (d, $J=1.1$ Гц, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.75 (dd, $J=8.5, 2.2$ Гц, 1H), 3.97 (s, 3H).

Стадия I. Промежуточное соединение 519G. Получение метил 5-бром-2-формилбензоата



К суспензии промежуточного соединения 519F (7,31 г, 18,9 ммоль) в *i*-PrOH (132 мл) в колбе, защищенной от света, по каплям добавляли раствор нитрата серебра (6,58 г, 38,7 ммоль) в воде (13 мл) в течение 20 мин. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали для удаления *i*-PrOH. Продукт экстрагировали EtOAc (3x) и объединенные органические слои промывали водой и рассолом, сушили (MgSO_4) и концентрировали. Указанное в заголовке соединение (3,28 г, 13,5 ммоль, выход 71%) выделяли и использовали без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 10.59 (s, 1H), 8.14 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 4.00 (s, 3H).

Стадия J. Промежуточное соединение 519H. Получение метил 7-бром-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3-карбоксилата

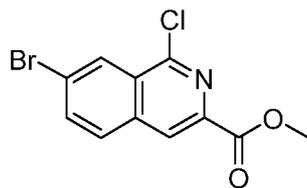


Стадия 1. Раствор промежуточного соединения 519G (1,65 г, 6,79 ммоль), бензоилглицина (1,34 г, 7,47 ммоль), ацетата натрия (0,613 г, 7,47 ммоль) и уксусного

ангидрида (3,2 мл, 34 ммоль) нагревали до 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду для осаждения продукта, который фильтровали и промывали водой. Продукт сушили под вакуумом, получая неочищенный метил 5-бром-2-((5-оксо-2-фенилоксазол-4(5H)-илиден)метил)бензоат в виде темно-желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

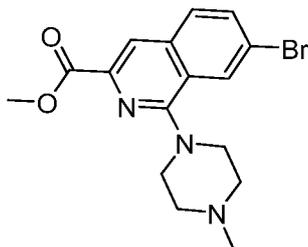
Стадия 2. К раствору продукта, полученного на предыдущей стадии, (2,62 г, 6,79 ммоль) в MeOH (41 мл) добавляли KOH (0,762 г, 13,6 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и распределяли между водой/EtOAc. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали. К неочищенному продукту добавляли смесь 1:1 CH₃CN/вода с 0,1% TFA (200 мл). Смесь нагревали до 75°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем до 0°C. Осажденный продукт отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (1,83 г, 6,50 ммоль, выход 53%) в виде твердого вещества бежевого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.42 (br s, 1H), 8.32 (d, *J*=2.2 Гц, 1H), 7.98 (dd, *J*=8.5, 2.2 Гц, 1H), 7.89 (d, *J*=8.5 Гц, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.89 (s, 3H). MS (ESI) 282.0, 284.0 (M+H).

Стадия К. Промежуточное соединение 519J. Получение метил 7-бром-1-хлоризохинолин-3-карбоксилата



К раствору промежуточного соединения 519H (0,7140 г, 2,53 ммоль) в безводном толуоле (7,7 мл) добавляли DIPEA (0,044 мл, 0,25 ммоль) и POCl₃ (0,28 мл, 3,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3,5 ч. Реакционную смесь концентрировали. Неочищенный продукт повторно растворяли в CH₂Cl₂ и фильтровали через слой силикагеля, промывая CH₂Cl₂, и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (0,750 г, 2,50 ммоль, выход 99%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.62-8.58 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.97-7.92 (m, 1H), 7.91-7.86 (m, 1H), 4.06 (s, 3H). MS (ESI) 300.1, 302.1 (M+H).

Стадия L. Промежуточное соединение 519K. Получение метил 7-бром-1-(4-метилпиперазин-1-ил)изохинолин-3-карбоксилата



К раствору промежуточного соединения 519J (0,750 г, 2,50 ммоль) в DMF (8,9 мл) добавляли 1-метилпиперазин (0,83 мл, 7,5 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (1,3 мл, 7,5 ммоль). Реакционную смесь подвергли микроволновой обработке при 120°C в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой (5x) и рассолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (0,865 г, 2,38 ммоль, выход 95%) в виде твердого вещества бежевого цвета, которое использовали без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.25 (d, J=1.1 Гц, 1H), 8.09 (d, J=0.8 Гц, 1H), 7.78-7.73 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.61-3.49 (m, 4H), 2.72 (br t, J=4.7 Гц, 4H), 2.43 (s, 3H). MS (ESI) 364.2, 366.2 (M+H).

Стадия M. Пример 519.

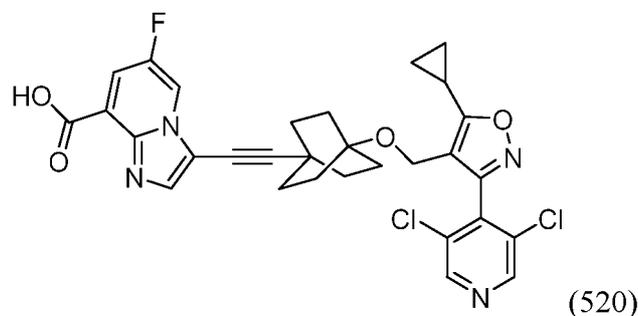
Стадия 1. Сосуд для работы под давлением, содержащий CuI (0,18 мг, 0,94 мкмоль) и PdCl₂(dppf) (0,68 мг, 0,94 мкмоль), промежуточное соединение 519K (0,015 г, 0,061 ммоль) и промежуточное соединение 519E (0,020 г, 0,047 ммоль), подвергли трем циклам продувки азотом и вакуума. Добавляли безводный THF (0,37 мл) и TEA (0,10 мл), и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали.

Стадия 2. Неочищенный материал растворяли в THF (0,39 мл) и 1M водн. NaOH (0,28 мл, 0,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, подкисляли 1M водн. HCl, и продукт экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC с обращенной фазой, получая указанное в заголовке соединение (11 мг, 0,020 ммоль, выход 43%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.80 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.60 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.62-3.43 (m, 2H), 3.36 (br s, 2H), 2.65 (br s, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.30-2.23 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 6H), 1.42-1.31 (m, 6H), 1.18-1.11 (m,

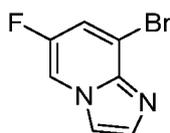
2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 28. Mouse in vivo (3 mg/kg, @ 6h): *Cypa7a1* = -92%, *Fgf15* = +1.4x. MS (ESI) 686.3 (M+H).

Пример 520

3-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-6-фторимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоновая кислота

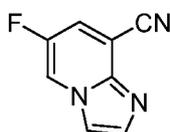


Стадия А. Промежуточное соединение 520А. Получение 8-бром-6-фторимидазо[1,2-а]пиридина, HCl



Сосуд для работы под давлением, содержащий 3-бром-5-фторпиридин-2-амин (0,500 г, 2,62 ммоль) и 50% водн. хлорацетальдегид (0,67 мл, 5,2 ммоль), нагревали до 80°C. Реакционную смесь концентрировали. Неочищенное твердое вещество суспендировали в CH₂Cl₂ и желтый раствор декантировали (3x). Указанное в заголовке соединение (0,674 г, 2,62 ммоль, выход 100%) выделяли в виде бледно-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.15 (dd, J=3.7, 2.1 Гц, 1H), 8.40-8.31 (m, 2H), 8.09 (s, 1H). MS (ESI) 215.1 (M+H).

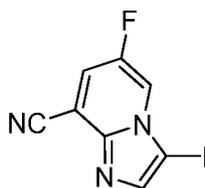
Стадия В. Промежуточное соединение 520В. Получение 6-фторимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила



Сосуд для микроволновой обработки, содержащий промежуточное соединение 520А (0,300 г, 1,40 ммоль), Xantphos (0,040 г, 0,070 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,032 г, 0,035 ммоль) и цианид цинка (0,328 г, 2,79 ммоль), продували азотом (3x) и затем безводным DMF (5 мл). Реакционную смесь подвергали микроволновой обработке при 120°C в течение 1 ч. Раствор декантировали с твердых веществ на дне сосуда, которые промывали небольшим количеством DMF (2x). К объединенным растворам по каплям

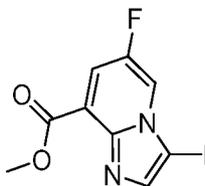
добавляли воду (20 мл). Происходило образование коричневого осадка. Осадок отфильтровывали и промывали водой. Водный фильтрат экстрагировали EtOAc (3x) и затем объединенные органические слои промывали водой (3x) и рассолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Указанное в заголовке соединение (0,158 г, 0,983 ммоль, выход 71%) выделяли в виде твердого вещества бежевого цвета, которое использовали без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.34 (dd, *J*=3.4, 2.3 Гц, 1H), 7.87 (d, *J*=1.1 Гц, 1H), 7.77 (d, *J*=1.4 Гц, 1H), 7.59 (dd, *J*=7.7, 2.2 Гц, 1H). MS (ESI) 162.2 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 520С. Получение 6-фтор-3-йодимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила



К раствору промежуточного соединения 520В (0,144 г, 0,892 ммоль) в CH₃CN (3,6 мл) при 0°C одной порцией добавляли NIS. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли 0,2 эквивалента NIS при комнатной температуре. Через 10 мин реакционную смесь концентрировали. Продукт суспендировали в CH₂Cl₂ и промывали 1M NaOH (2x), водн. Na₂S₂O₃ и рассолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (0,236 г, 0,822 ммоль, выход 92%), которое использовали без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.36 (dd, *J*=3.6, 2.2 Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.64 (dd, *J*=7.4, 2.2 Гц, 1H). MS (ESI) 288.1 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 520D. Получение метил 6-фтор-3-йодимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксилата



К раствору промежуточного соединения 520С (0,100 г, 0,348 ммоль) в MeOH (3,5 мл) добавляли конц. H₂SO₄ (0,50 мл, 9,4 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 дней. Реакционную смесь концентрировали. Раствор распределяли между EtOAc и 1M NaOH. Слои разделяли и водный слой

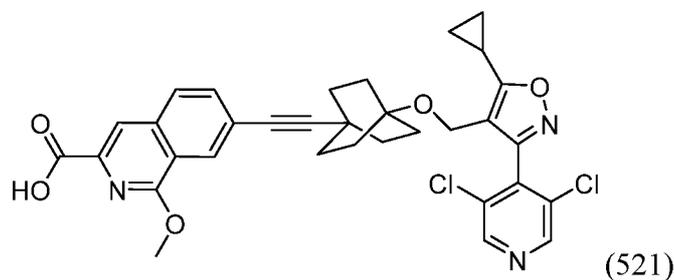
экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (0,0635 г, 0,198 ммоль, выход 57%) в виде желто-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.30 (dd, *J*=3.6, 2.5 Гц, 1H), 7.94 (dd, *J*=8.4, 2.3 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.06 (s, 3H). MS (ESI) 321.0 (M+H).

Стадия E. Пример 520

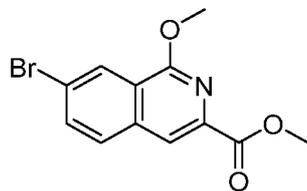
Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения 520D и промежуточного соединения 519E в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 130 (стадии B и C): (9,7 мг, 0,016 ммоль, выход 28%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.78 (s, 2H), 8.67 (br s, 1H), 7.99 (br d, *J*=8.1 Гц, 1H), 7.95 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.33-2.19 (m, 1H), 2.00-1.82 (m, 6H), 1.51-1.32 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.07 (br d, *J*=2.3 Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 4. MS (ESI) 595.0 (M+H).

Пример 521

7-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-1-метоксиизохинолин-3-карбоновая кислота



Стадия A. Промежуточное соединение 521A. Получение метил 7-бром-1-метоксиизохинолин-3-карбоксилата



В сосуд для работы под давлением, содержащий промежуточное соединение 519J (0,100 г, 0,333 ммоль), добавляли 25% метоксид натрия (0,38 мл, 1,7 ммоль) в MeOH. Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме, получая указанное в

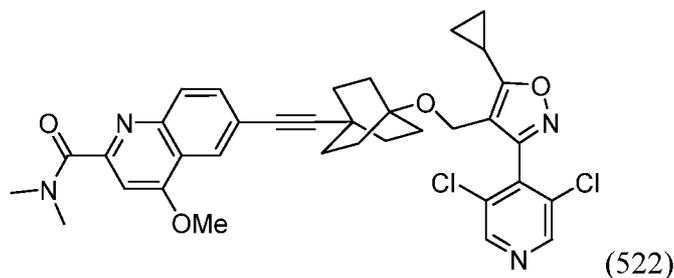
заголовке соединение (0,0758 г, 0,256 ммоль, выход 77%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.50-8.44 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.01 (s, 3H). MS (ESI) 296.0, 298.0 (M+H).

Стадия В. Пример 521.

Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения 521А и промежуточного соединения 519Е в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 130 (стадии В и С): (11,8 мг, 0,019 ммоль, выход 58%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.79 (d, $J=1.4$ Гц, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.66 (br d, $J=8.4$ Гц, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.95-1.78 (m, 6H), 1.49-1.36 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC₅₀ (нИ) = 40. MS (ESI) 618.2 (M+H).

Пример 522

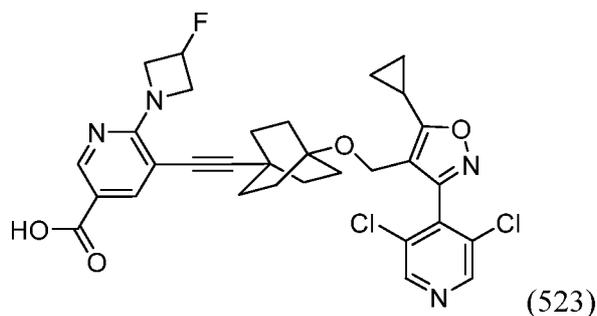
6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-4-метокси-*N,N*-диметилхинолин-2-карбоксамид



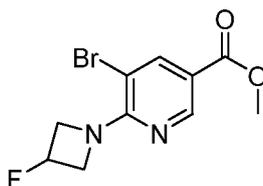
К раствору соединения по примеру 375 (0,012 г, 0,019 ммоль) и НАТУ (8,1 мг, 0,021 ммоль) в DMF (0,19 мл) добавляли раствор 2М диметиламина в MeOH (0,015 мл, 0,029 ммоль) с последующим TEA (8,1 мкл, 0,058 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали, разбавляли DMF и очищали препаративной HPLC с обращенной фазой с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 0,016 ммоль, выход 83%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.80 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.63 (br d, $J=8.9$ Гц, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 6H), 1.45-1.31 (m, 6H), 1.20-1.10 (m, 2H), 1.06 (br d, $J=2.1$ Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 52. MS (ESI) 645.2 (M+H).

Пример 523

5-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-6-(3-фторазетидин-1-ил)никотиновая кислота



Стадия А. Промежуточное соединение 523А. Получение метил 5-бром-6-(3-фторазетидин-1-ил)никотината



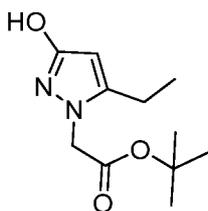
К раствору метил 5-бром-6-хлорникотината (0,130 г, 0,519 ммоль) в DMF (1,6 мл) добавляли 3-фторазетидин, HCl (0,174 г, 1,56 ммоль) с последующим основанием Хунига (0,54 мл, 3,1 ммоль). Реакционную смесь подвергали микроволновой обработке при 120°C в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавляли водой и происходило образование темно-коричневого осадка, который отфильтровывали и промывали водой. Твердое вещество растворяли в EtOAc/CH₂Cl₂ и фильтровали через слой силикагеля с получением указанного в заголовке соединения (0,135 г, 0,468 ммоль, выход 90%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.70 (d, *J*=1.9 Гц, 1H), 8.21 (d, *J*=1.9 Гц, 1H), 5.46-5.25 (m, 1H), 4.69 (ddd, *J*=11.1, 6.0, 1.7 Гц, 1H), 4.65 (ddd, *J*=11.1, 5.9, 1.7 Гц, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 4.47-4.42 (m, 1H), 3.89 (s, 3H). MS (ESI) 289.0, 291.0 (M+H).

Стадия В. Пример 523.

Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения 523А и промежуточного соединения 519Е в соответствии со способами, описанными для синтеза соединения по примеру 130 (стадии В и С): (18,8 мг, 0,031 ммоль, выход 64%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.76 (d, *J*=1.5 Гц, 1H), 5.55-5.28 (m, 1H), 4.57 (br dd, *J*=16.6, 5.3 Гц, 2H), 4.31-4.20 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 2.35-2.21 (m, 1H), 1.87-1.73 (m, 6H), 1.44-1.29 (m, 6H), 1.14 (br d, *J*=7.9 Гц, 2H), 1.08 (br d, *J*=2.7 Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 24. MS (ESI) 611.3 (M+H).

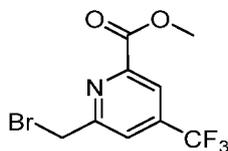
Промежуточные соединения

Получение промежуточных соединений для примера 524. *tert*-Бутил 2-(5-этил-3-гидрокси-1*H*-пиразол-1-ил)ацетат



5-Этил-1H-пиразол-3-ол (200 мг, 1,784 ммоль) объединяли с трет-бутил-2-бромацетатом (0,237 мл, 1,605 ммоль) и K_2CO_3 (247 мг, 1,784 ммоль) в смеси ацетон/DMF (8 мл/2 мл, 4:1). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. В реакционной смеси происходило образование двух изомеров. Реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли EtOAc, промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (24 г картридж с силикагелем, элюируя 0-100% EtOAc/НПр), получая указанное в заголовке соединение в виде смеси, которую затем очищали препаративной HPLC (колонка: PhenomenПр Luna Axia, частицы 5 мкм, 30 × 100 (градиент 10 мин); подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 20-100% В в течение 10 минут, затем 2-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 40 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (78 мг, 0,345 ммоль, выход 19,33%) в виде бесцветного масла. 1H ЯМР (500МГц, CHLOROFORM-d) δ = 5.48 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.47 (q, $J=7.4$ Гц, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.25 (t, $J=7.4$ Гц, 3H). MS (ESI) 227.2 (M+H) $^+$.

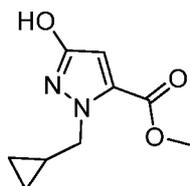
Получение промежуточного соединения для примера 527. Метил 6-(бромметил)-4-(трифторметил)пиколинат



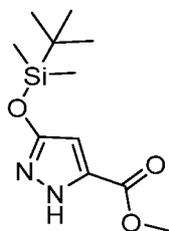
Смесь метил 6-метил-4-(трифторметил)пиколината (300 мг, 1,369 ммоль), NBS (244 мг, 1,369 ммоль) и AIBN (22,48 мг, 0,137 ммоль) в CCl_4 (7 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры твердое вещество отфильтровывали и промывали CCl_4 . Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной

хроматографией (24 г картридж с силикагелем, элюируя 0-70% EtOAc/гексаны), получая указанное в заголовке соединение (16 мг, 0,054 ммоль, выход 3,92%) в виде грязно-белой пены. ^1H ЯМР (500МГц, CHLOROFORM-d) δ = 8.27 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.06 (s, 3H). MS (ESI) 298.0 (M+H)⁺.

Получение промежуточного соединения для примера 528. Метил 1-(циклопропилметил)-3-гидрокси-1*H*-пиразол-5-карбоксилат

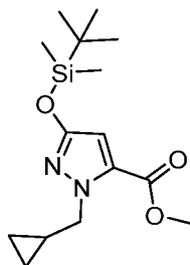


Стадия А. Промежуточное соединение 528А. Получение метил 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1*H*-пиразол-5-карбоксилата



TBDMS-Cl (986 мг, 6,54 ммоль) и имидазол (475 мг, 6,98 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии метил 3-гидрокси-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (620 мг, 4,36 ммоль) в ацетонитриле (14 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и затем концентрировали. Остаток разбавляли H₂O, экстрагировали EtOAc (2X). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (24 г картридж с силикагелем, элюируя смесью 0-30% EtOAc/гексаны), получая метил 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1*H*-пиразол-5-карбоксилат (980 мг, 3,82 ммоль, выход 88%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500МГц, CHLOROFORM-d) 6.18 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.29 (s, 6H). MS (ESI) 257.1 (M+H)⁺.

Стадия В. Промежуточное соединение 528В. Получение метил 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(циклопропилметил)-1*H*-пиразол-5-карбоксилата

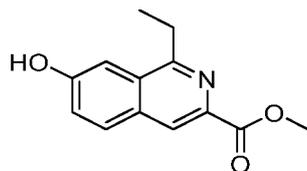


Метил 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1H-пиразол-5-карбоксилат (200 мг, 0,780 ммоль), циклопропилметанол (113 мг, 1,560 ммоль), Ph_3P (368 мг, 1,404 ммоль) и диизопропил (E)-диазен-1,2-дикарбоксилат (276 мкл, 1,404 ммоль) растворяли в сухом THF (3901 мкл) и нагревали при 1000°C в герметично закрытом сосуде в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь непосредственно очищали колоночной хроматографией (24 г, элюируя смесью 0-60% EtOAc/гексаны), получая метил 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-5-карбоксилат (160 мг, 0,515 ммоль, выход 66,1%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (500МГц, CHLOROFORM-d) δ 6.14 (s, 1H), 4.27 (d, $J=7.2$ Гц, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.36-1.25 (m, 1H), 0.98 (s, 9H), 0.53-0.45 (m, 2H), 0.42-0.36 (m, 2H), 0.26 (s, 6H). MS (ESI) 311.2 (M+H) $^+$.

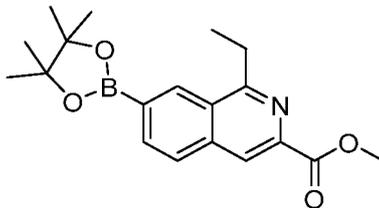
Стадия С. Промежуточное соединение 528. Метил 1-(циклопропилметил)-3-гидрокси-1H-пиразол-5-карбоксилат

К раствору метил 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (160 мг, 0,515 ммоль) в THF (2 мл) добавляли TBAF (0,773 мл, 0,773 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2x). Объединенные органические слои промывали рассолом и сушили над сульфатом натрия. Осушитель удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (24 г картридж с силикагелем, элюирование смесью 0-70% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (69 мг, 0,352 ммоль, выход 68,2%) в виде белого порошка. ^1H ЯМР (500МГц, CHLOROFORM-d) δ 11.46 (br s, 1H), 6.16 (br s, 1H), 4.53-3.61 (m, 5H), 1.49-1.16 (m, 1H), 0.78-0.23 (m, 4H). MS (ESI) 197.1 (M+H) $^+$.

Получение промежуточного соединения для примера 529. Метил 1-этил-7-гидроксиизохинолин-3-карбоксилат



Стадия А. Промежуточное соединение 529А. Получение метил 1-этил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-3-карбоксилата



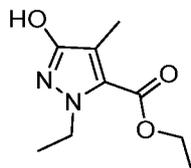
Смесь метил 7-хлор-1-этилизохинолин-3-карбоксилата (160 мг, 0,641 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'- би(1,3,2-диоксаборолана) (212 мг, 0,833 ммоль) и ацетата калия (189 мг, 1,922 ммоль) в диоксане (3,2 мл) продували азотом при перемешивании в течение 2 мин. Затем добавляли PdCl₂(dppf) (94 мг, 0,128 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2х). Объединенные органические слои промывали рассолом и сушили над сульфатом натрия. Осушитель удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (12 г картридж с силикагелем, элюируя смесью 0-100% EtOAc/гексаны), получая метил 1-этил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-3-карбоксилат (219 мг, 0,645 ммоль, выход 100%) в виде масла. MS (ESI) 342.2 (M+H)⁺.

Стадия В. Промежуточное соединение 529. Получение метил 1-этил-7-гидроксиизохинолин-3-карбоксилата

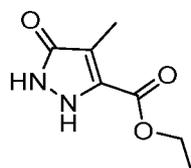
NaOH (1,290 мл, 1,290 ммоль), а затем H₂O₂ (0,198 мл, 1,934 ммоль) добавляли к раствору метил 1-этил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-3-карбоксилата (219 мг, 0,645 ммоль) в THF (3 мл) при 0°C. Реакционную смесь поддерживали при 0°C и через 5 минут разбавляли EtOAc, гасили водн. Na₂SO₃, и промывали водой и рассолом. Объединенные водные слои снова экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Остаток очищали колоночной хроматографией (24 г картриджа с силикагелем, элюируя 0-60% EtOAc/гексаны), получая метил 1-этил-7-гидроксиизохинолин-3-карбоксилат (72 мг, 0,311 ммоль, выход 48,3%) в виде белого

твёрдого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.41 (br s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.66-7.40 (m, 2H), 4.00 (br s, 3H), 3.21 (br s, 2H), 1.28 (br s, 3H). MS (ESI) 232.1(M+H) $^+$.

Получение промежуточного соединения для примера 530. Этил 1-этил-3-гидрокси-4-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилат



Стадия А. Промежуточное соединение 530А. Получение этил 4-метил-5-оксо-2,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-карбоксилата

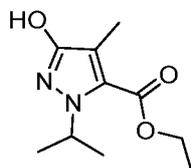


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными в Organic Letters, 16(23), 6120-6123; 2014.

Стадия В. Промежуточное соединение 530В. Получение этил 1-этил-3-гидрокси-4-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилата

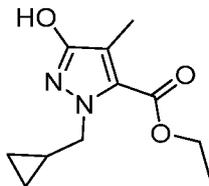
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 528, начиная с промежуточного соединения 530А и этанола. ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 11.00 (s, 1H), 4.40-4.00 (m, 4H), 2.14 (br s, 3H), 1.64-0.90 (m, 6H). MS (ESI) 199.1(M+H) $^+$.

Получение промежуточного соединения для примера 531. Этил 3-гидрокси-1-изопропил-4-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилат



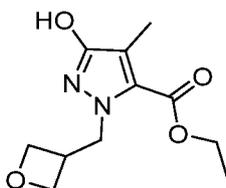
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 528, начиная с промежуточного соединения 530А и изопропанола. ^1H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆) δ 9.88 (br s, 1H), 5.28-5.10 (m, 1H), 4.27 (q, $J=6.3$ Гц, 2H), 1.99 (br s, 3H), 1.45-1.1 (m, 9H). MS (ESI) 213.1(M+H) $^+$.

Получение промежуточного соединения для примера 532. Этил 1-(циклопропилметил)-3-гидрокси-4-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилат



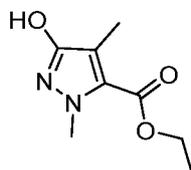
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 528, начиная с промежуточного соединения 530А и циклопропилметанола. ^1H (500МГц, CHLOROFORM-d) δ = 11.44 (brs, 1H), 4.37 (q, $J=6.9$ Гц, 2H), 4.23 (br d, $J=6.9$ Гц, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.40 (br t, $J=7.0$ Гц, 3H), 1.35-1.22 (m, 1H), 0.55-0.46 (m, 2H), 0.45-0.36 (m, 2H). MS (ESI) 225.0 (M+H) $^+$.

Получение промежуточного соединения для примера 533. Этил 3-гидрокси-4-метил-1-(оксетан-3-илметил)-1*H*-пиразол-5-карбоксилат



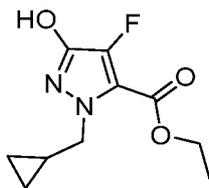
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными для синтеза промежуточного соединения 528, начиная с промежуточного соединения 530А и оксетан-3-илметанола. ^1H (500МГц, CHLOROFORM-d) δ 11.2 (br s, 1H), 4.74 (t, $J=7.2$ Гц, 2H), 4.66 (d, $J=7.2$ Гц, 2H), 4.55 (t, $J=6.3$ Гц, 2H), 4.36 (q, $J=7.2$ Гц, 2H), 3.46 (td, $J=6.9, 14.2$ Гц, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.40 (t, $J=7.2$ Гц, 3H). MS (ESI) 241.1 (M+H) $^+$.

Получение промежуточного соединения для примера 534. Этил 3-гидрокси-1,4-диметил-1*H*-пиразол-5-карбоксилат



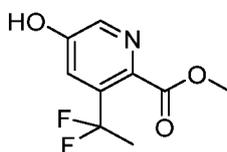
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами синтеза промежуточного соединения 528, начиная с промежуточного соединения 530А и метанола. ^1H (500МГц, CHLOROFORM-d) δ 11.3 (br s, 1H), 4.37 (q, $J=6.9$ Гц, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.40 (br t, $J=7.0$ Гц, 3H). MS (ESI) 185.1 (M+H) $^+$.

Получение промежуточного соединения для примера 535. Этил 1-(циклопропилметил)-4-фтор-3-гидрокси-1*H*-пиразол-5-карбоксилат

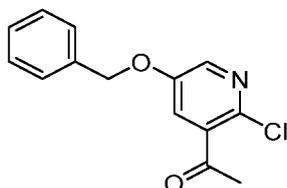


Раствор этил 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (промежуточное соединение 528B) (200 мг, 0,616 ммоль) и Selectfluor (262 мг, 0,740 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) нагревали при 900°C в герметично закрытом сосуде в течение 30 мин. После охлаждения раствор смешивали с 1M соляной кислотой и дважды экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Хроматографическая очистка на силикагеле (24 г картридж с силикагелем, элюирование смесью 0-100% EtOAc/гексаны) обеспечила получение указанного в заголовке соединения (71 мг, 0,311 ммоль, выход 50,5%) в виде белого твердого вещества. ¹H (500МГц, CHLOROFORM-d) δ 9.50 (br s, 1H), 4.50-4.30 (m, 2H), 4.27 (br d, J=6.9 Гц, 2H), 1.46-1.35 (m, 3H), 1.34-1.19 (m, 1H), 0.57-0.48 (m, 2H), 0.47-0.36 (m, 2H). MS (ESI) 229.1 (M+H)⁺.

Получение промежуточного соединения для примера 536. Метил 3-(1,1-дифторэтил)-5-гидроксипиколинат

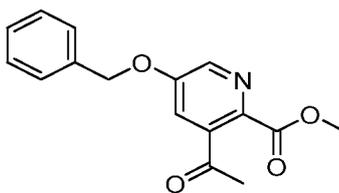


Стадия А. Промежуточное соединение 536А. Получение 1-(5-(бензилокси)-2-хлорпиридин-3-ил)этан-1-она



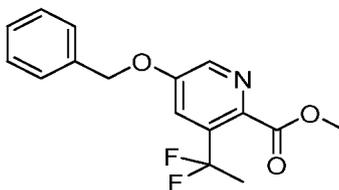
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способами, описанными в *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20(2), 679-683; 2010.

Стадия В. Промежуточное соединение 536В. Получение метил 3-ацетил-5-(бензилокси)пиколината



К раствору 1-(5-(бензилокси)-2-хлорпиридин-3-ил)этан-1-она (261 мг, 0,997 ммоль) в MeOH (12 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий(II) (73,0 мг, 0,100 ммоль) с последующим Et₃N (0,278 мл, 1,995 ммоль). Реакционную смесь нагревали в атмосфере монооксида углерода (40-50 psi) при 85°C в течение 16 ч. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, фильтровали через целит и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (24 г картридж с силикагелем, элюирование смесью 0-100% EtOAc/НПр) с получением метил 3-ацетил-5-(бензилокси)пиколината (131 мг, 0,459 ммоль, выход 46,0%) в виде белой пены. ¹H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.53-8.40 (m, 1H), 7.51-7.36 (m, 5H), 7.19 (d, J=2.8 Гц, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.55 (s, 3H). MS (ESI) 286.1(M+H)⁺.

Стадия С. Промежуточное соединение 536С. Получение метил 5-(бензилокси)-3-(1,1-дифторэтил)пиколината



Смесь метил 3-ацетил-5-(бензилокси)пиколината (56 мг, 0,196 ммоль) и 50% Deoxofluor в толуоле (1 мл, 2,71 ммоль) нагревали при 80°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли DCM. Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (водн.) и рассолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 0-60% EtOAc/НПр), получая метил 5-(бензилокси)-3-(1,1-дифторэтил)пиколинат (42 мг, 0,137 ммоль, выход 69,6%) в виде белой пены. MS (ESI) 308.1(M+H)⁺.

Стадия D. Промежуточное соединение 536.

К перемешиваемому раствору метил 5-(бензилокси)-3-(1,1-дифторэтил)пиколината (37 мг, 0,120 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли 10% Pd-C (30 мг, 0,028 ммоль), затем 2 капли уксусной кислоты. Реакционную смесь помещали под баллон с H₂ на 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (элюирование смесью 0-100%

EtOAc/гексаны), получая указанное в заголовке соединение (21 мг, 0,097 ммоль, выход 80%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 9.30 (br s, 1H), 8.22 (d, $J=2.8$ Гц, 1H), 7.44 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.09 (t, $J=18.4$ Гц, 3H); MS (ESI) 218.0 (M+H) $^+$.

Получение промежуточных соединений для примера 539 и 541. Этил 1-циклопропил-5-гидрокси-1H-пиразол-3-карбоксилат и этил 1-циклопропил-3-гидрокси-1H-пиразол-5-карбоксилат



К суспензии дигидрохлорида циклопропилгидразина (0,515 г, 3,55 ммоль) в THF (3,55 мл) добавляли Et_3N (1,089 мл, 7,81 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли диэтилбут-2-унидиоат (0,570 мл, 3,55 ммоль) и реакцию перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры соли отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (элюирование смесью 0-100% EtOAc/гексаны) с получением этил 1-циклопропил-5-гидрокси-1H-пиразол-3-карбоксилата (промежуточное соединение 539) (150 мг, 0,765 ммоль, выход 21,53 %) и этил 1-циклопропил-3-гидрокси-1H-пиразол-5-карбоксилата (промежуточное соединение 541) (85 мг, 0,433 ммоль, выход 12,20%).

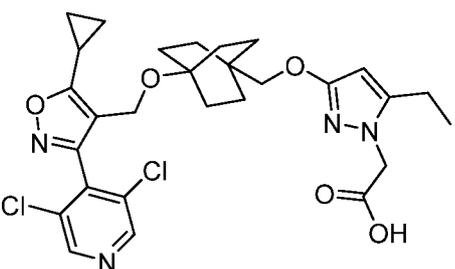
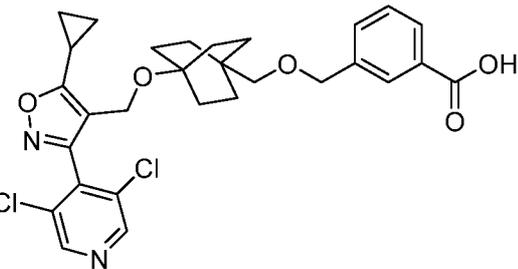
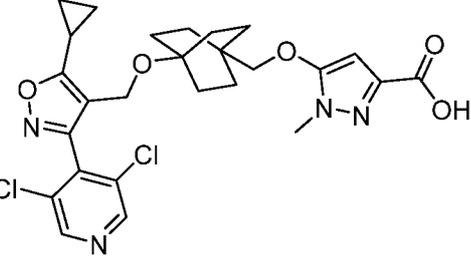
Промежуточное соединение 539: ^1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 11.01 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.35 (d, $J=7.2$ Гц, 2H), 3.90-3.80 (m, 1H), 1.37 (d, $J=7.2$ Гц, 3H), 1.13-0.97 (m, 4H). MS (ESI) 197.0 (M+H) $^+$.

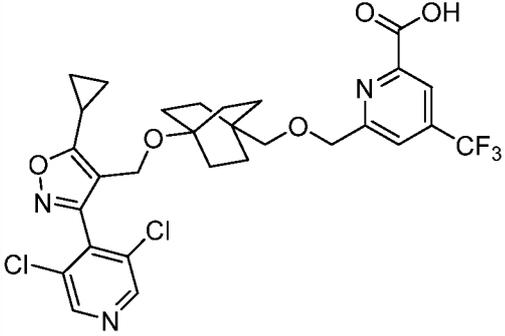
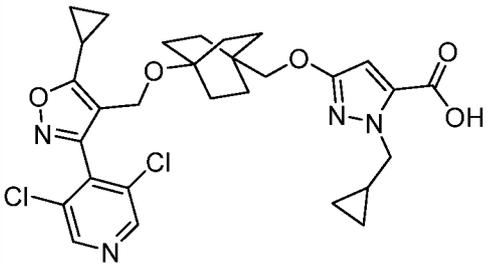
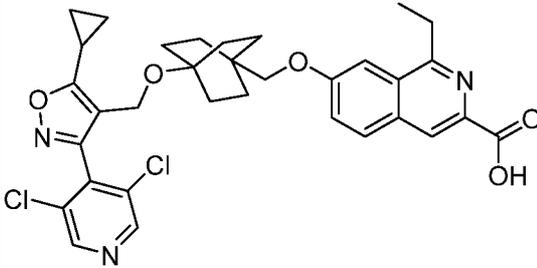
Промежуточное соединение 541: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ = 11.44 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.20 (q, $J=7.1$ Гц, 2H), 3.52-3.40 (m, 1H), 1.24 (t, $J=7.2$ Гц, 3H), 1.03-0.85 (m, 4H). MS (ESI) 197.0 (M+H) $^+$.

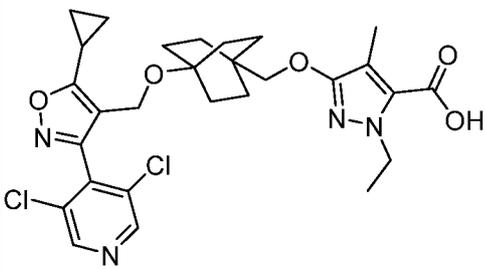
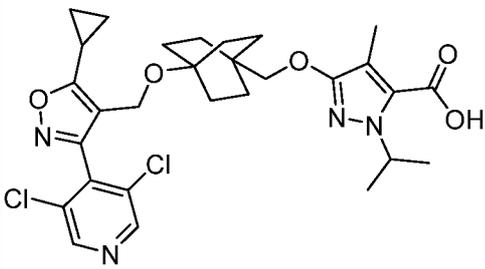
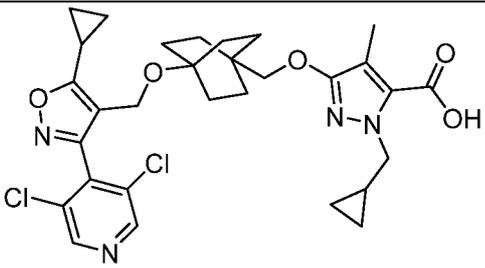
Соединения по следующим примерам в таблице 9 получали в соответствии со способами, описанными где-либо в настоящем документе, с использованием соответствующих исходных материалов, реагентов и условий.

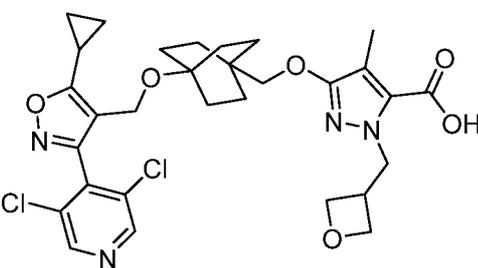
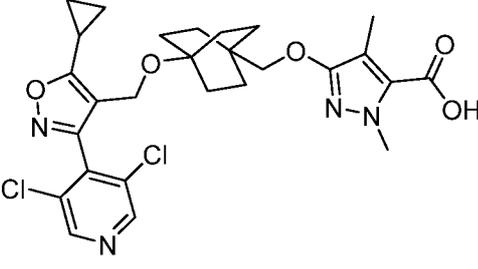
Таблица 9

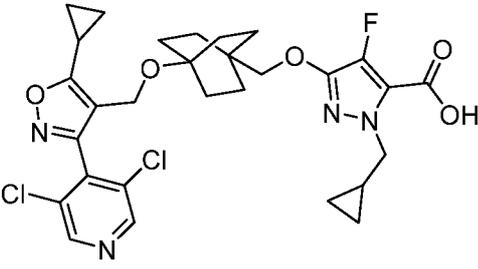
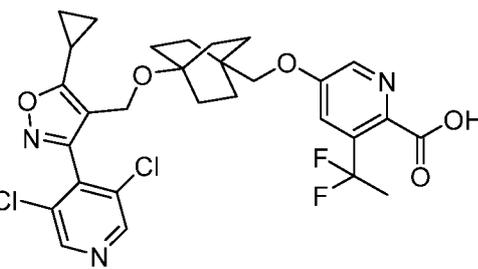
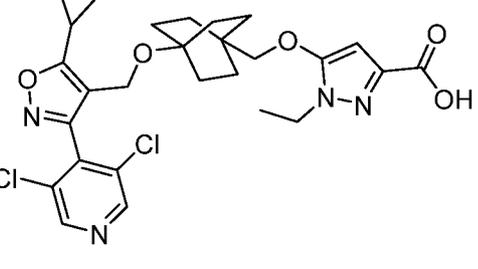
№ Пр.	Структура	^1H ЯМР, FXR EC ₅₀ & MS (ESI)	Метод
-------	-----------	---	-------

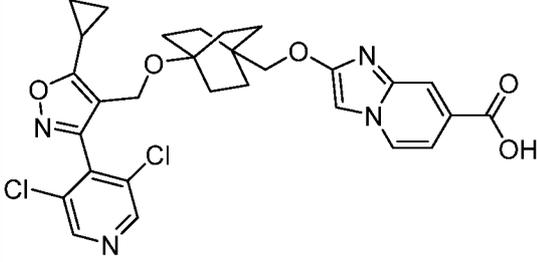
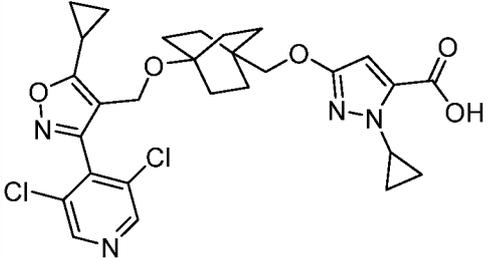
524	 <p>2-(3-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-5-этил-1H-пиразол-1-ил)уксусная кислота</p>	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ = 8.78 (brs, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.19 (brs, 2H), 3.60 (brs, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.89 (q, J=6.7 Гц, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.42 (brs, 6H), 1.28 (brs, 6H), 1.19-1.09 (m, 5H), 1.07-0.99 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 1497. MS (ESI) 575 (M+H).	Пр. 276
525	 <p>3-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)метил)бензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ = 8.73 (s, 2H), 7.86-7.74 (m, 2H), 7.51-7.39 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.25-2.17 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 6H), 1.27-1.18 (m, 6H), 1.15-1.09 (m, 2H), 1.05-0.96 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 167. MS (ESI) 557 (M+H).	Пр. 104
526	 <p>5-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)уксусная кислота</p>	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ = 8.72(s, 2H), 5.94 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.58(s, 1H), 2.54(s, 3H), 2.34-2.22 (m, 1H), 1.55-1.41 (m, 6H), 1.38-1.26 (m, 6H), 1.18-1.09 (m, 2H), 1.08-0.99 (m, 2H). FXR	Пр. 276

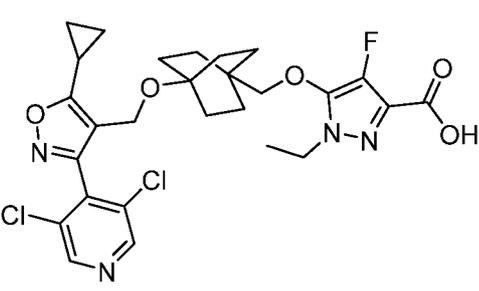
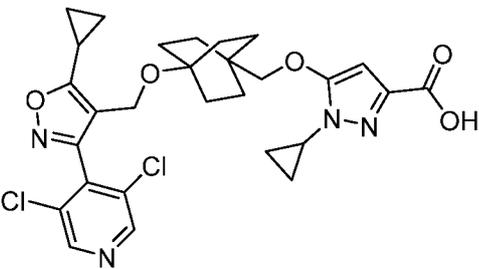
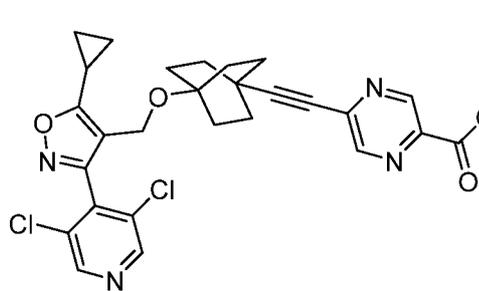
	карбоновая кислота	EC ₅₀ (нМ) = 296. MS (ESI) 547 (M+H).	
527	 <p>6-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)метил)-4-(трифторметил)пиколиновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ = 8.82 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.49-1.39 (m, 6H), 1.35-1.27 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 86. MS (ESI) 626 (M+H).	Пр. 104
528	 <p>3-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ = 8.78 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 4.33-4.09 (m, 4H), 3.55 (brs, 2H), 2.37-2.20 (m, 1H), 1.52-1.39 (m, 6H), 1.35-1.25 (m, 6H), 1.20-1.10 (m, 3H), 1.08-0.98 (m, 2H), 0.44-0.33 (m, 2H), 0.31-0.22 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 16. MS (ESI) 587 (M+H).	Пр. 276
529	 <p>7-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)метил)-4-этилпиколиновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ = 8.83 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.9 Гц, 1H), 7.59-7.29 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.35-3.18 (m, 2H), 2.41-2.23 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 6H),	Пр. 276

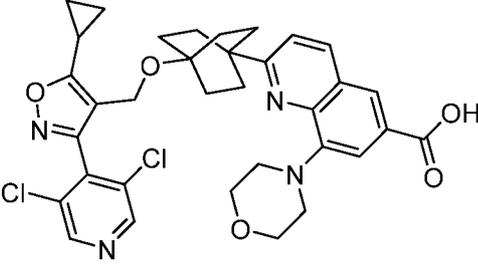
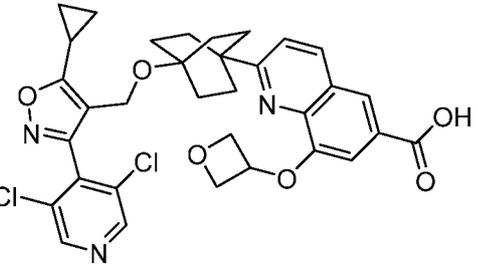
	ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-1-этилизохинолин-3-карбоновая кислота	1.45-1.27 (m, 9H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 9.0. MS (ESI) 622 (M+H).	
530	 <p>3-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-1-этил-4-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ = 8.77 (s, 2H), 4.24 (q, J=6.8 Гц, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.67 (br s, 2H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.51-1.39 (m, 6H), 1.35-1.26 (m, 6H), 1.22-1.10 (m, 5H), 1.08-0.99 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 219. MS (ESI) 575 (M+H).	Пр. 276
531	 <p>3-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-1-изопропил-4-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ = 8.81 (s, 2H), 5.51-5.07 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.37-2.20 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.53-1.42 (m, 6H), 1.36-1.29 (m, 6H), 1.27 (d, J=6.7 Гц, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 138. MS (ESI) 589 (M+H).	Пр. 276
532	 <p>3-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-1-(2-циклопропил)этил-4-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ = 8.78 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.13 (br d, J=6.5 Гц, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H),	Пр. 276

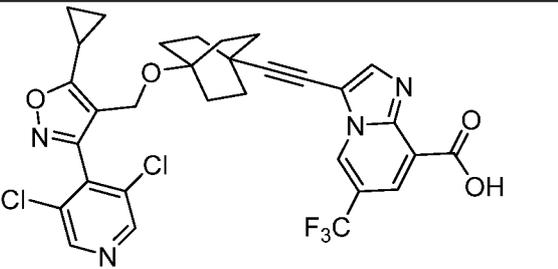
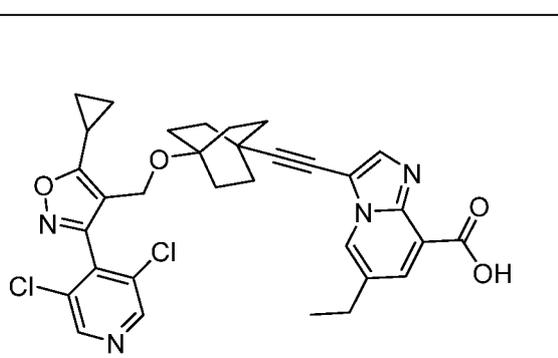
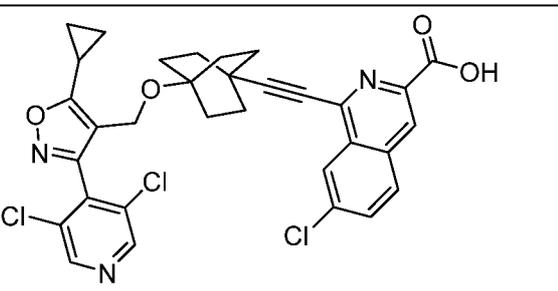
	<p>3-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-1-(циклопропилметил)-4-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота</p>	<p>1.99 (s, 3H), 1.53-1.44 (m, 6H), 1.40-1.30(m, 6H), 1.20-1.11 (m, 3H), 1.10-1.00 (m, 2H), 0.45-0.35 (m, 2H), 0.30-0.20 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 148. MS (ESI) 601 (M+H).</p>	
533	 <p>3-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-4-метил-1-(оксетан-3-илметил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆) δ = 8.81 (s, 2H), 4.63-4.50 (m, 2H), 4.40-4.30 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.14-4.01 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.40-3.30 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.57-1.41 (m, 6H), 1.39-1.27 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.10-1.02(m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 1911. MS (ESI) 617 (M+H).</p>	Пр. 276
534	 <p>3-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-1,4-диметил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆) δ = 8.75 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.28-2.19 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.52-1.36 (m, 6H), 1.34-1.21 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.07-0.98 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 248. MS (ESI) 561 (M+H).</p>	Пр. 276

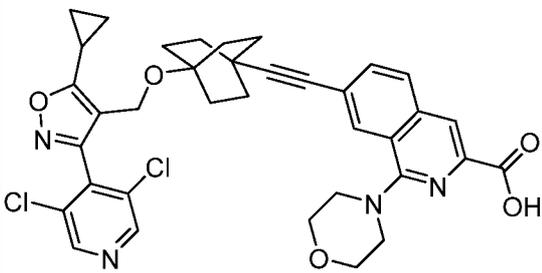
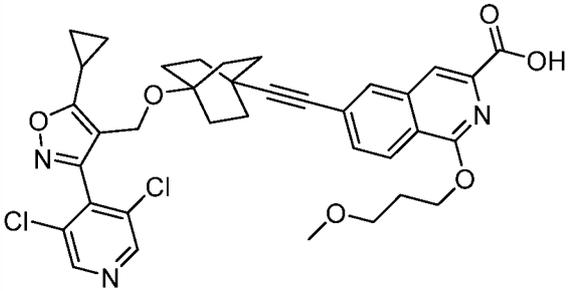
535	 <p>3-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-1-(циклопропилметил)-4-фтор-1H-пиразол-5-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ = 8.80 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.12 (br d, J=6.7 Гц, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.36-2.21 (m, 1H), 1.52-1.41 (m, 6H), 1.36-1.26 (m, 6H), 1.17-1.10 (m, 3H), 1.14-1.05 (m, 2H), 0.40-0.30 (m, 2H), 0.28-0.20 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 50. MS (ESI) 605 (M+H).	Пр. 276
536	 <p>5-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-3-(1,1-дифторэтил)-пиколиновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ = 8.78 (s, 2H), 8.20 (br s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.04 (br t, J=19.0 Гц, 3H), 1.59-1.48 (m, 6H), 1.41-1.33 (m, 6H), 1.22-1.10 (m, 2H), 1.18-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 55. MS (ESI) 608 (M+H).	Пр. 276
537	 <p>5-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ = 8.74 (s, 2H), 5.97 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.93 (q, J=7.2 Гц, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.57 (s, 1H), 2.29-2.18 (m, 1H), 1.53-1.43 (m, 6H), 1.38-1.29 (m, 6H), 1.24 (t,	Пр. 276

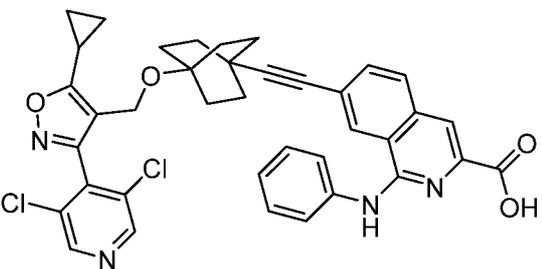
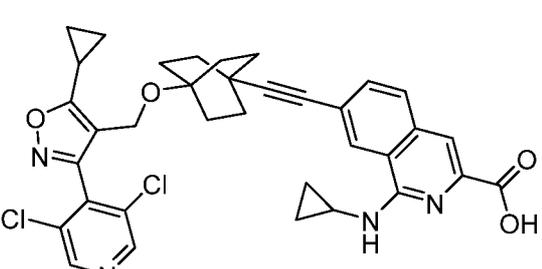
	ил)метокси)-1-этил-1H-пиразол-3- карбоновая кислота	J=7.2 Гц, 3H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.12-1.01 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 79. MS (ESI) 561 (M+H).	
538	 <p>2-((4-((5-циклопропил-3-(3,5- дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4- ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1- ил)метокси)имидазо[1,2-а]пиридин-7- карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ = 8.79 (s, 2H), 8.38 (d, J=6.7 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.28 (br d, J=6.7 Гц, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.33-2.21 (m, 1H), 1.54-1.45 (m, 6H), 1.37- 1.27 (m, 6H), 1.19-1.10 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 90. MS (ESI) 583 (M+H).	Пр. 276
539	 <p>1-циклопропил-3-((4-((5-циклопропил-3- (3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил) метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил) метокси)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ = 8.77 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 4.45- 4.27 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.30- 2.20 (m, 1H), 1.53-1.40 (m, 6H), 1.37-1.29 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H), 1.00- 0.94 (m, 2H), 0.88-0.80 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 25. MS (ESI) 573 (M+H).	Пр. 276

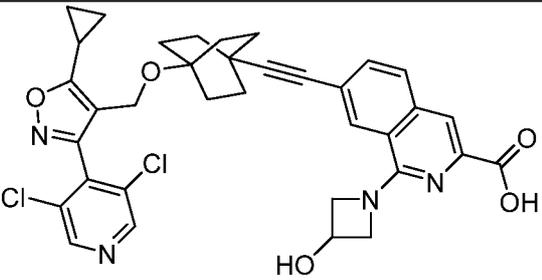
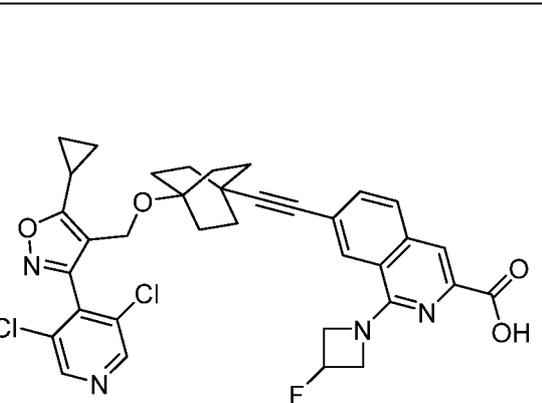
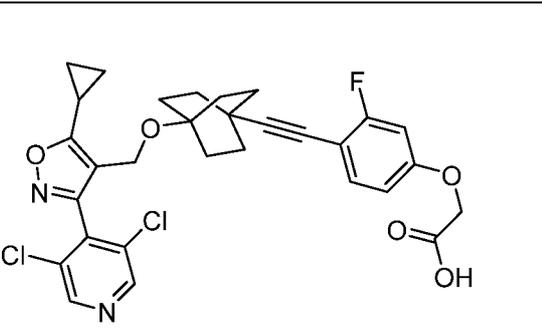
540	 <p>5-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-1-этил-4-фтор-1H-пиразол-3-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ = 8.78 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.99-3.87 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.33-2.20 (m, 1H), 1.61-1.46 (m, 6H), 1.43-1.33 (m, 6H), 1.26 (t, J=7.2 Гц, 3H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 345. MS (ESI) 579 (M+H).	Пр. 276
541	 <p>1-циклопропил-5-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ = 8.78 (s, 2H), 5.96 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.52-3.36 (m, 1H), 2.33-2.20 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 6H), 1.43-1.32 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H), 1.00-0.90 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 59. MS (ESI) 573 (M+H).	Пр. 276
542	 <p>5-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.92 (br s, 1H), 8.79 (s, 2H), 8.54 (br d, J=11.3 Гц, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 6H), 1.44-1.31 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.08-1.01 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ)	Пр. 130

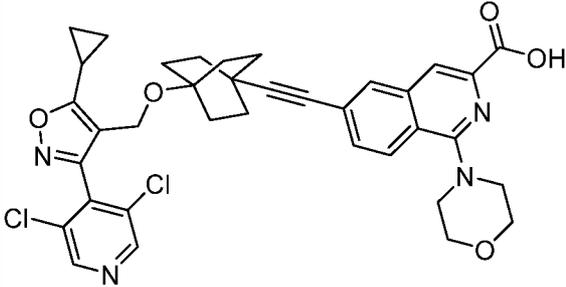
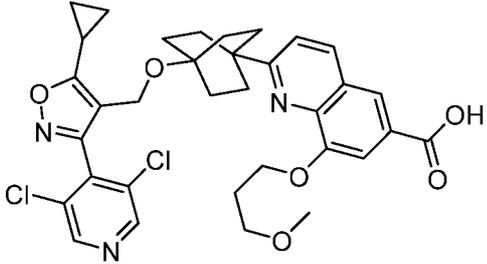
	ил)этинил)пиразин-2-карбоновая кислота	= 4880. MS (ESI) 539.1 (M+H).	
543	 <p>2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-8-морфолинохинолин-6-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.79 (s, 2H), 8.30 (d, <i>J</i> =8.9 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> =8.9 Гц, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.84 (br s, 2H), 3.66 (br s, 2H), 3.34 (br s, 4H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.99-1.84 (m, 6H), 1.52-1.38 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 469. MS (ESI) 649.3 (M+H).	Пр. 410
544	 <p>2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-8-(оксетан-3-илокси)хинолин-6-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.33 (d, <i>J</i> =8.9 Гц, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> =8.9 Гц, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.49 (quin, <i>J</i> =5.3 Гц, 1H), 5.00 (t, <i>J</i> =6.6 Гц, 2H), 4.68 (dd, <i>J</i> =6.9, 5.0 Гц, 2H), 4.25 (s, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 6H), 1.53-1.42 (m, 6H), 1.17-1.14 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 118. MS (ESI) 636.3 (M+H).	Пр. 391

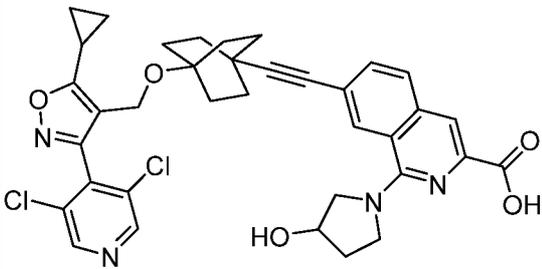
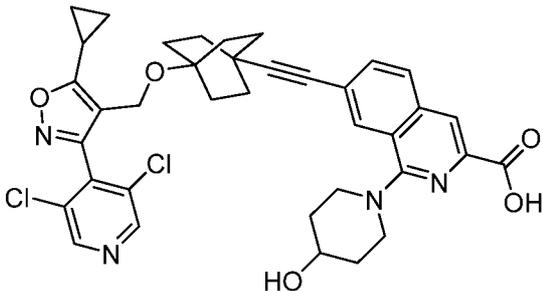
545	 <p>3-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-6-(трифторметил)-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.83-8.67 (m, 3H), 7.99 (br d, $J=19.7$ Гц, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.33-2.20 (m, 1H), 1.99-1.82 (m, 6H), 1.50-1.35 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.09-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 5. MS (ESI) 645.3 (M+H)	Пр. 130
546	 <p>3-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-6-этилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.75 (s, 2H), 8.31 (br s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.77 (br d, $J=6.6$ Гц, 2H), 2.24 (br s, 1H), 1.90 (br s, 6H), 1.40 (br s, 6H), 1.23 (br t, $J=6.8$ Гц, 3H), 1.14 (br d, $J=5.8$ Гц, 2H), 1.04 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 7. MS (ESI) 605.1 (M+H).	Пр. 520
547	 <p>7-хлор-1-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)изохинолин-3-карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.18 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 6H), 1.49-1.36 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H). FXR EC ₅₀	Пр. 130

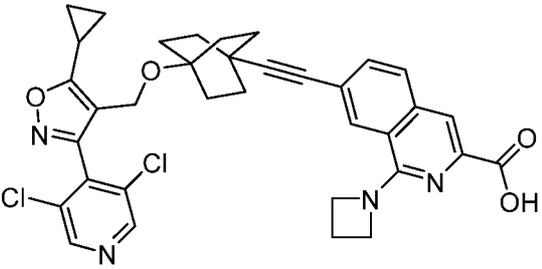
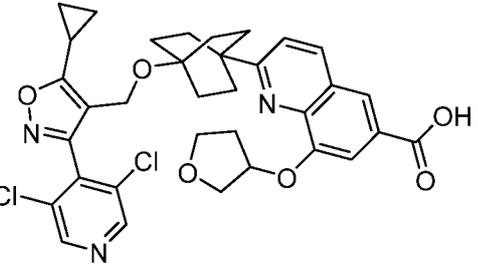
		(нМ) = 251. MS (ESI) 622.4 (M+H).	
548	 <p>7-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-1-морфолиноизохинолин-3-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.79 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.03-7.94 (m, 2H), 7.62 (br d, <i>J</i> =8.4 Гц, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.84 (br s, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.34-2.21 (m, 1H), 1.94-1.77 (m, 6H), 1.48-1.35 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 13. MS (ESI) 673.0 (M+H).	Пр. 519
549	 <p>6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-1-(3-метоксипропокси)изохинолин-3-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.78 (s, 2H), 8.14 (d, <i>J</i> =8.5 Гц, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> =8.5 Гц, 1H), 4.57 (br t, <i>J</i> =6.4 Гц, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.54 (t, <i>J</i> =6.3 Гц, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.07 (quin, <i>J</i> =6.5 Гц, 2H), 1.92-1.81 (m, 6H), 1.49-1.35 (m, 6H), 1.15 (br dd, <i>J</i> =8.2, 2.5 Гц, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 126. MS (ESI) 676.3 (M+H).	Пр. 519

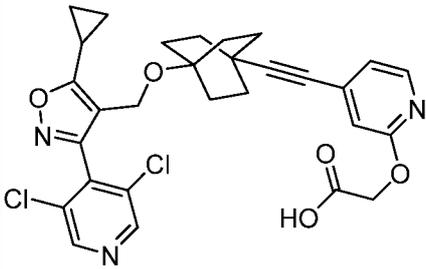
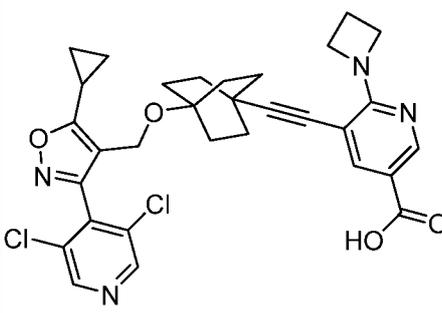
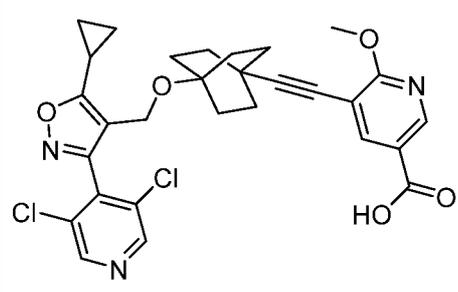
550	 <p>7-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-1-(фениламино)изохинолин-3-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.79 (s, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.06 (br d, J=8.0 Гц, 2H), 7.98-7.90 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.32 (t, J=7.9 Гц, 2H), 7.01 (t, J=7.3 Гц, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.96-1.80 (m, 6H), 1.52-1.36 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 186.	Пр. 519
551	 <p>7-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-1-(циклопропиламино)-изохинолин-3-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.82 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.85 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.22-3.08 (m, 1H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.83 (br d, J=7.9 Гц, 6H), 1.46-1.31 (m, 6H), 1.15 (br d, J=7.6 Гц, 2H), 1.08 (br d, J=2.1 Гц, 2H), 0.77 (br d, J=5.5 Гц, 2H), 0.61 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 406. MS (ESI) 643.1 (M+H).	Пр. 519
552		¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.78 (s, 2H), 7.88 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (s, 1H),	Пр. 519

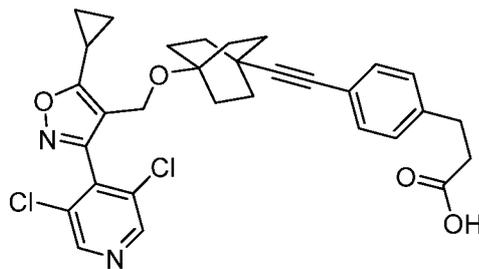
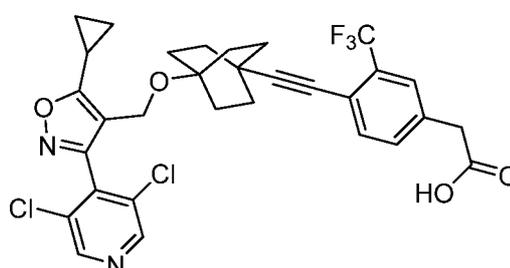
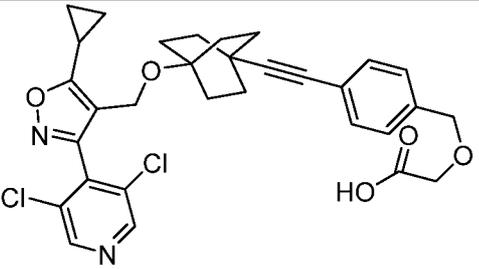
	 <p>7-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)изохинолин-3-карбоновая кислота</p>	<p>7.55 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 4.59 (br d, $J=4.9$ Гц, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.10 (br d, $J=5.5$ Гц, 1H), 3.64 (br s, 2H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.90-1.73 (m, 6H), 1.43-1.28 (m, 6H), 1.14 (br d, $J=7.9$ Гц, 2H), 1.05 (br d, $J=2.7$ Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 100. MS (ESI) 659.3 (M+H).</p>	
553	 <p>7-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-1-(3-фторазетидин-1-ил)изохинолин-3-карбоновая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.78 (s, 2H), 7.91 (br d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.83 (br s, 2H), 7.57 (br d, $J=8.3$ Гц, 1H), 5.65-5.36 (m, 1H), 4.71 (br d, $J=17.6$ Гц, 2H), 4.53-4.35 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.33-2.21 (m, 1H), 1.93-1.77 (m, 6H), 1.49-1.34 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.07 (br d, $J=4.5$ Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 12. MS (ESI) 660.9 (M+H).</p>	Пр. 519
554	 <p>2-(4-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-1-(3-фторазетидин-1-ил)изохинолин-3-карбонил)этановая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 2H), 7.22 (br t, $J=8.7$ Гц, 1H), 6.71 (br d, $J=12.2$ Гц, 1H), 6.63 (br d, $J=7.9$ Гц, 1H), 4.39 (br s, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.34-2.24 (m,</p>	Пр. 130

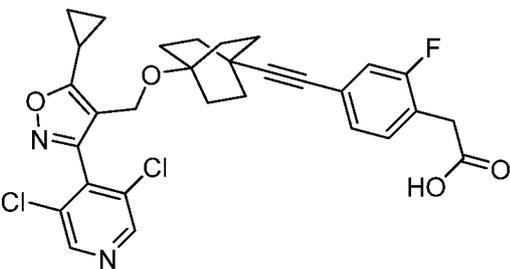
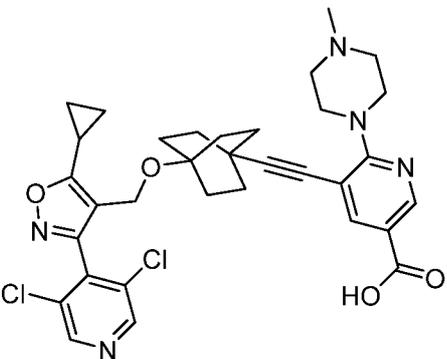
	дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-3-фторфенокси)уксусная кислота	¹ H), 1.85-1.72 (m, 6H), 1.44-1.30 (m, 6H), 1.14 (br d, <i>J</i> =7.9 Гц, 2H), 1.07 (br d, <i>J</i> =2.7 Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 3164. MS (ESI) 585.3 (M+H).	
555	 <p>6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-1-морфолиноизохинолин-3-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.78 (s, 2H), 8.10-7.99 (m, 3H), 7.54 (br d, <i>J</i> =8.6 Гц, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.83 (br d, <i>J</i> =4.0 Гц, 4H), 2.54 (s, 4H), 2.32-2.19 (m, 1H), 1.94-1.79 (m, 6H), 1.47-1.34 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 87. MS (ESI) 673.0 (M+H).	Пр. 519
556	 <p>2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-8-(3-метоксипропокси)хинолин-6-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.26 (d, <i>J</i> =9.1 Гц, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.16 (d, <i>J</i> =8.2 Гц, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> =9.1 Гц, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> =8.3 Гц, 1H), 4.32-4.28 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.62 (t, <i>J</i> =6.4 Гц, 2H), 2.35-2.26 (m, 1H), 2.08 (quin, <i>J</i> =6.3 Гц, 2H), 2.03-1.95 (m, 6H), 1.91 (s, 3H), 1.58-1.45 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ)	Пр. 391

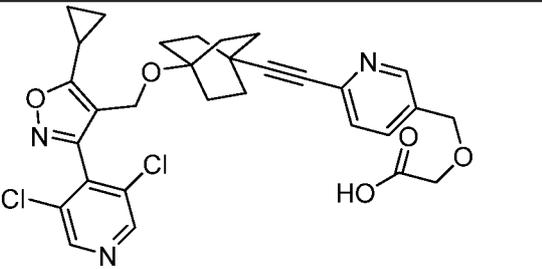
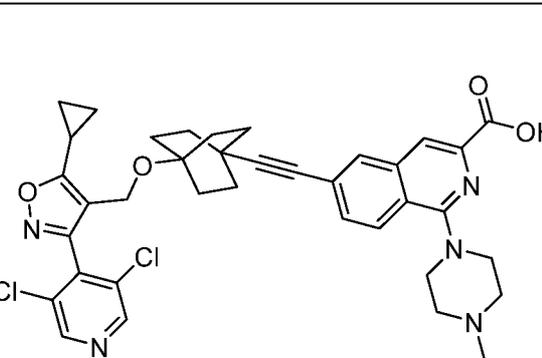
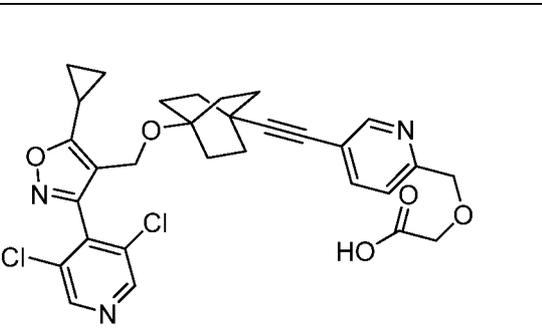
		= 30. MS (ESI) 652.1 (M+H).	
557	 <p>7-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-1-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)изохинолин-3-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.55 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 4.39 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.08-3.95 (m, 2H), 3.81-3.68 (m, 1H), 3.61-3.48 (m, 1H), 3.29 (br s, 1H), 2.34-2.22 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 6H), 1.49-1.31 (m, 6H), 1.15 (br d, J=7.9 Гц, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 188. MS (ESI) 673.2 (M+H).	Пр. 519
558	 <p>7-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-1-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)изохинолин-3-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.60 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.80-3.56 (m, 2H), 3.54-3.39 (m, 1H), 3.06 (br t, J=10.8 Гц, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.88-1.76 (m, 6H), 1.69-1.57 (m, 2H), 1.45-1.31 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.10-1.01	Пр. 519

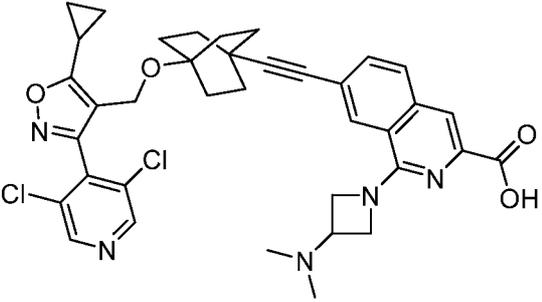
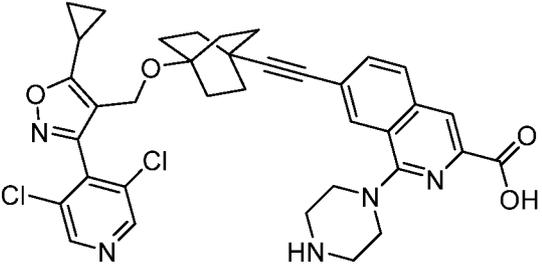
		(m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 20. MS (ESI) 687.3 (M+H).	
559	 <p>1-(азетидин-1-ил)-7-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)изохинолин-3-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.78 (s, 2H), 7.92-7.83 (m, 2H), 7.75 (br s, 1H), 7.54 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 4.40 (br s, 4H), 4.20 (s, 2H), 2.39 (br s, 2H), 2.32-2.19 (m, 1H), 1.89-1.74 (m, 6H), 1.47-1.32 (m, 6H), 1.19-1.10 (m, 2H), 1.10-0.99 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 20. MS (ESI) 643.3 (M+H).	Пр. 519
560	 <p>2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-8-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)хинолин-6-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.24 (br d, J=8.0 Гц, 1H), 8.80 (d, J=1.1 Гц, 2H), 8.15 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.64 (d, J=9.1 Гц, 1H), 7.18 (d, J=8.3 Гц, 1H), 5.34 (br s, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.02-3.97 (m, 1H), 3.97-3.89 (m, 2H), 3.81 (td, J=8.1, 4.8 Гц, 1H), 2.38-2.23 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 1H), 2.03-1.91 (m, 6H), 1.58-1.40 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.09 (br d, J=2.9 Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 286. MS	Пр. 391

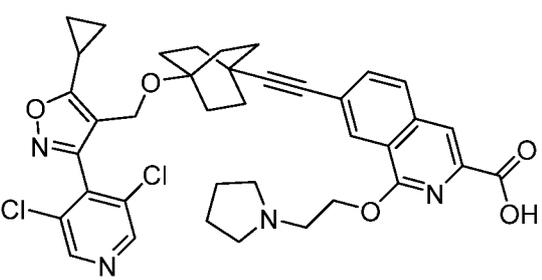
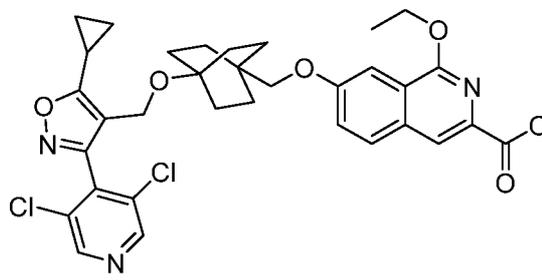
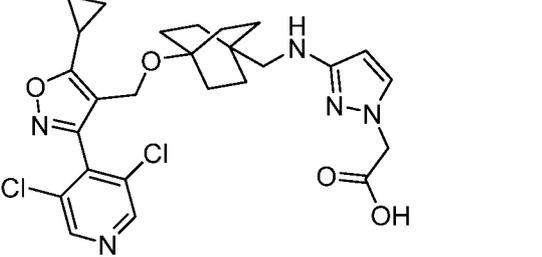
		(ESI) 650.1 (M+H).	
561	 <p>2-((4-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)пиридин-2-ил)окси)уксусная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.78 (d, J=1.4 Гц, 2H), 8.03 (br d, J=5.1 Гц, 1H), 6.85 (br d, J=5.0 Гц, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 2.27 (br dd, J=7.5, 4.1 Гц, 1H), 1.88-1.75 (m, 6H), 1.47-1.33 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.07 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 779. MS (ESI) 568.2 (M+H).	Пр. 130
562	 <p>6-(азетидин-1-ил)-5-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)никотиновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.77 (s, 2H), 8.45 (d, J=1.6 Гц, 1H), 7.70 (d, J=1.8 Гц, 1H), 4.25 (br t, J=7.4 Гц, 4H), 4.19 (s, 2H), 2.32-2.21 (m, 3H), 1.86-1.74 (m, 6H), 1.45-1.33 (m, 6H), 1.17-1.10 (m, 2H), 1.09-0.99 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 21. MS (ESI) 593.4 (M+H).	Пр. 130
563	 <p>5-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)4-метоксипиридин-2-ил)уксусная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.79 (s, 2H), 8.59 (d, J=1.5 Гц, 1H), 7.99 (d, J=1.5 Гц, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.87-1.72 (m, 6H), 1.42-1.28	Пр. 130

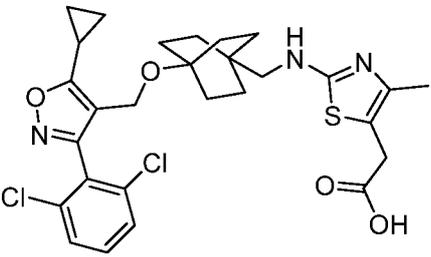
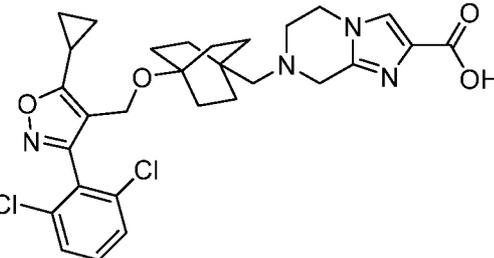
	дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-6-метоксиникотиновая кислота	(m, 6H), 1.19-1.10 (m, 2H), 1.06 (br d, $J=2.4$ Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 16. MS (ESI) 568.2 (M+H).	
564	 <p>3-(4-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)фенил)пропановая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.79 (s, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.77 (br t, $J=7.3$ Гц, 2H), 2.47 (br s, 2H), 2.31-2.21 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 6H), 1.41-1.28 (m, 6H), 1.18-1.09 (m, 2H), 1.07-1.00 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 175.	Пр. 130
565	 <p>2-(4-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-3-(трифторметил)фенил)-уксусная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.78 (s, 2H), 7.56 (br s, 1H), 7.40 (br s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.56 (br s, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.82-1.65 (m, 6H), 1.42-1.25 (m, 6H), 1.15-1.07 (m, 2H), 1.05-0.98 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 115. MS (ESI) 619.3 (M+H).	Пр. 130
566	 <p>2-(((4-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)фенил)пропановая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 7.27 (s, 4H), 4.50 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.34-2.22 (m, 1H), 1.89-1.70 (m, 6H), 1.45-1.29	Пр. 130

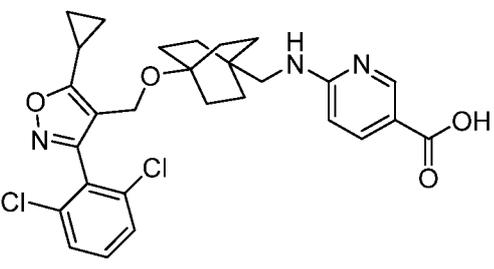
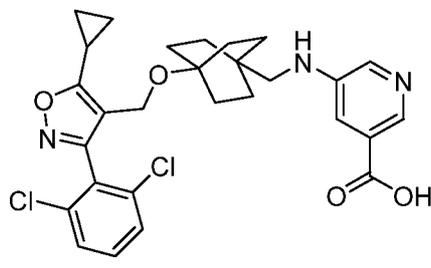
	дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил) метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил) этинил)бензил)окси)уксусная кислота	(m, 6H), 1.21-1.11 (m, 2H), 1.07 (br d, $J=2.7$ Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 194. MS (ESI) 581 (M+H).	
567	 <p>2-(4-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-2-фторфенил)уксусная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.78 (s, 2H), 7.19 (br t, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.00 (br d, $J=8.5$ Гц, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.38 (br s, 2H), 2.25 (br d, $J=7.9$ Гц, 1H), 1.75 (br d, $J=8.2$ Гц, 6H), 1.40-1.26 (m, 6H), 1.15-1.07 (m, 2H), 1.06-1.00 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 121. MS (ESI) 569.2 (M+H).	Пр. 130
568	 <p>5-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)никотиновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.83-3.60 (m, 2H), 3.51-3.24 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.92-2.69 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.80 (br d, $J=7.9$ Гц, 6H), 1.43-1.30 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.10-1.00 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 524. MS (ESI) 636.1 (M+H).	Пр. 523
569		¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H),	Пр. 130

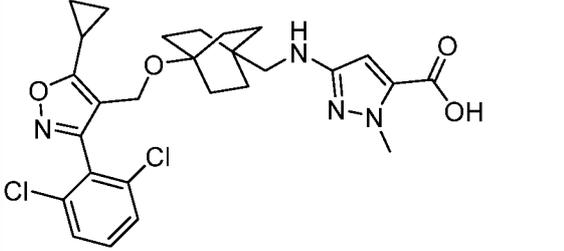
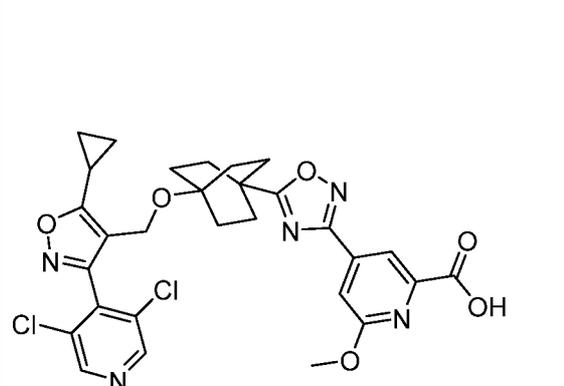
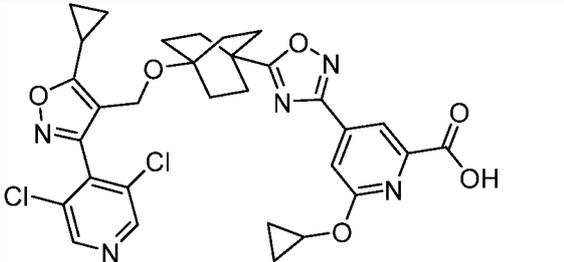
	 <p>2-(((6-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)пиридин-3-ил)метокси)уксусная кислота</p>	<p>8.44 (br s, 1H), 7.70 (br d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.35 (br d, $J=7.9$ Гц, 1H), 4.54 (br s, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.06 (br s, 2H), 2.33-2.20 (m, 1H), 1.80 (br d, $J=7.6$ Гц, 6H), 1.42-1.30 (m, 6H), 1.17-1.10 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 1365. MS (ESI) 582.1 (M+H).</p>	
570	 <p>6-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-1-(4-метилпиперазин-1-ил)изохинолин-3-карбоновая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.78 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.12-8.02 (m, 2H), 7.58 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.58-3.50 (m, 8H), 2.88 (s, 3H), 2.31-2.21 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 6H), 1.44-1.33 (m, 6H), 1.18-1.09 (m, 2H), 1.06 (br s, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 201. MS (ESI) 686.1 (M+H).</p>	Пр. 519
571	 <p>2-(((5-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)пиридин-3-ил)метокси)уксусная кислота</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.78 (s, 2H), 8.40 (br s, 1H), 7.73 (br d, $J=6.1$ Гц, 1H), 7.41 (br s, 1H), 4.58 (br s, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.12 (br s, 2H), 2.31-2.15 (m, 1H), 1.78 (br d, $J=7.6$ Гц, 6H), 1.34 (br d, $J=7.0$ Гц, 6H),</p>	Пр. 130

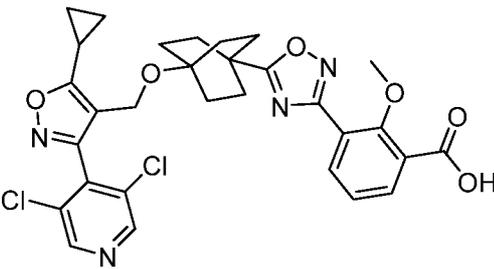
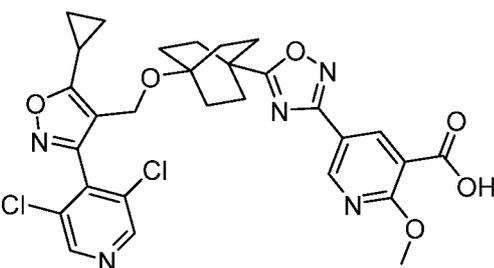
	этинил)пиридин-2-ил)метокси)уксусная кислота	1.17-1.09 (m, 2H), 1.05 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 272. MS (ESI) 582.2 (M+H).
572	 <p>7-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-1-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)изохинолин-3-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 7.96 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.62 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 4.68-4.53 (m, 2H), 4.45 (br s, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.70 (br s, 6H), 2.29 (br d, J=4.6 Гц, 1H), 1.84 (br d, J=7.6 Гц, 6H), 1.38 (br d, J=7.0 Гц, 6H), 1.18-1.12 (m, 3H), 1.07 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 61. MS (ESI) 686.2 (M+H).
573	 <p>7-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-1-(пиперазин-1-ил)изохинолин-3-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.66 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.63-3.34 (m, 8H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.85 (br d, J=7.6 Гц, 6H), 1.44-1.32 (m, 6H), 1.16-1.13 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 1627. MS (ESI) 672.2 (M+H).

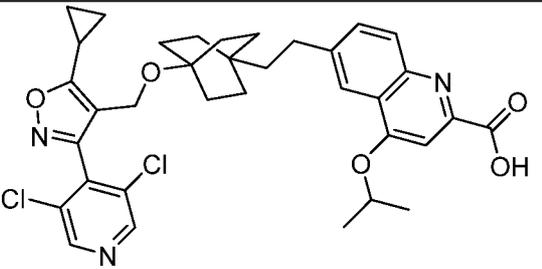
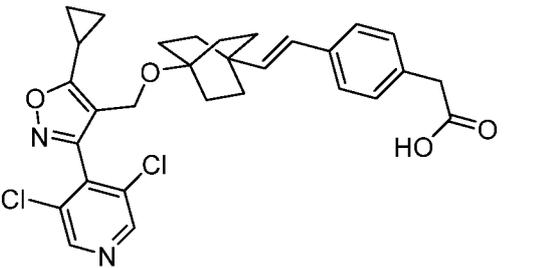
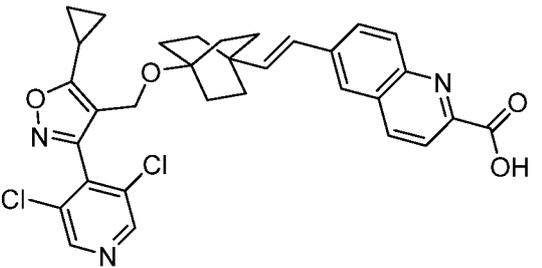
574	 <p>7-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этинил)-1-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)изохинолин-3-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.82 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.01-7.91 (m, 2H), 7.64 (br d, <i>J</i> =8.5 Гц, 1H), 4.69 (br s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.15 (br s, 4H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.97 (br s, 4H), 1.91 (s, 2H), 1.84 (br d, <i>J</i> =7.6 Гц, 6H), 1.38 (br d, <i>J</i> =7.0 Гц, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 1373. MS (ESI) 701.5 (M+H).	Пр. 521
575	 <p>7-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метокси)-1-этоксиизохинолин-3-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.77 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> =8.8 Гц, 1H), 7.52-7.35 (m, 2H), 4.59 (q, <i>J</i> =7.0 Гц, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.34-2.19 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 6H), 1.43 (t, <i>J</i> =6.9 Гц, 3H), 1.40-1.30 (m, 6H), 1.21-1.11 (m, 2H), 1.10-0.99 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 18. MS (ESI) 638.1 (M+H).	Пр. 357
576	 <p>7-((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)аминил)-1-этоксиизохинолин-3-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.65-7.59 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.12 (s,	Пр. 362

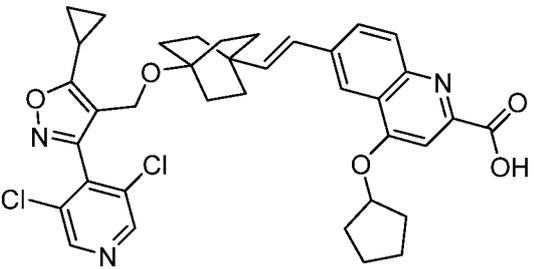
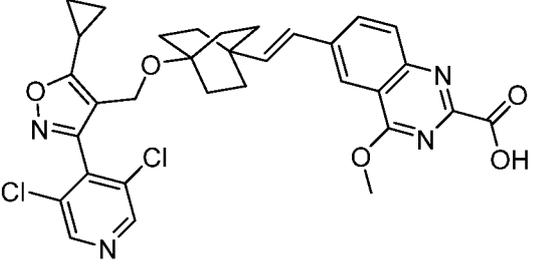
	2-(3-(((4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)-1H-пиразол-1-ил)уксусная кислота	2H), 2.66 (s, 2H), 2.34-2.18 (m, 1H), 1.38 (br d, $J=8.2$ Гц, 6H), 1.30 (br d, $J=7.9$ Гц, 6H), 1.12 (br d, $J=8.2$ Гц, 2H), 1.06 (br d, $J=2.7$ Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 2737. MS (ESI) 545.4 (M+H).	
577	 <p>2-(2-(((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)-4-метилтиазол-5-ил)уксусная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.64-7.58 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.17 (br s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.86 (br s, 3H), 2.26 (br s, 1H), 1.46-1.34 (m, 6H), 1.29 (br d, $J=7.6$ Гц, 6H), 1.12 (br d, $J=8.2$ Гц, 2H), 1.05 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 860. MS (ESI) 576.4 (M+H).	Пр. 362
578	 <p>7-(((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пирозин-2-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.67 (s, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.56-7.51 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.99-3.90 (m, 2H), 3.73-3.50 (m, 4H), 2.80 (br s, 2H), 2.31-2.18 (m, 1H), 1.37 (br d, $J=8.2$ Гц, 6H), 1.28 (br d, $J=7.6$ Гц, 6H), 1.18-1.09 (m, 2H), 1.04 (br d, $J=2.7$ Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 903. MS (ESI) 571.4 (M+H).	Пр. 362

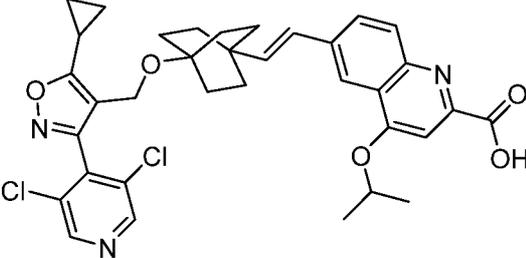
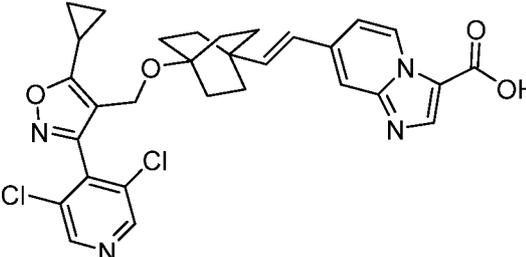
579	 <p>7-((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиразин-2-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.45 (s, 1H), 7.73 (br d, <i>J</i> =8.5 Гц, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.08 (br s, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> =8.9 Гц, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.10-3.01 (m, 2H), 2.31-2.15 (m, 1H), 1.37 (br d, <i>J</i> =8.2 Гц, 6H), 1.28 (br d, <i>J</i> =7.6 Гц, 6H), 1.17-1.08 (m, 2H), 1.03 (br d, <i>J</i> =3.1 Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 70. MS (ESI) 542.1 (M+H).	Пр. 362
580	 <p>5-(((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)никотиновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.19 (s, 1H), 8.11 (br d, <i>J</i> =1.8 Гц, 1H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.31 (br s, 1H), 5.87 (br s, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.73 (br d, <i>J</i> =5.2 Гц, 2H), 2.33-2.17 (m, 1H), 1.49-1.39 (m, 6H), 1.32 (br d, <i>J</i> =7.0 Гц, 6H), 1.12 (br d, <i>J</i> =8.2 Гц, 2H), 1.08-1.01 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 543. MS (ESI) 542.3 (M+H).	Пр. 362
581		¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.63-7.58 (m, 2H), 7.57-7.51 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.12 (s,	Пр. 362

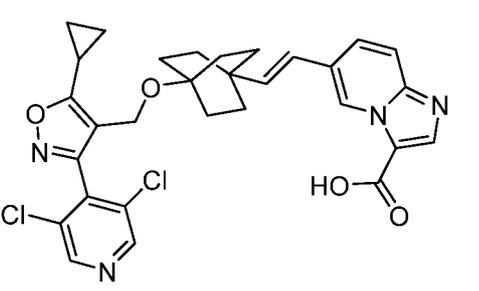
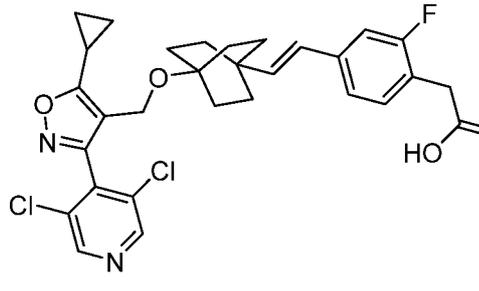
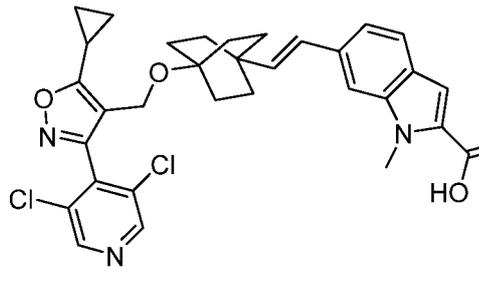
	 <p>3-(((4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоновая кислота</p>	<p>2H), 3.80 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.37 (br d, $J=8.5$ Гц, 6H), 1.29 (br d, $J=7.6$ Гц, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.05 (br d, $J=2.4$ Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 265. MS (ESI) 545.3 (M+H).</p>	
582	 <p>4-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-6-метоксипиколиновая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.83-7.76 (m, 1H), 7.74 (br d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.52 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.03-1.93 (m, 6H), 1.57-1.46 (m, 6H), 1.13-1.09 (m, 2H), 1.05-1.00 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 2024. MS (ESI) 611 (M+H).</p>	Пр. 258
583	 <p>6-циклопропокси-4-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-6-метоксипиколиновая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.10 (s, 1H), 7.90 (br d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.80 (br d, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.77-7.69 (m, 1H), 7.54 (br d, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.31-2.17 (m, 1H),</p>	Пр. 258

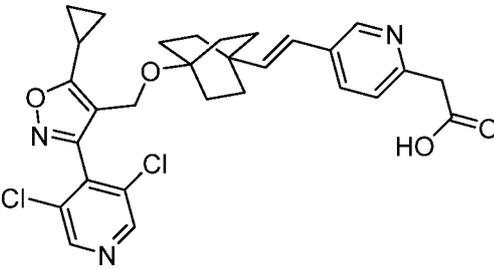
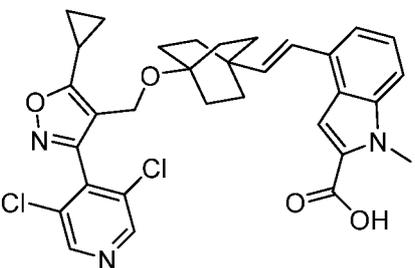
	оксадиазол-3-ил)пиколиновая кислота	2.04-1.95 (m, 6H), 1.61-1.49 (m, 6H), 1.17-1.10 (m, 2H), 1.08-0.98 (m, 2H), 0.81 (br d, $J = 5.8$ Гц, 2H), 0.72 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 955. MS (ESI) 637 (M+H).	
584	 <p>3-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метоксибензойная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.89 (br d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.85-7.64 (m, 4H), 7.53 (br d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.30 (br d, $J = 4.0$ Гц, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.31-2.14 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 6H), 1.58-1.45 (m, 6H), 1.14-1.09 (m, 2H), 1.06-0.99 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 296. MS (ESI) 610 (M+H).	Пр. 69
585	 <p>5-(5-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метоксиникотиновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.83-8.75 (m, 3H), 8.44 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.33-2.21 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 6H), 1.49-1.38 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.06 (br d, $J = 2.7$ Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 114. MS (ESI) 612 (M+H)	Пр. 253
586		¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.97-8.53	Пр. 430

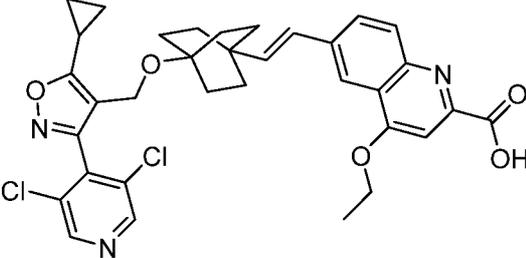
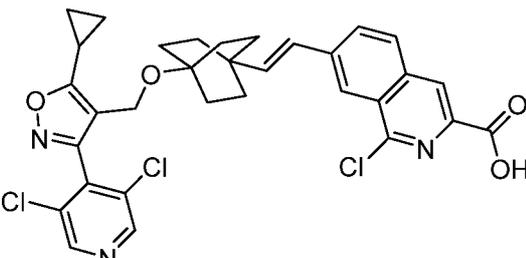
	 <p>6-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этил)-4-изопропоксихинолин-2-карбоновая кислота</p>	<p>(m, 2H), 8.07 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.14-4.99 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.49-1.37 (m, 12H), 1.37-1.24 (m, 8H), 1.15 (br d, $J=7.9$ Гц, 2H), 1.06 (br d, $J=2.1$ Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 30. MS (ESI) 650 (M+H)</p>	
587	 <p>(E)-2-(4-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)фенил)уксусная кислота</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.94-8.45 (m, 2H), 7.26 (br d, $J=7.9$ Гц, 2H), 7.20-7.08 (m, 2H), 6.17 (d, $J=17.0$ Гц, 1H), 6.09 (d, $J=17.0$ Гц, 1H), 4.28-4.14 (m, 2H), 3.64-3.42 (m, 2H), 2.32-2.18 (m, 1H), 1.65-1.46 (m, 6H), 1.43-1.33 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.09-1.00 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 173. MS (ESI) 553 (M+H).</p>	Пр. 516
588	 <p>(E)-6-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)хинолин-2-карбоновая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.91-8.70 (m, 2H), 8.50-8.33 (m, 1H), 8.08-8.00 (m, 2H), 7.97-7.84 (m, 2H), 6.56-6.27 (m, 2H), 4.34-4.11 (m, 2H), 2.38-2.19 (m,</p>	Пр. 516

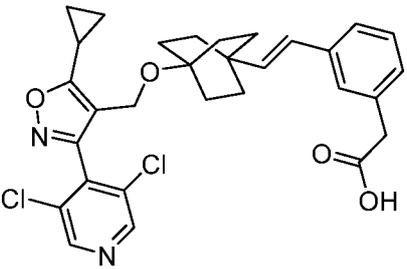
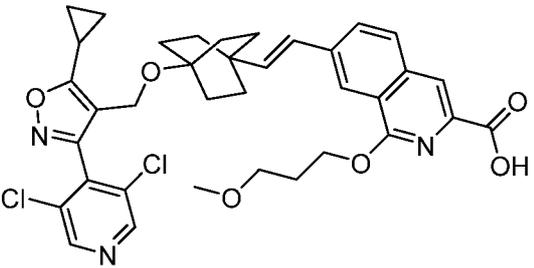
	<p>дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)хинолин-2-карбоновая кислота</p>	<p>¹H), 1.73-1.57 (m, 6H), 1.48-1.36 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 88. MS (ESI) 590 (M+H).</p>	
589	 <p>(E)-4-(циклопентилокси)-6-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)-хинолин-2-карбоновая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.00-8.68 (m, 2H), 8.17-7.84 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 6.47 (d, J=16.0 Гц, 1H), 6.38 (d, J=16.0 Гц, 1H), 5.23 (br s, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.13-1.99 (m, 2H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.73-1.66 (m, 2H), 1.65-1.58 (m, 6H), 1.44-1.32 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, J=2.7 Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 17. MS (ESI) 674 (M+H).</p>	Пр. 516
590	 <p>(E)-6-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)-4-метоксихиназолин-2-карбоновая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.03-8.69 (m, 2H), 8.09-7.89 (m, 1H), 7.76 (dd, J=8.5, 1.6 Гц, 1H), 7.46 (d, J=8.5 Гц, 1H), 6.33 (d, J=16.0 Гц, 1H), 6.23 (d, J=16.0 Гц, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.69-1.55 (m, 6H), 1.45-1.37 (m, 6H),</p>	Пр. 516

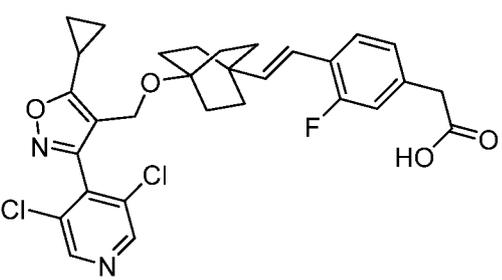
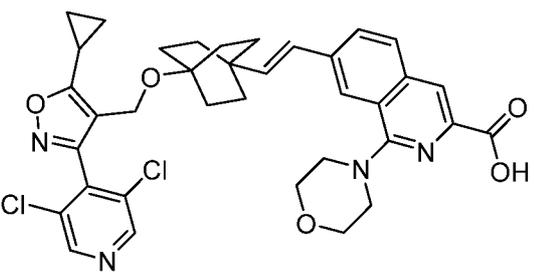
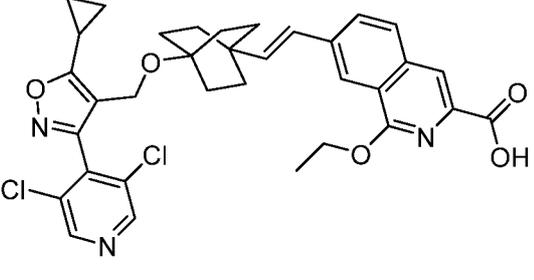
		1.19-1.13 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 944. MS (ESI) 621 (M+H).	
591	 <p>(E)-6-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)-4-изопропоксихинолин-2-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.85-8.81 (m, 2H), 8.04-7.88 (m, 3H), 7.53-7.49 (m, 1H), 6.44 (d, J=16.0 Гц, 1H), 6.36 (d, J=16.0 Гц, 1H), 5.08-4.99 (m, 1H), 4.26-4.20 (m, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 7H), 1.47-1.42 (m, 6H), 1.40 (br d, J=7.0 Гц, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, J=2.7 Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 16. MS (ESI) 648 (M+H).	Пр. 516
592	 <p>(E)-7-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.31 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 8.84 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.20 (br d, J=6.7 Гц, 1H), 6.37 (d, J=16.0 Гц, 1H), 6.31 (d, J=16.0 Гц, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.32 (br t, J=4.3 Гц, 1H), 1.64-1.56 (m, 6H), 1.43-1.37 (m, 6H), 1.16 (br d, J=7.6 Гц, 2H), 1.09 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 194. MS (ESI) 579 (M+H).	Пр. 516

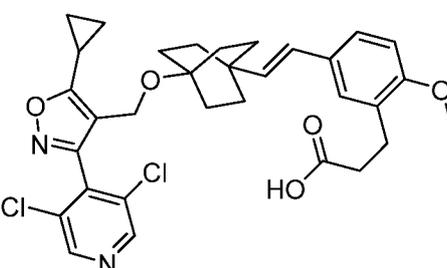
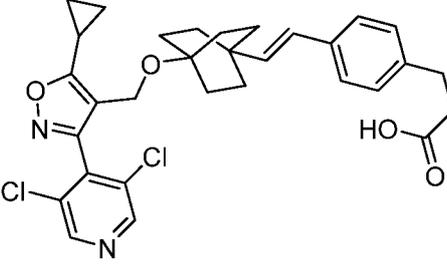
593	 <p>(E)-6-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.19-9.07 (m, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.79-7.62 (m, 2H), 6.33 (d, <i>J</i> =16.0 Гц, 1H), 6.26 (d, <i>J</i> =16.0 Гц, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.63-1.56 (m, 6H), 1.42-1.33 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 1129. MS (ESI) 579 (M+H).	Пр. 516
594	 <p>(E)-2-(4-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)-2-фторфенил)уксусная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.82 (s, 2H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.16 (br d, <i>J</i> =11.6 Гц, 1H), 7.11 (br d, <i>J</i> =7.6 Гц, 1H), 6.18 (br s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.61 (s, 1H), 3.56 (s, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.61-1.47 (m, 6H), 1.36 (br s, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 153. MS (ESI) 571 (M+H).	Пр. 516
595	 <p>(E)-6-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> =8.2 Гц, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.18 (br d, <i>J</i> =8.5 Гц, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.32 (d, <i>J</i> =16.0 Гц, 1H), 6.20 (d, <i>J</i> =16.0 Гц, 1H).	Пр. 516

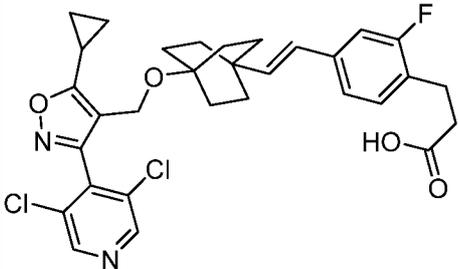
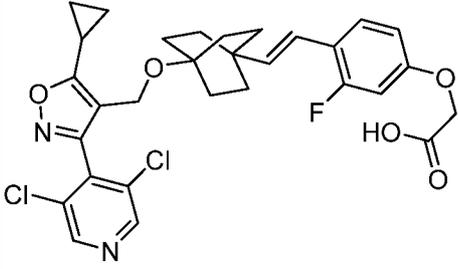
	<p>дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)-1-метил-1H-индол-2-карбоновая кислота</p>	<p>1H), 4.22 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 6H), 1.42-1.31 (m, 6H), 1.15 (br d, $J=7.9$ Гц, 2H), 1.08 (br d, $J=3.1$ Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 49. MS (ESI) 592 (M+H).</p>	
596	 <p>(E)-2-(5-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)пиридин-2-ил)уксусная кислота</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.85-8.78 (m, 2H), 8.43-8.12 (m, 1H), 7.73-7.46 (m, 2H), 7.27-7.08 (m, 1H), 6.30-6.02 (m, 2H), 4.36-4.05 (m, 2H), 2.45-2.36 (m, 2H), 2.31 (br s, 1H), 1.56 (br d, $J=6.7$ Гц, 6H), 1.44-1.31 (m, 6H), 1.15 (br d, $J=7.9$ Гц, 2H), 1.08 (br d, $J=2.7$ Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 1350. MS (ESI) 554 (M+H).</p>	Пр. 516
597	 <p>(E)-4-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)-1-метил-1H-индол-2-карбоновая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.76 (s, 2H), 7.35 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (br t, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.12 (br d, $J=7.3$ Гц, 1H), 6.51 (br d, $J=16.2$ Гц, 1H), 6.24 (br d, $J=16.5$ Гц, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.29-2.21 (m, 1H), 1.61-1.54 (m, 6H), 1.37-1.27</p>	Пр. 516

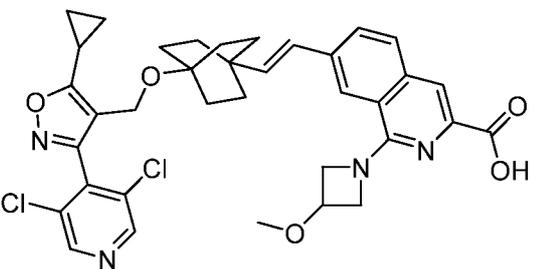
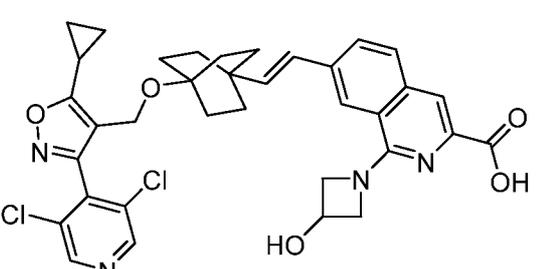
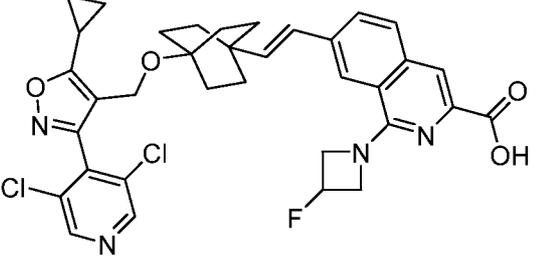
		(m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.07-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 208. MS (ESI) 592 (M+H).	
598	 <p>(E)-6-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)-4-этоксихинолин-2-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 2H), 8.15-7.81 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 6.46 (d, J=16.0 Гц, 1H), 6.39 (d, J=16.0 Гц, 1H), 4.40 (q, J=6.9 Гц, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.34-2.27 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 6H), 1.50 (br t, J=6.9 Гц, 3H), 1.43-1.34 (m, 6H), 1.16 (br d, J=7.9 Гц, 2H), 1.09 (br d, J=2.7 Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 11. MS (ESI) 634 (M+H).	Пр. 516
599	 <p>(E)-1-хлор-7-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)изохинолин-3-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.78 (s, 2H), 8.53 (br d, J=1.9 Гц, 1H), 8.20-8.11 (m, 2H), 8.05 (br d, J=8.7 Гц, 1H), 6.60-6.45 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.74-1.59 (m, 6H), 1.42 (br s, 6H), 1.20-1.13 (m, 3H), 1.07 (br d, J=2.4 Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 15. MS (ESI) 624 (M+H).	Пр. 516

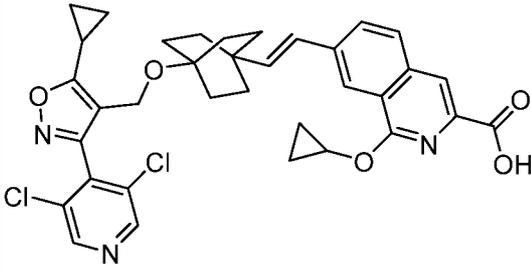
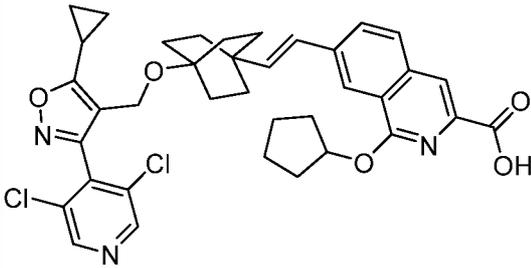
600	 <p>(E)-2-(3-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)фенил)уксусная кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.83 (s, 2H), 7.25-7.14 (m, 3H), 7.06 (br d, $J=5.8$ Гц, 1H), 6.24-6.06 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.37-2.21 (m, 1H), 1.56 (br d, $J=7.6$ Гц, 6H), 1.38 (br d, $J=7.0$ Гц, 6H), 1.15 (br d, $J=7.9$ Гц, 2H), 1.09 (br d, $J=2.7$ Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 2038. MS (ESI) 553 (M+H).	Пр. 516
601	 <p>(E)-7-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)-1-(3-метоксипропокси)-изохинолин-3-карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.82 (s, 2H), 8.10-7.99 (m, 2H), 7.99-7.84 (m, 2H), 6.45 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 6.37 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 4.56 (br t, $J=6.4$ Гц, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.64-3.47 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.15-2.01 (m, 2H), 1.67-1.55 (m, 6H), 1.46-1.31 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.08 (br d, $J=2.7$ Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 18. MS (ESI) 678 (M+H).	Пр. 518

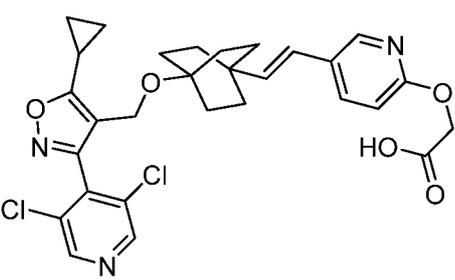
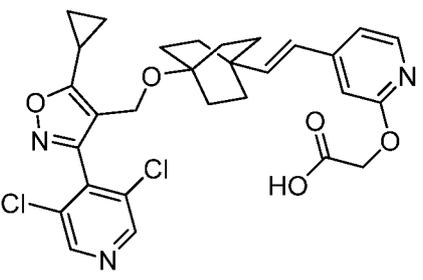
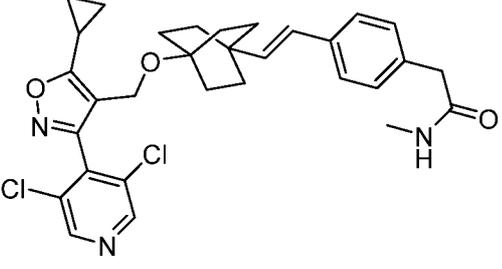
602	 <p>(E)-2-(4-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)-3-фторфенил)уксусная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 7.50-7.32 (m, 1H), 7.13-6.87 (m, 2H), 6.36-5.95 (m, 2H), 4.29-4.08 (m, 2H), 3.55-3.39 (m, 2H), 2.35-2.19 (m, 1H), 1.62-1.49 (m, 6H), 1.43-1.31 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.07 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 81. MS (ESI) 571 (M+H).	Пр. 516
603	 <p>(E)-7-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)-1-морфолиноизохинолин-3-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 8.12-8.07 (m, 1H), 7.99-7.83 (m, 3H), 6.51 (d, J=16.0 Гц, 1H), 6.39 (d, J=16.0 Гц, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.94-3.80 (m, 4H), 3.44-3.28 (m, 4H), 2.33-2.26 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 6H), 1.49-1.37 (m, 6H), 1.16 (dt, J=8.1, 3.0 Гц, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 18. MS (ESI) 675 (M+H).	Пр. 516
604	 <p>(E)-7-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)-1-этоксиизохинолин-3-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.78 (s, 2H), 8.11-7.99 (m, 2H), 7.96-7.85 (m, 2H), 6.41 (d, J=16.0 Гц, 1H), 6.35 (d, J=16.0 Гц, 1H), 4.56 (q, J=6.8 Гц, 2H), 4.19 (s,	Пр. 518

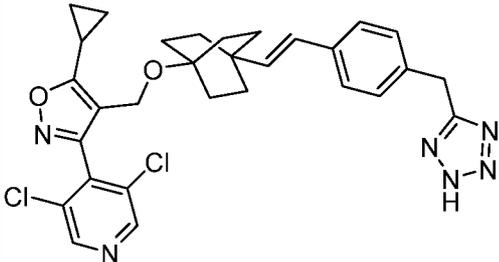
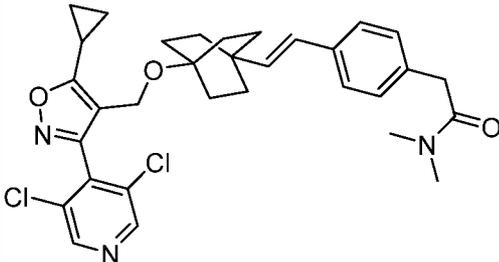
	метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)-1-этоксиизохинолин-3-карбоновая кислота	2H), 2.26 (br d, $J=4.3$ Гц, 1H), 1.57 (br d, $J=7.6$ Гц, 6H), 1.42 (br t, $J=6.9$ Гц, 3H), 1.34 (br s, 6H), 1.15 (br d, $J=7.6$ Гц, 2H), 1.05 (br d, $J=2.1$ Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 44.1. MS (ESI) 634.1 (M+H).	
605	 <p>(E)-3-(5-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)-2-метоксифенил)пропановая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.03-8.65 (m, 2H), 7.25-7.05 (m, 2H), 6.85 (br d, $J=8.1$ Гц, 1H), 6.09 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 5.93 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.75 (br s, 2H), 2.39 (br s, 2H), 2.29 (br d, $J=4.6$ Гц, 1H), 1.57 (br d, $J=7.7$ Гц, 6H), 1.41 (br d, $J=6.4$ Гц, 6H), 1.16 (br d, $J=8.0$ Гц, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 432. MS (ESI) 597 (M+H).	Пр. 516
606	 <p>(E)-3-(4-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)фенил)пропановая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.77 (d, $J=1.3$ Гц, 2H), 7.32-6.83 (m, 4H), 6.15 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 6.04 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.50 (br s, 2H), 2.78 (br t, $J=7.4$ Гц, 2H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.63-1.47 (m,	Пр. 516

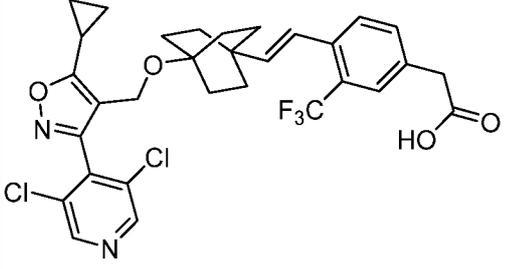
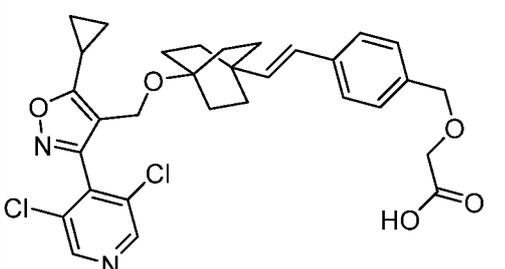
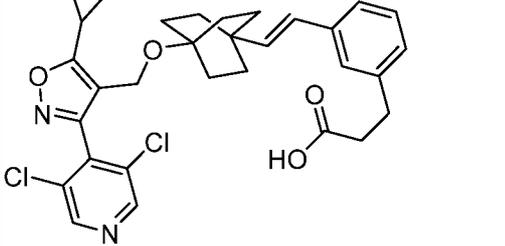
		6H), 1.43-1.31 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.07 (br d, $J=2.9$ Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 160. MS (ESI) 567 (M+H).	
607	 <p>(E)-3-(4-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)-2-фторфенил)пропановая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 2H), 7.39-6.70 (m, 3H), 6.16 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.77 (br t, $J=7.3$ Гц, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.63-1.50 (m, 6H), 1.42-1.29 (m, 6H), 1.15 (br d, $J=8.2$ Гц, 2H), 1.09 (br d, $J=2.4$ Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 269. MS (ESI) 585 (M+H).	Пр. 516
608	 <p>(E)-2-(4-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)-3-фторфенокси)уксусная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.82 (s, 2H), 7.36 (br t, $J=9.2$ Гц, 1H), 6.71-6.57 (m, 2H), 6.19-6.15 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.35 (br s, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.54 (br d, $J=8.2$ Гц, 6H), 1.40-1.29 (m, 6H), 1.15 (br d, $J=7.9$ Гц, 2H), 1.08 (br d, $J=2.7$ Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 1033. MS (ESI) 587 (M+H).	Пр. 516

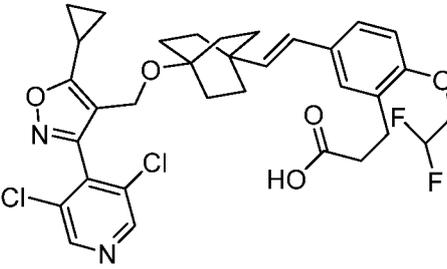
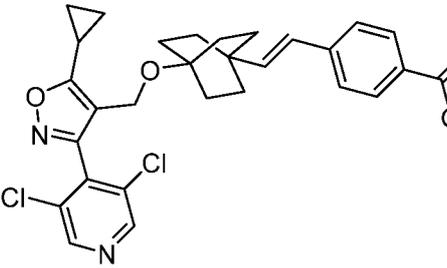
609	 <p>(E)-7-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)-1-(3-метоксиазетидин-1-ил)изохинолин-3-карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.82 (s, 2H), 7.97-7.68 (m, 4H), 6.48 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 6.34 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 4.64-4.54 (m, 2H), 4.35 (br s, 1H), 4.23 (s, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.61 (br d, $J=8.2$ Гц, 6H), 1.39 (br d, $J=7.3$ Гц, 6H), 1.16 (br d, $J=7.9$ Гц, 2H), 1.08 (br d, $J=2.4$ Гц, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 67. MS (ESI) 675 (M+H).	Пр. 516
610	 <p>(E)-7-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)-1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)изохинолин-3-карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.96-7.65 (m, 4H), 6.48 (d, $J=16.3$ Гц, 1H), 6.34 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 4.66-4.57 (m, 3H), 4.25 (s, 2H), 4.16 (br d, $J=5.6$ Гц, 2H), 3.90 (s, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.69-1.55 (m, 6H), 1.49-1.38 (m, 6H), 1.16 (dt, $J=8.2, 3.0$ Гц, 2H), 1.12-1.06 (m, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 77. MS (ESI) 661 (M+H).	Пр. 516
611	 <p>(E)-7-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)-1-(3-фторазетидин-1-ил)изохинолин-3-карбоновая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.84 (s, 2H), 8.01-7.66 (m, 4H), 6.49 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 6.36 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 5.61-	Пр. 516

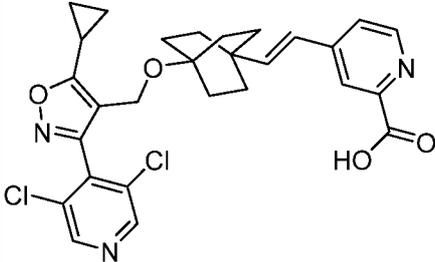
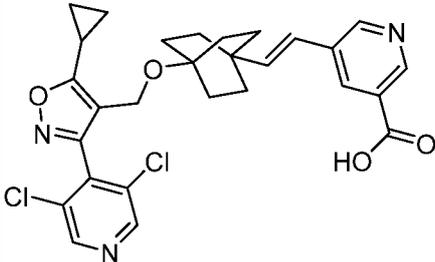
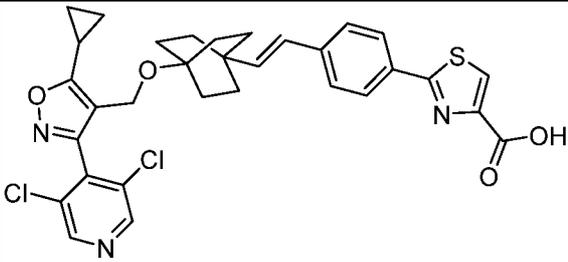
	[2.2.2]октан-1-ил)винил)изохинолин-3-карбоновая кислота	1.81 (br s, 4H), 1.63 (br s, 6H), 1.40 (br s, 6H), 1.16 (br d, $J=7.9$ Гц, 2H), 1.09 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 298. MS (ESI) 660 (M+H).	
614	 <p>(E)-1-циклопропокси-7-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)изохинолин-3-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.01-7.86 (m, 3H), 6.54-6.29 (m, 2H), 4.70 (br s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.90 (s, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.61 (br d, $J=8.2$ Гц, 6H), 1.43-1.37 (m, 6H), 1.16 (br d, $J=7.9$ Гц, 2H), 1.09 (br d, $J=3.4$ Гц, 2H), 0.83 (br s, 4H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 51. MS (ESI) 646 (M+H).	Пр. 518
615	 <p>(E)-1-(циклопентилокси)-7-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)изохинолин-3-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.92-8.56 (m, 2H), 8.04-7.78 (m, 4H), 6.57-6.24 (m, 2H), 5.75 (br s, 1H), 4.37-4.06 (m, 2H), 2.32 (br t, $J=4.4$ Гц, 1H), 2.05 (br d, $J=4.9$ Гц, 2H), 1.82 (br s, 4H), 1.67-1.58 (m, 8H), 1.43-1.35 (m, 6H), 1.16 (br d, $J=7.9$ Гц, 2H), 1.09 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 52. MS (ESI) 674 (M+H).	Пр. 518

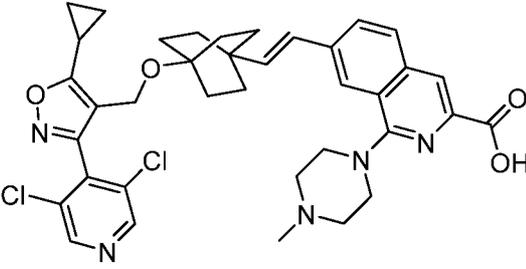
616	 <p>(E)-2-((5-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-винил)пиридин-2-ил)окси)уксусная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.78 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 6.81 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 6.24-5.92 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 1.58-1.50 (m, 6H), 1.40-1.30 (m, 6H), 1.15 (br d, J=7.9 Гц, 2H), 1.07 (br d, J=2.7 Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 3037. MS (ESI) 570 (M+H).	Пр. 516
617	 <p>(E)-2-((4-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-винил)пиридин-2-ил)окси)уксусная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.03-8.62 (m, 2H), 7.96 (d, J=5.3 Гц, 1H), 6.96 (d, J=5.1 Гц, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.39 (d, J=16.0 Гц, 1H), 6.16 (d, J=16.0 Гц, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.32-2.26 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 6H), 1.43-1.36 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 1465. MS (ESI) 570 (M+H).	Пр. 516
618	 <p>(E)-2-(4-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-винил)пиридин-2-ил)окси)N-метилуксусная кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.79 (s, 2H), 7.85-7.68 (m, 1H), 7.36-6.98 (m, 4H), 6.31-5.73 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.57 (d,	Пр. 516

	дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-винил)фенил)-N-метилацетамид	$J=4.6$ Гц, 3H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 6H), 1.47-1.36 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 393. MS (ESI) 566 (M+H).	
619	 <p>(E)-4-(((4-(4-((2H-тетразол-5-ил)-метил)стирил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-окси)метил)-5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 7.52-7.11 (m, 4H), 6.26-5.84 (m, 2H), 4.22 (br d, $J=9.2$ Гц, 4H), 2.30 (br t, $J=4.9$ Гц, 1H), 1.61-1.51 (m, 6H), 1.42-1.31 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.07 (br d, $J=3.1$ Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 213. MS (ESI) 577 (M+H).	Пр. 516
620	 <p>(E)-2-(4-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)фенил)-N,N-диметилацетамид</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.82 (s, 2H), 7.26 (br d, $J=7.9$ Гц, 2H), 7.11 (br d, $J=8.2$ Гц, 2H), 6.14 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 6.09 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.63 (s, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.59-1.51 (m, 6H), 1.39-1.34 (m, 6H), 1.15 (br d, $J=8.2$ Гц, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 382. MS (ESI) 580 (M+H).	Пр. 516

621	 <p>(E)-2-(4-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)-3-(трифторметил)фенил)уксусная кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.83 (s, 2H), 7.60 (br d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (br d, $J=7.9$ Гц, 1H), 6.42 (d, $J=16.5$ Гц, 1H), 6.18 (d, $J=16.5$ Гц, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 1.60-1.54 (m, 6H), 1.41-1.33 (m, 6H), 1.15 (br d, $J=7.9$ Гц, 2H), 1.09 (br d, $J=2.4$ Гц, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 43. MS (ESI) 621 (M+H).	Пр. 516
622	 <p>(E)-2-((4-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)бензил)окси)уксусная кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.31 (br d, $J=7.6$ Гц, 2H), 7.23 (br d, $J=7.9$ Гц, 2H), 6.17 (d, $J=15.5$ Гц, 1H), 6.13 (d, $J=15.5$ Гц, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 2.29 (br dd, $J=8.4$, 4.1 Гц, 1H), 1.55 (br d, $J=7.9$ Гц, 6H), 1.36 (br s, 6H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.07 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 176. MS (ESI) 583 (M+H).	Пр. 516
623	 <p>(E)-2-(4-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)фенил)уксусная кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.23-7.11 (m, 3H), 7.03 (br d, $J=7.0$ Гц, 1H), 6.13 (br d, $J=3.7$ Гц, 2H), 4.21	Пр. 516

	<p>(E)-3-(3-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-винил)фенил)пропановая кислота</p>	<p>(s, 2H), 2.77 (br t, $J=7.5$ Гц, 2H), 2.37-2.20 (m, 1H), 1.55 (br d, $J=8.2$ Гц, 7H), 1.43-1.30 (m, 7H), 1.14 (br d, $J=7.9$ Гц, 2H), 1.07 (br d, $J=2.4$ Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 843. MS (ESI) 567 (M+H).</p>
624	 <p>(E)-3-(5-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)-2-(2,2-дифторэтоксифенил)пропановая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.82 (s, 2H), 7.23-7.08 (m, 2H), 6.89 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 6.51-6.23 (m, 1H), 6.14-5.86 (m, 2H), 4.39-4.04 (m, 4H), 2.76-2.62 (m, 3H), 2.37-2.26 (m, 3H), 1.54 (br d, $J=7.6$ Гц, 6H), 1.36 (br d, $J=7.0$ Гц, 6H), 1.15 (br d, $J=7.6$ Гц, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 438. MS (ESI) 647 (M+H).</p>
625	 <p>(E)-4-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)бензойная кислота</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.82 (s, 2H), 7.84 (br d, $J=7.9$ Гц, 2H), 7.45 (br d, $J=7.9$ Гц, 2H), 6.59-5.74 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 6H), 1.43-1.33 (m, 6H), 1.15 (br d, $J=7.9$ Гц, 2H), 1.08 (br d, $J=2.7$ Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 350.</p>

		MS (ESI) 539 (M+H).	
626	 <p>(E)-4-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-винил)пиколиновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 2H), 8.56 (br d, J=4.9 Гц, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.58 (br d, J=4.3 Гц, 1H), 6.57 (d, J=16.0 Гц, 1H), 6.31 (d, J=16.0 Гц, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.31 (br s, 1H), 1.59 (br d, J=7.9 Гц, 6H), 1.39 (br d, J=7.3 Гц, 6H), 1.15 (br d, J=7.9 Гц, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 879. MS (ESI) 540 (M+H).	Пр. 516
627	 <p>(E)-5-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-винил)никотиновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.89-8.66 (m, 4H), 8.21 (br s, 1H), 6.41 (d, J=16.5 Гц, 1H), 6.30 (d, J=16.5 Гц, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.30 (br s, 1H), 1.58 (br s, 6H), 1.37 (br s, 6H), 1.14 (br d, J=7.0 Гц, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 1153. MS (ESI) 540 (M+H).	Пр. 516
628	 <p>(E)-2-(4-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-винил)фенил)тиазоли-4-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.89 (br d, J=7.9 Гц, 2H), 7.50 (br d, J=7.9 Гц, 2H), 6.46-6.15 (m, 2H), 4.23 (s, 2H),	Пр. 516

	дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)- метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил) фенил)тиазол-4-карбоновая кислота	2.37-2.22 (m, 1H), 1.59 (br d, $J=7.9$ Гц, 6H), 1.38 (br d, $J=6.4$ Гц, 6H), 1.15 (br d, $J=7.9$ Гц, 2H), 1.09 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 72. MS (ESI) 622 (M+H).
629	 <p>(E)-7-(2-(4-((5-циклопропил-3-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)изоксазол-4-ил)-метокси)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)винил)-1-(4-метилпиперазин-1-ил)изохинолин-3-карбоновая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.82 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.03-7.96 (m, 1H), 7.93 (br d, $J=8.9$ Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.52 (d, $J=16.2$ Гц, 1H), 6.38 (d, $J=16.2$ Гц, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.51-3.36 (m, 2H), 3.19-3.08 (m, 2H), 2.67 (br s, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.31 (br d, $J=4.6$ Гц, 1H), 1.61 (br d, $J=7.6$ Гц, 6H), 1.39 (br s, 6H), 1.15 (br d, $J=7.6$ Гц, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (нМ) = 35. Mouse in vivo (3 mg/kg, @ 6h): <i>Cypa7a1</i> = -97%, <i>Fgf15</i> = +7.1x. MS (ESI) 688 (M+H).

Пр. 516

Биологическая оценка

Приведенные в качестве примера соединения по настоящему изобретению тестировали в транзистентном человеческом анализе гена репортера FXR/Gal4-люциферазы, и результаты анализа описаны в разделе «Примеры» выше.

Репортерную систему слитой конструкции Gal4-hFXR использовали в качестве основного анализа для характеристики активности соединений. Конструкция,

включающая 5 копий ответного элемента промотора Gal4 перед кДНК-репортером люциферазы светлячка, стабильно экспрессировалась в клетках HEK293. Эту репортерную клеточную линию поддерживали в модифицированной по Дульбекко среде Игла (DMEM; Gibco) с добавлением 1% раствора пенициллин-стрептомицина (P/S), 500 мкг/мл зеоцина и 10% обработанной углем/декстраном фетальной бычьей сыворотки (cs-FBS) при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO₂. Была сконструирована другая плазмида, в которой промотор цитомегаловируса человека в векторе pcDNA3.1 направляет экспрессию кДНК, кодирующей гибридный белок, состоящий из ДНК-связывающего домена из фактора транскрипции Gal4, слитого с лиганд-связывающим доменом из человеческого FXR.

За день до трансфекции репортерные клетки в культуре отделяли от чашки с трипсином и высевали в колбу T75 с достаточной плотностью для достижения конфлюэнтности приблизительно 90% на следующее утро. Реагенты для трансфекции готовили путем отдельного разведения 25 мкг плазмиды pcDNA3.1-Gal4-FXR в 1,87 мл Opti-MEM (Thermo-Fisher) и 40 мкл Lipofectamine 2000 (Thermo-Fisher) в 1,87 мл Opti-MEM, а затем добавления разбавленного раствора ДНК в разбавленный раствор Lipofectamine 2000 и инкубации при комнатной температуре в течение 15-20 минут. Смесь дополнительно разбавляли 10 мл раствора, состоящего из DMEM, 10% cs-FBS и 1% P/S, непосредственно перед переносом в клетки. Поддерживающие культуральные среды аспирировали из клеток и добавляли конечную смесь для трансфекции до инкубации клеток в течение ночи при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO₂. Этот протокол может быть масштабирован, и временно трансфицированные клетки могут быть криоконсервированы в формате, готовом для анализа.

Для тестирования соединений 100 нл соединений (серийные разведения в DMSO) дозировали с помощью акустического дозатора Echo (Labcyte) в лунки 384-луночного белого планшета Corning/Costar с прозрачным дном. Трансфицированные клетки собирали, подсчитывали и разводили таким образом, что 10-25000 клеток в 25 мкл высевали в каждую лунку 384-луночного планшета для анализа соединений. Обработанные соединениями клетки инкубировали в течение ночи при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO₂. На следующее утро 25 мкл Steady-Glo (Promega) добавляли в каждую лунку планшета, смесь инкубировали в течение 15 мин при встряхивании, и люминесценцию измеряли на планшет-ридере Envision (Perkin Elmer). Фоновые число клеток, обработанных только DMSO, вычитали из всех необработанных количеств, и скорректированные значения преобразовывали в процент

от контрольного ответа, достигнутого с помощью 8 мкМ GW-4064. Эти данные соответствуют 4-параметрическому логарифмическому уравнению-отклику для расчета значения EC₅₀.

Пример тестирования *in vivo*: Острый мышинный PK/PD

Самцов мышей C57BL6/NTac весом 25-28 г, приобретали у фирмы Taconic Labs (Hudson, NY) и содержали на 18% белковой диете грызунов Teklad Global (Harlan Laboratories). После 1 недели акклиматизации мышей сортировали по группам в зависимости от массы тела. Мышам вводили однократную пероральную дозу носителя или экспериментального соединения. Системное воздействие соединения оценивали в плазме крови, полученной из поднижнечелюстной вены, через 1 час после введения дозы и по окончании исследования (6 ч). По окончании исследования животных умерщвляли и быстро вскрывали. Медиальную долю печени разделяли, причем одну половину гомогенизировали и анализировали на предмет воздействия соединения, а другую половину сохраняли в RNeasy (Thermo-Fisher Scientific). Подвздошную кишку также вырезали и сохраняли в RNeasy. Образцы тканей в RNeasy гомогенизировали с гранулами MP Biomedicals. РНК экстрагировали с использованием набора для выделения MagMax-96 Total RNA Isolation kit (Thermo-Fisher Scientific) в соответствии с протоколом производителя. PCR в реальном времени выполняли с использованием смеси Applied Biosystems' Taqman PCR master mixture в соответствии с протоколом производителя. Все праймеры приобретали у фирмы Thermo-Fisher Scientific. Анализируемые гены мыши включали Nr0b2 (кодирующий малый гетеродимерный партнер, SHP), Abcb11 (кодирующий нанос экспорта желчной соли, BSEP), Cyp7a1 и Cyp8b1 в печени и Fgf15, Fabp6 (кодирующий связывающий белок жирной кислоты печени, I-BABP), Slc51a (который кодирует альфа-субъединицу переносчика органического растворенного вещества, OSTA) и Slc51b (который кодирует бета-субъединицу переносчика органического растворенного вещества, OSTB) в подвздошной кишке. Статистически значимые изменения в экспрессии гена FGF15 выражали в виде кратного увеличения, а экспрессию CYP7A1 - в процентном снижении по сравнению с контролем носителем.

Таблица А. Мышиный PD

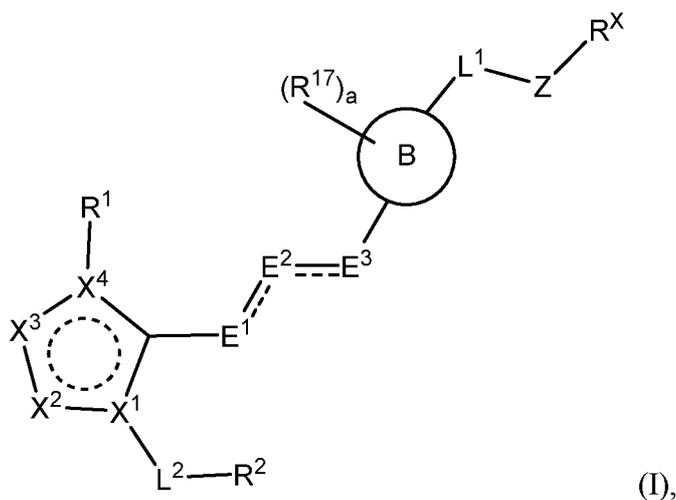
Пример №	Доза (мг/кг)	<i>Cyp7a1</i> (кратное изменение@ 6 ч по	<i>Fgf15</i> (кратное изменение@ 6 ч

		сравнению с носителем)	по сравнению с носителем)
27	30	0,10	2,8
101	3	0,06	21

Другие признаки изобретения должны стать очевидными из приведенного выше описания примерных вариантов осуществления, которые приведены для иллюстрации изобретения и не предназначены для его ограничения. Настоящее изобретение может быть воплощено в других конкретных формах без отклонения от сущности или его существенных признаков. Данное изобретение охватывает все комбинации предпочтительных аспектов изобретения, отмеченных здесь. Понятно, что любые и все варианты осуществления настоящего изобретения могут быть приняты в сочетании с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления. Также понятно, что каждый отдельный элемент вариантов осуществления является его собственным независимым вариантом осуществления. Кроме того, любой элемент варианта осуществления предназначен для объединения с любыми другими элементами любого варианта осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль или сольват;
где:

кольцо В представляет собой 5-8-членный мостиковый циклоалкил или циклогетероалкил; и точкой присоединения к L^1 или Z является атом углерода;

X^1 и X^4 , каждый, независимо представляют собой С или N;

X^2 и X^3 , каждый, независимо представляют собой CR^3 , N, NR^4 , O или S;

E^1 и E^3 , каждый, независимо представляют собой ковалентную связь, O, S, N, NR^6 , CR^5 или $CR^{5a}R^{5b}$;

E^2 представляет собой O, S, N, NR^8 , CR^7 или $CR^{7a}R^{7b}$; где (E^1 и E^2) или (E^3 и E^2) образует одинарную связь или двойную связь; при условии, что (1) связи между (E^1 и E^2) и (E^3 и E^2) обе не являются двойными связями; и (2) не более чем один из E^1 , E^2 и E^3 представляет собой O, S, N или NR^8 ;

L^1 представляет собой ковалентную связь, O, S, NR^{16} , $-C(S)NH-$, C_{1-3} -алкилен, C_{1-3} -гетероалкилен, C_{2-4} -алкенилен, C_{2-4} -алкинилен, арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; при этом алкилен, гетероалкилен, арил и гетероарил, каждый, независимо замещены 0-3 R^9 ;

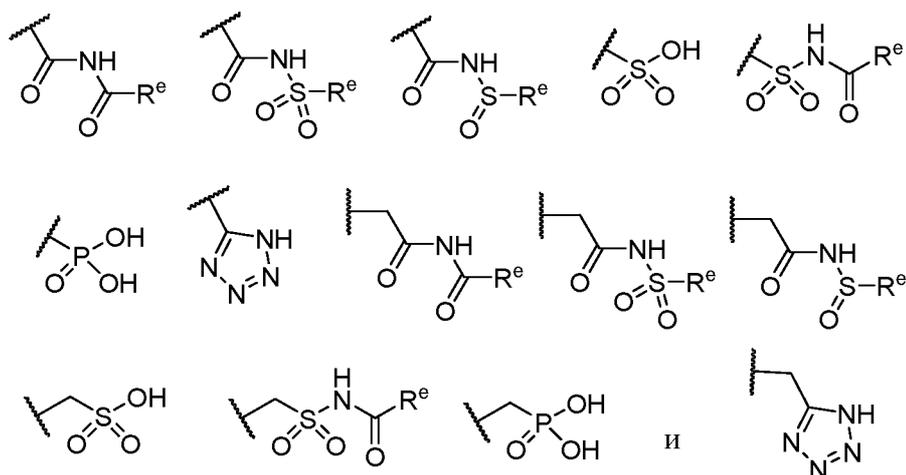
Z представляет собой 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил, 3-10-членный карбоциклил или 4-10-членный гетероциклил, при этом арил, гетероарил, карбоциклил и гетероциклил независимо замещены 0-5 R^{10} ;

каждый L^2 независимо представляет собой ковалентную связь, O, S, NR^{17} , C_{1-3} -алкилен или C_{1-3} -гетероалкилен, при этом алкилен и гетероалкилен независимо замещены 0-3 R^{11} ;

R^X представляет собой $-(CR^{12a}R^{12b})_e-R^Z$ или $-O(CR^{12a}R^{12b})_e-R^Z$;

e равно 0 или 1;

R^Z выбран из $-CN$, $-OH$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{14a}R^{14b}$,



R^e представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил или фенил;

R^1 представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{3-5} -циклоалкил или C_{4-6} -гетероциклил, при этом алкил, циклоалкил и гетероциклил, каждый, независимо замещены 0-3 R^{15} ;

R^2 представляет собой 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил, 3-10-членный карбоциклил или 4-10-членный гетероциклил, при этом арил, гетероарил, карбоциклил и гетероциклил независимо замещены 0-5 R^{16} ;

R^3 и R^7 , каждый, независимо представляют собой водород, галогено, циано, гидроксил, amino, C_{1-6} -алкил, алкиламино, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкокси или галогеналкокси;

R^4 , R^6 , R^8 , R^{16} и R^{17} , каждый, независимо, представляют собой водород, C_{1-6} -алкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкоксиалкил или галогеналкоксиалкил;

R^5 представляет собой водород, C_{1-6} -алкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкоксиалкил или галогеналкоксиалкил;

R^{5a} , R^{5b} , R^{7a} и R^{7b} , каждый, независимо представляют собой водород, галогено, циано, гидроксил, amino, C_{1-6} -алкил, алкиламино, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкокси или галогеналкокси;

R^9 и R^{11} , каждый, независимо представляют собой галогено, оксо, циано, гидроксил, amino, C_{1-6} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, C_{4-6} -гетероцикл, алкиламино, галогеналкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкокси или галогеналкокси;

а представляет собой целое число, равное 0, 1, 2 или 3;

R^{10} и R^{16} , каждый, независимо представляют собой галогено, циано, гидроксил, amino, оксо, $-OR^a$, $-SR^a$, $=S$, $-NR^cR^c$, $=NH$, $=N-OH$, $=NR^a$, $=N-OR^a$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NHR^b$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-OC(O)OR^b$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$, $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -галогеналкил, арил, арилалкил, гетероарил, карбоцикл или гетероцикл; при этом алкил, арил, гетероарил, карбоцикл и гетероцикл, сами по себе или как часть другой группы, каждый, независимо замещены 0-5 R^d ;

R^a выбран из C_{1-6} -алкила, галогеналкила, гидроксилалкила, аминоалкила, алкоксиалкила, галогеналкоксиалкила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, карбоциклила, карбоциклилалкила, гетероциклила и гетероциклилалкила;

каждый R^b независимо представляет собой водород или R^a ;

каждый R^c независимо представляет собой R^b или, альтернативно, два R^c , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл;

каждый R^d независимо выбран из R^a , алкокси, галогеналкокси, алкиламино, циклоалкиламино, гетероциклиламино, галогеналкила, гидроксилалкила, аминоалкила, циклоалкокси, гетероциклилокси, галогеналкокси, алкоксиалкокси, галогеналкиламино, алкоксиалкиламино, галогеналкоксиалкиламино, ариламино, аралкиламино, арилокси, аралкилокси, гетероарилокси, гетероарилалкилокси, алкилтио, галогено, циано, гидроксил, amino, оксо, $-OR^a$, $-SR^a$, $=S$, $-NR^cR^c$, $=NH$, $=N-OH$, $=NR^a$, $=N-OR^a$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NHR^b$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-OC(O)OR^b$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ и $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$;

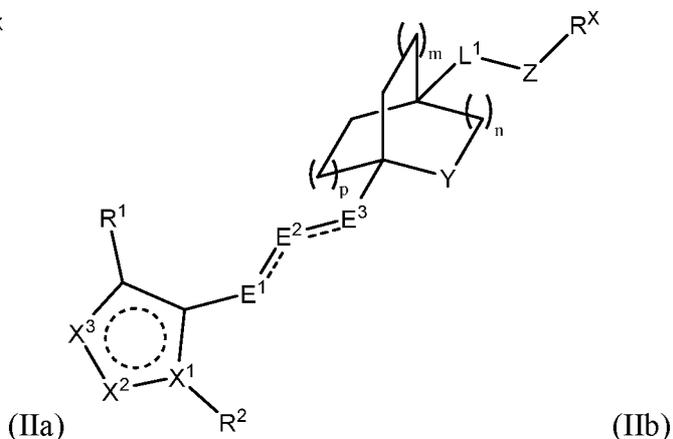
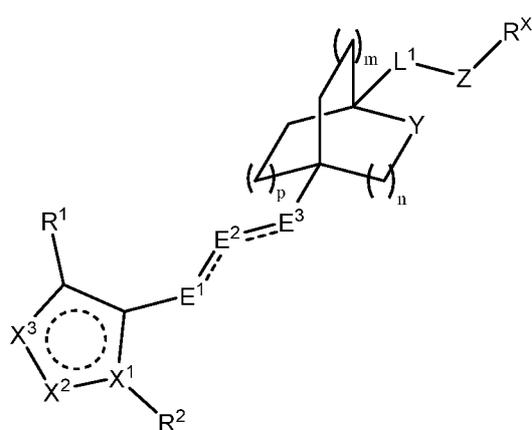
R^{12a} и R^{12b} , каждый, независимо представляют собой водород, галогено, циано, гидроксил, amino, C_{1-6} -алкил, алкиламино, галогеналкил, гидроксипалкил, aminoалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкокси или галогеналкокси; или, альтернативно, R^{12a} и R^{12b} вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 3- или 4-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо;

R^{13} представляет собой водород, C_{1-10} -алкил или гликозил;

R^{14a} и R^{14b} , каждый, независимо представляют собой водород, C_{1-6} -алкил, галогеналкил, гидроксипалкил, aminoалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкокси или галогеналкокси; и

R^{15} представляет собой водород, галогено, циано, гидроксил, amino, C_{1-6} -алкил, алкиламино, галогеналкил, гидроксипалкил, aminoалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, алкокси или галогеналкокси.

2. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы (IIa) или структуру формулы (IIb), или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль или сольват;



где

X^1 представляет собой C или N;

X^2 и X^3 , каждый, независимо представляют собой CH, N, O или S;

E^1 и E^3 , каждый, независимо представляют собой ковалентную связь, O, S, N, NH, CH или CH_2 ;

E^2 представляет собой O, S, N, NH, CH или CH_2 ; при этом (E^1 и E^2) или (E^3 и E^2) образуют одинарную связь или двойную связь; при условии, что (1) связи между (E^1 и

E^2) и (E^3 и E^2) не являются двойными связями; и (2) по меньшей мере один из E^1 , E^2 и E^3 не представляет собой O, S, N или NH;

Y представляет собой O, S, NH или CH_2 ;

m, n и p, каждый, независимо равны 0 или 1;

L^1 представляет собой ковалентную связь, C_{1-3} -алкилен, C_{1-3} -гетероалкилен, C_{2-4} -алкенилен, C_{2-4} -алкинилен или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; при этом алкилен, гетероалкилен, арил и гетероарил независимо замещены 0-3 R^9 ;

Z представляет собой фенил или 5-10-членный гетероарил, при этом фенил и гетероарил независимо замещены 0-3 R^{10} ;

R^X представляет собой $-(CH_2)_e-C(O)OH$;

R^1 представляет собой C_{1-6} -алкил или C_{3-5} -циклоалкил, при этом алкил или циклоалкил замещен 0-3 R^{15} ; и

R^2 представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, при этом фенил или гетероарил замещен 0-3 R^{16} .

3. Соединение по п. 2 или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

Y представляет собой CH_2 ; и

L^1 представляет собой:

(i) 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; и Z представляет собой фенил или 6-членный гетероарил;

(ii) ковалентную связь; и Z представляет собой 5-10-членный гетероарил; или

(iii) C_{1-3} -алкилен, C_{1-3} -гетероалкилен или C_{2-4} -алкинилен; и

Z представляет собой фенил или 5-10-членный гетероарил;

при этом фенил и гетероарил, каждый, независимо замещены 0-3 R^9 .

4. Соединение по п. 2 или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

Y представляет собой O; и

L^1 представляет собой:

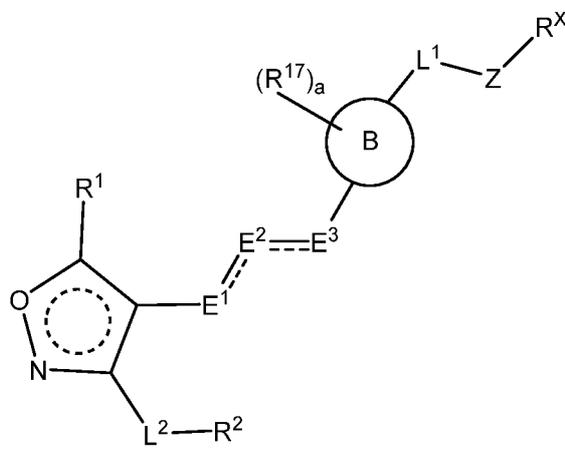
(i) 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; и Z представляет собой фенил или 6-членный гетероарил;

(ii) ковалентную связь; и Z представляет собой 5-10-членный гетероарил; или

(iii) C₁₋₃-гетероалкилен или C₂₋₄-алкинилен; и Z представляет собой фенил или 5-10-членный гетероарил;

при этом фенил и гетероарил, каждый, независимо замещены 0-3 R⁹.

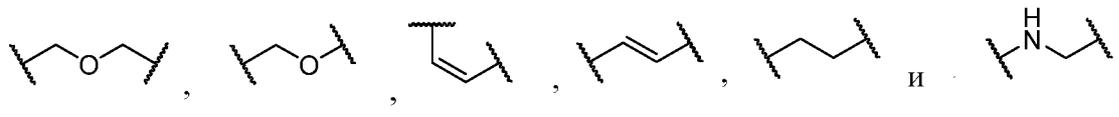
5. Соединение по п. 1, имеющее структуру:



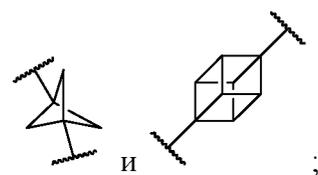
или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль или сольват; где:

R¹ представляет собой -CH(CH₃)₂ или циклопропил;

E¹, E² и E³ вместе образуют фрагмент, выбранный из



B представляет собой



а равно нулю;

L^1 представляет собой ковалентную связь, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CH(OH)-$, $-CH(OH)CH_2-$, $-CH_2O-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2NH-$, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)NHCH_2-$, $-C(O)N(CH_3)CH_2-$, $-C(S)NH-$, имидазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тиазолил или триазолил;

Z представляет собой 1,5-нафтиридилил, бензо[d]имидазолил, бензо[d]-оксазолил, бензо[d]тиазолил, циклопропил, циклогексил, имидазо[1,2-a]пиридинил, имидазо[1,2-b]пиридазинил, индазолил, индолил, изохинолинил, нафталенил, оксадиазолил, оксазолил, фенил, пиперидинил, пиразинил, пиразоло[1,5-a]пиридинил, пиразоло[3,4-b]пиридинил, пиразолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пирроло[2,3-b]пиридинил, хиназолинил, хинолинил, тетрагидроимидазо[1,2-a]пиразинил, тетрагидроизохинолинил или тиазолил, каждый из которых замещен 0-3 R^{10} ;

R^x представляет собой $-CN$, $-CH_2OH$, $-C(O)OH$, $-C(CH_3)_2C(O)CN$, $-C(CH_3)_2C(O)NH_2$, $-C(CH_3)_2C(O)OH$, $-C(CH_3)_2CN$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHS(O)_2$ (циклопропил), $-C(O)NHS(O)_2$ (фенил), $-C(O)NHS(O)_2CH_3$, $-CH_2$ (тетразолил), $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)NH(CH_3)$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2COOH$, $-CH_2OCH_2COOH$, $-C(O)OCH_3$, -карбоциклопропил, $-OCH(CH_3)C(O)OH$, $-OCH_2COOH$, тетразолил или карбокситиазолил;

каждый R^{10} независимо представляет собой F, Cl, $-OH$, $-CN$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, C_{1-3} -алкил, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CF_2CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2C(CH_3)_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-OCH(CH_2Cl)(CH_2OH)$, $-OCH_2CH(CH_2Cl)(CH_2OH)$, $-O(C_{3-5}$ -циклоалкил), $-N(CH_3)_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-CH_2$ (циклопропил), $-CH_2$ (оксетанил), $-OCH_2$ (циклопропил), $-NH$ (циклопропил), $-NH$ (фенил), $-O$ (оксетанил), $-O$ (тетрагидрофуранил), $-O$ (тетрагидропиранил), $-OCH_2$ (циклопропил), $-OCH_2$ (циклобутил), $-OCH_2$ (оксетанил), $-OCH_2CH_2$ (пирролидинил), циклопропил, азетидинил, (гидроксиметил)азетидинил, фторазетидинил, (диметиламино)азетидинил, метоксиазетидинил, гидроксиазетидинил, морфолинил, пиперазинил, метилпиперазинил, гидроксипиперидинил, пирролидинил или гидроксипирролидинил;

L^2 представляет собой ковалентную связь или $-CH$ (циклопропил)-;

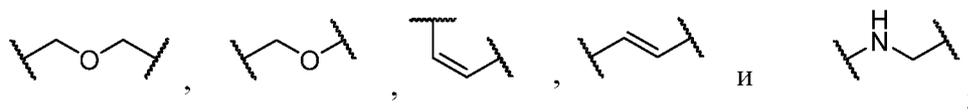
R^2 обозначает циклопропил, фенил, пиридинил или пиразолил, каждый из которых независимо замещен 0-3 R^{16} ; и

каждый R^{16} независимо представляет собой F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$ или $-OCF_3$.

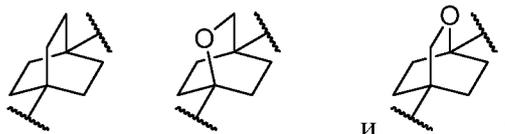
6. Соединение по п. 1:

R^1 представляет собой циклопропил;

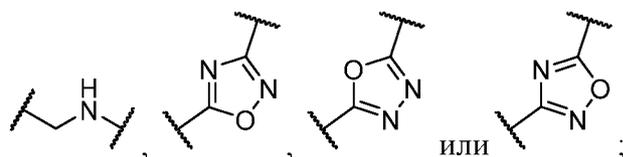
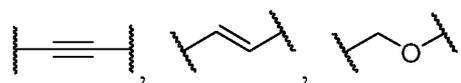
E^1 , E^2 и E^3 вместе образуют фрагмент, выбранный из



V представляет собой



L^1 представляет собой ковалентную связь,



Z представляет собой бензо[d]тиазолил, изохинолинил, фенил, пиразолил, пиридилил или хинолинил, каждый из которых замещен 0-3 R^{10} ;

R^x представляет собой $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHS(O)_2CH_3$, $-CH_2C(O)OH$ или $-C(O)OCH_3$;

каждый R^{10} независимо представляет собой F, Cl, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-O(C_{3-5}\text{-циклоалкил})$ или циклопропил;

L^2 представляет собой ковалентную связь;

R^2 представляет собой фенил или пиридилил, каждый из которых независимо замещен 0-3 R^{16} ; и

каждый R^{16} независимо представляет собой F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$ или $-OCF_3$.

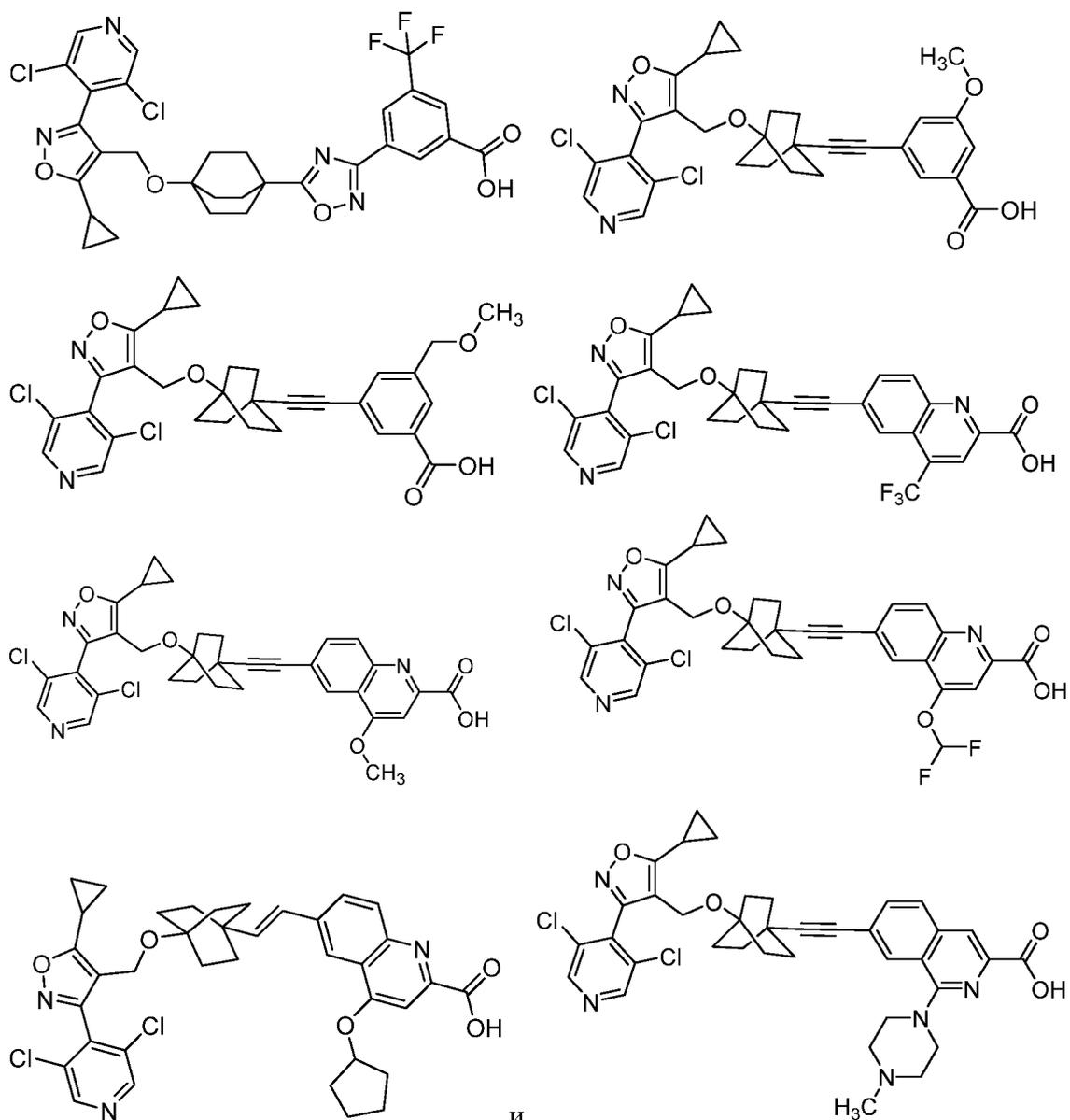
7. Соединение по любому из пп. 1-4 или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль или сольват; где:

L^2 представляет собой ковалентную связь;

R^2 представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, при этом фенил и гетероарил независимо замещены 0-3 R^{10} ; и

R^x представляет собой $-C(O)OH$, $-CH_2C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-CH_2C(O)OCH_3$, $-C(O)NHS(O)_2CH_3$ или тетразолил.

8. Соединение по п. 1 или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль или сольват; при этом указанное соединение выбрано из:



9. Соединение по п. 1, которое выбрано из любого соединения по примерам, представленным в описании, или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль или сольват.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение по любому из пп. 1-9 или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль или сольват.

11. Соединение по любому из пп. 1-9 или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения в терапии.
12. Соединение по любому из пп. 1-9 или стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения в терапии для лечения патологического фиброза, рака, воспалительных нарушений, метаболических или холестатических нарушений.
13. Соединение для применения по п. 12, в котором патологический фиброз представляет собой фиброз печени, фиброз почек, фиброз желчных путей или фиброз поджелудочной железы.
14. Соединение по любому из пп. 1-9 или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения в терапии для лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), хронической болезни почек, диабетической болезни почек, первичного склерозирующего холангита (PSC) или первичного билиарного цирроза (PBC).
15. Соединение по любому из пп. 1-9 или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения в терапии для лечения идиопатического легочного фиброза (IPF).