

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202192244 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.01.24(22) Дата подачи заявки
2020.02.14

(51) Int. Cl. C07C 233/56 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/35 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
C07D 271/06 (2006.01)
C07D 277/64 (2006.01)
C07D 295/04 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ АМИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ПРИМЕНИМЫЕ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ ФАРНЕЗОИДНОГО X-РЕЦЕПТОРА

(31) 62/806,047

(32) 2019.02.15

(33) US

(86) PCT/US2020/018217

(87) WO 2020/168152 2020.08.20

(88) 2020.09.24

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

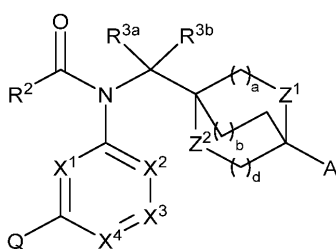
(72) Изобретатель:

Вэкер Дин А. (US), Нара Сушил
Джетхананд, Черуки Сринивас,
Саркунам Кандхасами, Джайпури
Фироз Али, Тхангавел Судамани,
Нарайян Ришикеш, Бандредди Субба
Редди, Джоги Сринивас, Катхи Паван
Кальан (IN)

(74) Представитель:

Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,
Строкова О.В., Гизатуллина Е.М.,
Парамонова К.В. (RU)

(57) Раскрыты соединения формулы (I)



или их стереоизомеры, таутомеры, или фармацевтически приемлемые соли, или сольваты, где Q представляет собой 5-членный гетероцикл или 5-членный гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, замещенных 0-4 R¹; и A, X¹, X², X³, X⁴, Z¹, Z², R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, a, b и d определены в настоящем документе. Также раскрыты способы применения этих соединений для модулирования активности фарнезоидного X-рецептора (FXR); фармацевтические композиции, содержащие эти соединения; и способы лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с нарушением регуляции FXR, такого как патологический фиброз, отторжение трансплантата, рак, остеопороз и воспалительные нарушения, с применением соединений и фармацевтических композиций.

A1

202192244

202192244

A1

ЗАМЕЩЕННЫЕ АМИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ПРИМЕНИМЫЕ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ ФАРНЕЗОИДНОГО X-РЕЦЕПТОРА

Перекрестная ссылка на родственную заявку

В этой заявке испрашивается приоритет предварительной заявки США № 62/806047, поданной 15 февраля 2019 года, полное раскрытие которой включено в настоящий документ путем ссылки.

Описание изобретения

Настоящее изобретение в целом относится к амидным соединениям, применимым в качестве модуляторов фарнезоидного X-рецептора (FXR), фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и к их применению в терапии, особенно в лечении или профилактике заболеваний, нарушений и состояний, для которых показан модулятор FXR.

Предпосылки создания изобретения

FXR или NR1H4 (подсемейство ядерных рецепторов 1, группа H, член 4) представляет собой ядерный рецептор, который может активировать экспрессию конкретных генов-мишеней лиганд-зависимым образом. FXR экспрессируется в печени, во всех отделах желудочно-кишечного тракта, толстой кишке, яичниках, надпочечниках, почках, а также в желчном пузыре и желчном дереве у людей. FXR образует гетеродимер с ретиноидным X-рецептором (RXR) и связывается со специфическими элементами ответа в целевых генах-мишенях для регулирования 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 нескольких генов, которые кодируют ферменты и переносчики, участвующие в синтезе, притоке и оттоке желчных кислот из печени и кишечника, что приводит к общему снижению общего количества эндогенных желчных кислот в петле отрицательной обратной связи. FXR участвует в паракринной и эндокринной передаче сигналов, повышая экспрессию цитокина Fibroblast Growth Factor 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). Следовательно, FXR считается главным 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 приводить к фиброзу, циррозу, холангиокарциноме, гепатоцеллюлярной карциноме, печеночной недостаточности и смерти. Хотя повышенные концентрации желчных кислот в печени оказывают вредное воздействие, желчные кислоты также влияют на микрофлору и целостность тонкого кишечника. Нарушение оттока желчи у людей или грызунов вызывает распространение 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). У мышей, лишенных FXR, повышен уровень бактерий в подвздошной кишке и нарушен эпителиальный барьер, в то время как активация кишечного FXR играет важную роль в предотвращении избыточного бактериального роста и поддержании целостности кишечного эпителия (Inagaki et al., *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103: 3920–3925). Со временем у мышей с нулевым FXR спонтанно развивается гепатоцеллюлярная карцинома, и это может быть устранено путем избирательной повторной активации FXR в кишечнике (Degirolamo et al., *Hepatology* 61: 161–170). Фармакологическая активация FXR с помощью низкомолекулярного агониста или трансгенная экспрессия FXR в кишечнике может нормализовать концентрацию желчных кислот, уменьшать клеточную пролиферацию в желчных протоках печени и уменьшать инфильтрацию воспалительных клеток, область некроза и фиброз печени в моделях холестаза на грызунах (Liu et al., *J. Clin. Invest.* 2003; 112:1678–1687; Modica et al., *Gastroenterology*. 2012; 142: 355–365). Некоторые из этих положительных 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 в метаболизме и транспорте холестерина и липидов, гомеостазе глюкозы, воспалении, хемотаксисе и апоптозе среди других путей (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 исследовали на доклинических моделях фиброза, рака, воспалительных заболеваний и метаболических нарушений, включая дислипидемию, ожирение, диабет 2 типа, неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD) и метаболический синдром (Crawley, Expert Opin. Ther. Patents 2010; 20:1047-1057).

Агонисты FXR также изучают в клинических испытаниях на людях для лечения NAFLD, более запущенной формы жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита (NASH) и связанных с ними осложнений. NAFLD является одной из наиболее частых причин хронического заболевания 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 исследовании у T2DM пациентов с NAFLD агонист FXR OCA статистически значимо улучшил чувствительность к инсулину и снизил массу тела, продемонстрировав благоприятные эффекты на некоторые из этих факторов риска (Mudaliar et al., Gastroenterology 2013; 145: 574-582). NASH является наиболее тяжелой и прогрессирующей формой NAFLD и включает гистологические данные о стеатозе печени, воспалении и баллонизирующей дегенерации с различной степенью перипеллюлярного фиброза (Sanyal et al., Hepatology 2015; 61:1392-1405). В 72-недельном клиническом исследовании с участием пациентов с NASH OCA статистически значимо улучшала стеатоз печени, лобулярное воспаление, баллонирование гепатоцитов и фиброз, под данным оценки путем гистологических анализов образцов ткани печени, взятых методом биопсии (Neuschwander-Tetri et al., Lancet 2015; 385: 956-965). Эти данные также предполагают, что агонисты FXR могут оказывать положительное влияние на клинические результаты, учитывая, что NASH является второй ведущей причиной гепатоцеллюлярной карциномы (HCC) и трансплантации печени в США (Wong et al., Hepatology 2014; 59: 2188-2195).

Заявители обнаружили соединения, полезные для лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с активностью фарнезоидного X-рецептора (FXR), у пациента, нуждающегося в этом. Эти соединения предназначены для применения в качестве фармацевтических препаратов с желаемой стабильностью, биодоступностью, терапевтическим индексом и значениями токсичности, которые являются важными для их лекарственной способности.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I), а также их подроды и виды, включая их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли и сольваты, которые можно использовать в качестве модуляторов FXR.

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.

Соединения формулы (I) и композиции, содержащие соединения формулы (I), можно применять в терапии, отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами.

Настоящее изобретение также обеспечивает способы и промежуточные соединения для получения соединений формулы (I) и/или их солей.

Соединения по изобретению можно применять в лечении 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 может быть связано с патологическим фиброзом. Соединения по изобретению можно применять по отдельности, в комбинации с одним или несколькими соединениями по настоящему изобретению, или в комбинации с одним или несколькими, например, одним или двумя другими терапевтическими агентами.

Соединения по настоящему изобретению можно применять либо в виде одного агента, либо в комбинации с другими агентами в 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 настоящему изобретению можно применять либо в качестве одного агента, либо в комбинации с другими агентами при лечении идиопатического фиброза легких (IPF).

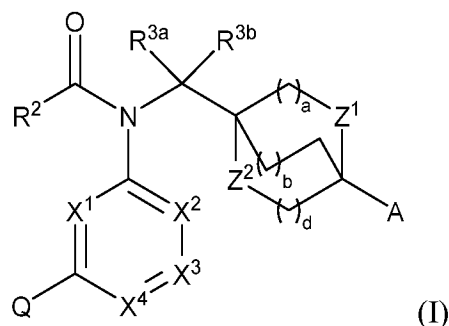
Соединения по изобретению можно применять для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания, нарушения или состояния у пациента, нуждающегося в таком лечении.

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

Подробное описание изобретения

В настоящей заявке обеспечены соединения, включая все стереоизомеры, сольваты, пролекарства и их фармацевтически приемлемые соли и сольватные формы, в соответствии с формулой (I). В настоящей заявке также обеспечены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I) или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль, или сольват, и необязательно по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент. Кроме того, в настоящей заявке обеспечены способы лечения пациента, страдающего FXR-модулированным заболеванием или нарушением, таким как, например, билиарный фиброз, фиброз печени, почечный фиброз, неалкогольная жировая болезнь 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.

Первый аспект настоящего изобретения обеспечивает по меньшей мере одно соединение формулы (I):



или его стереоизомер, таутомер, или соль, или сольват, где:

X^1 представляет собой CR^{5a} или N;

X^2 представляет собой CR^{5b} или N;

X^3 представляет собой CR^{5c} или N;

X^4 представляет собой CR^{5d} или N; при условии, что 0, 1 или 2 из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой N;

Z^1 и Z^2 независимо представляют собой CH_2 или O ; при условии, что по меньшей мере один из Z^1 и Z^2 представляет собой CH_2 ;

a равно 0 или 1;

b равно 0, 1 или 2;

d равно 0, 1 или 2; при условии, что каждый из Z^1 и Z^2 представляет собой CH_2 , когда каждый из a, b и d равен 0;

Q представляет собой C_{2-6} -алкенил или C_{2-6} -алкинил, при этом каждый замещен 0-2 R^1 ;

каждый R^1 независимо представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^x\text{R}^x$, C_{1-4} -гидроксиалкил или циклическую группу, выбранную из 3-8-членного карбоциклила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила, где указанная циклическая группа замещена 0-3 R^{1a} ;

каждый R^{1a} независимо представляет собой галогено, оксо, циано, гидроксил, $-\text{NH}_2$, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкокси, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{-алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-алкил})_2$ или $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{-алкил})$, где каждый из указанного алкила и алкокси замещен 0-6 R^{1b} ;

каждый R^{1b} независимо представляет собой галогено, гидроксил, $-\text{NR}^w\text{R}^w$, оксо, циано, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -галогеналкокси, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^w\text{R}^w$ или $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{R}^y$;

или когда X^1 представляет собой CR^{5a} , Q и R^{5a} могут быть объединены вместе с образованием мостика $-\text{CR}^{1a}=\text{CR}^1\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

R^2 представляет собой:

(i) C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{1-6} -алкокси или $-\text{NR}^v\text{R}^v$, где каждый из указанного алкила, алкенила, алкинила и алкокси замещен 0-6 R^{2a} ;

(ii) C_{3-8} -карбоциклил, C_{6-8} -спиробициклил, 6-7-членный гетероциклил, фенил или 5-6-членный гетероарил, где каждый из указанного карбоциклила, спиробициклила, гетероциклила, фенила и гетероарила замещен 0-3 R^{2b} ; или

(iii) $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}\text{-циклоалкил})$, $-\text{CH}_2(4\text{-}6\text{-членный гетероциклил})$, $-\text{NR}^x(\text{CH}_2)_{0-2}(\text{C}_{3-6}\text{-циклоалкил})$, $-\text{NR}^x(\text{CH}_2)_{0-2}(\text{C}_{5-8}\text{-бициклоалкил})$, $-\text{NR}^x(\text{CH}_2)_{0-2}(\text{C}_{5-8}\text{-спиробициклил})$, $-\text{NR}^x(\text{CH}_2)_{0-2}(4\text{-}6\text{-членный гетероциклил})$, $-\text{NR}^x(\text{CH}_2)_{0-2}(5\text{-}6\text{-членный гетероарил})$, $-\text{NR}^x(\text{CH}_2)_{0-2}(\text{фенил})$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}(\text{C}_{3-6}\text{-циклоалкил})$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}(\text{C}_{5-8}\text{-бициклоалкил})$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}(\text{C}_{5-8}\text{-спиробициклил})$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}(4\text{-}6\text{-членный гетероциклил})$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}(5\text{-}6\text{-членный гетероарил})$ или $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}(\text{фенил})$, где каждый из указанного циклоалкила, гетероциклила, бициклоалкила, спиробициклила, арила и гетероарила замещен 0-3 R^{2b} ;

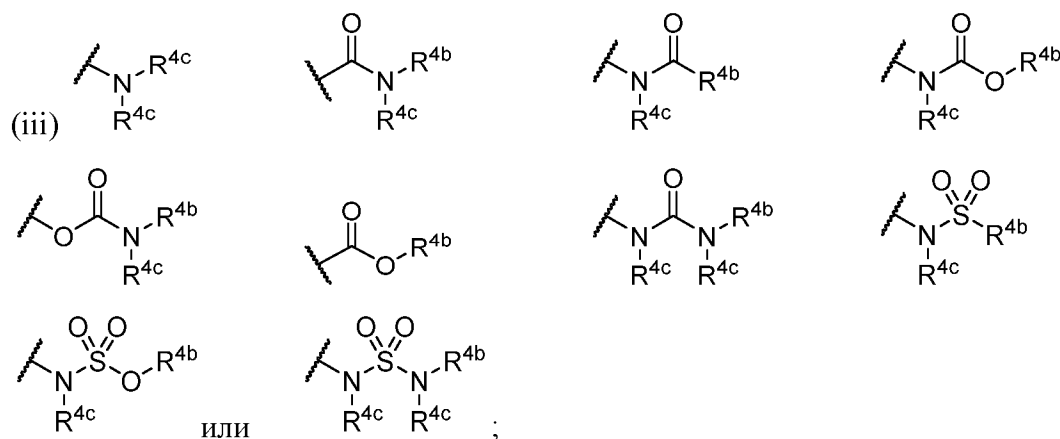
каждый R^{2a} независимо представляет собой галогено, циано, гидроксил, оксо, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₃-галогеналкокси, -NR^xR^x, C₁₋₃-галогеналкил, -C(O)(C₁₋₆-алкил), -C(O)(C₃₋₆-циклоалкил), -NR^xC(O)R^y, -C(O)(C₁₋₆-алкил), -C(O)OR^x, -C(O)NR^wR^w, -S(O)₂R^y, -S(O)₂(C₁₋₃-фторалкил), -NR^xS(O)₂(C₁₋₃-алкил), -NR^xS(O)₂(C₃₋₆-циклоалкил), -S(O)₂NR^zR^z или -P(O)R^yR^y;

каждый R^{2b} независимо представляет собой галогено, циано, гидроксил, оксо, C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкокси, -NR^xR^x, -NR^xC(O)O(C₁₋₄-алкил), -C(O)(C₁₋₃-алкил) или -S(O)₂(C₁₋₃-алкил), где каждый из указанного алкила и алкокси замещен 0-6 R^{2a};

R^{3a} и R^{3b} независимо представляют собой водород, C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -галогеноалкил или C_{3-6} -циклоалкил, или R^{3a} и R^{3b} , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} -циклоалкил;

А представляет собой:

- (i) циано;
- (ii) фенил или 5- или 10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где каждый из указанного фенила и гетероарила замещен 0-3 R^{4a}; или



каждый R^{4a} независимо представляет собой галогено-, циано-, гидроксил-, -NH₂, C₁₋₆-алкил-, C₂₋₆-алкенил-, C₂₋₆-алкинил-, C₁₋₆-алкокси-, -(CH₂)₀₋₃NH(C₁₋₆-алкил)-, -(CH₂)₀₋₂N(C₁₋₆-алкил)₂-, -(CH₂)₀₋₃(C₃₋₆-циклоалкил) или -(CH₂)₀₋₃(4-6-членный гетероцикл), где каждый из указанного алкила, алкокси-, алкенила и алкинила замещен 0-6 R^{4d}, и каждый из указанного циклоалкила и гетероцикла замещен 0-3 R^{4e};

R^{4b} представляет собой C_{1-6} -алкил, $-(CH_2)_{0-3}(C_{3-6}$ -циклоалкил) или $-(CH_2)_{0-3}(4-6$ -членный гетероциклил), где каждый из указанного алкила замещен 0-6 R^{4d} , и каждый из указанного циклоалкила и гетероциклила замещен 0-3 R^{4e} ;

каждый R^{4c} независимо представляет собой водород, C_{1-6} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, 4-6-членный гетероциклил, фенил или 5-6-членный гетероарил;

каждый R^{4d} независимо представляет собой галогено, гидроксил, $-NR^xR^x$, оксо, циано, C_{1-3} -алкокси или C_{1-3} -галогеналкокси;

каждый R^{4e} независимо представляет собой галогено, оксо, циано, гидроксил, $-NH_2$, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкокси, $-NH(C_{1-6}$ -алкил) или $-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$, где каждый из указанного алкила и алкокси замещен 0-6 R^{4d} ;

каждый из R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} и R^{5d} независимо представляет собой водород, галогено, гидроксил, циано, C_{1-6} -алкил, замещенный 0-6 R^{5e} , C_{1-6} -алкокси, замещенный 0-6 R^{5e} , $-C(O)OR^x$, $-C(O)NR^wR^w$, $-S(O)_2R^y$, $-S(O)_2NR^zR^z$, или фенил, замещенный 0-3 R^{5f} ;

каждый R^{5e} независимо представляет собой галогено, гидроксил, $-NR^xR^x$, оксо, циано, C_{1-3} -алкокси или C_{1-3} -галогеналкокси;

каждый R^{5f} независимо представляет собой галогено, оксо, циано, гидроксил, $-NR^xR^x$, C_{1-6} -алкил, замещенный 0-6 R^{5e} , C_{1-6} -алкокси, замещенный 0-6 R^{5e} , или $(C_{1-6}$ -алкил)амино, замещенный 0-6 R^{5e} ;

каждый R^v независимо представляет собой водород, C_{1-6} -алкил или, альтернативно, два R^v , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный бициклический или спироциклический кольцевой фрагмент, содержащий 0-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где каждое кольцо замещено 0-6 R^{2a} ;

каждый R^w независимо представляет собой водород, C_{1-6} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил; или, альтернативно, два R^w , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный кольцевой фрагмент, содержащий 0-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

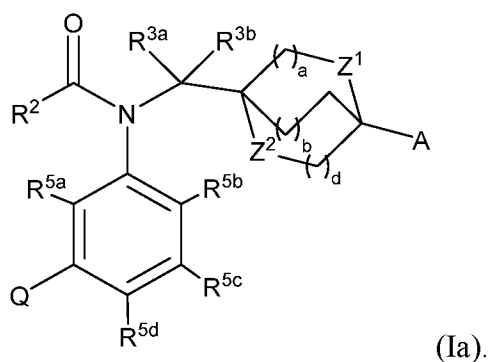
каждый R^x независимо представляет собой водород, C_{1-6} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил;

R^y представляет собой C_{1-6} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил; и

каждый R^z независимо представляет собой водород, C_{1-6} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил; или, альтернативно, два R^z , взятые вместе с атомом азота, к которому они

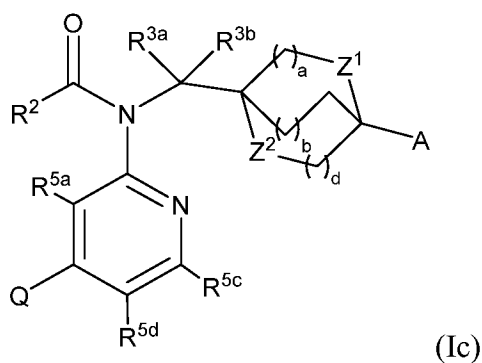
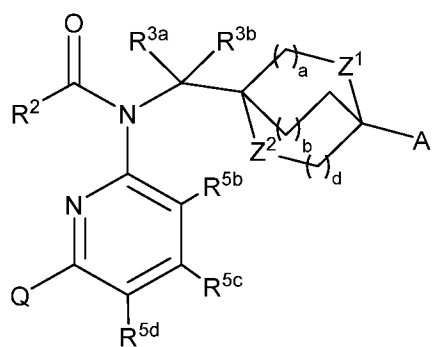
присоединены, образуют 4-7-членный кольцевой фрагмент, содержащий 0-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

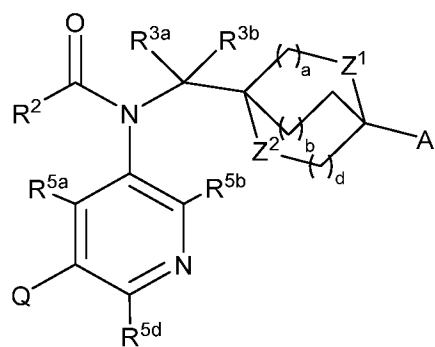
В одном варианте осуществления обеспечено соединение формулы (I) или его стереоизомер, таутомер, или соль, или сольват, где X^1 представляет собой CR^{5a} ; X^2 представляет собой CR^{5b} ; X^3 представляет собой CR^{5c} ; X^4 представляет собой CR^{5d} . Соединения этого варианта осуществления имеют структуру формулы (Ia):



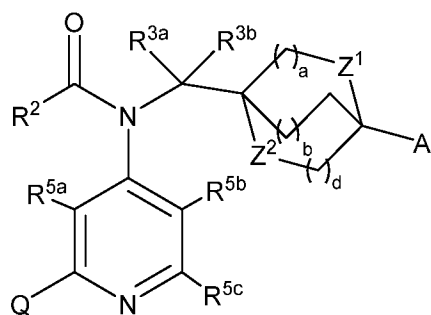
В этот вариант осуществления включены соединения, в которых каждый из R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} и R^{5d} представляет собой водород.

В одном варианте осуществления обеспечено соединение формулы (I) или стереоизомер, таутомер, или соль, или сольват, где X^1 представляет собой CR^{5a} или N; X^2 представляет собой CR^{5b} или N; X^3 представляет собой CR^{5c} или N; X^4 представляет собой CR^{5d} или N; и один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой N. Соединения по этому варианту осуществления имеют одну из следующих структур: структуру формулы (Ib), структуру формулы (Ic), структуру формулы (Id) и структуру формулы (Ie):





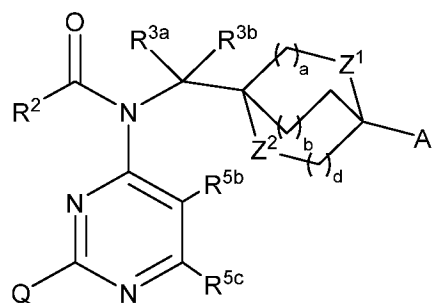
(Id)



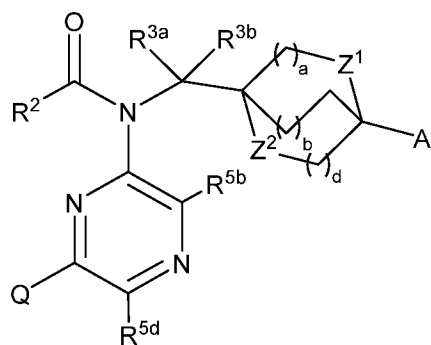
(Ie).

В этот вариант осуществления включены соединения, в которых каждый из R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} и R^{5d} представляет собой водород.

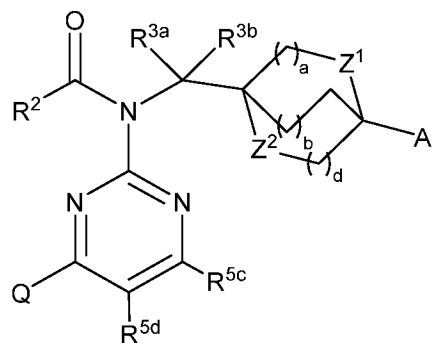
В одном варианте осуществления обеспечено соединение формулы (I) или его стереоизомер, таутомер, или соль, или сольват, где X^1 представляет собой CR^{5a} или N; X^2 представляет собой CR^{5b} или N; X^3 представляет собой CR^{5c} или N; X^4 представляет собой CR^{5d} или N; и два из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой N. Соединения по этому варианту осуществления имеют одну из следующих структур: структуру формулы (If), структуру формулы (Ig), структуру формулы (Ih), структуру формулы (Ii), структуру формулы (Ij) и структуру формулы (Ik):



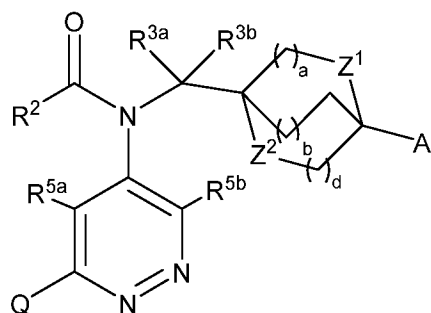
(If)



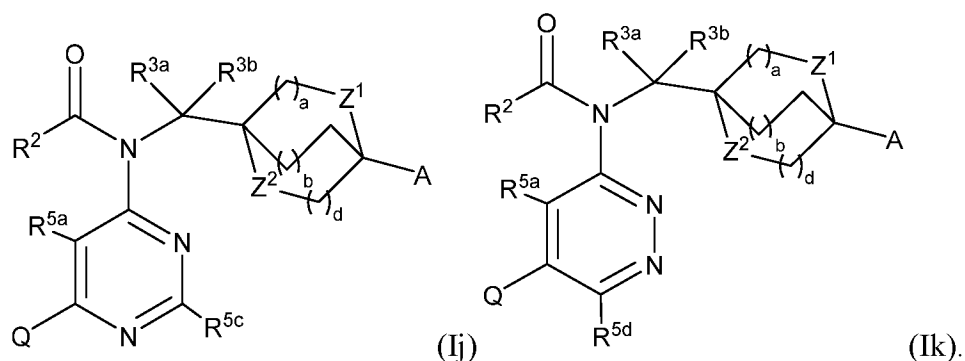
(Ig)



(Ih)

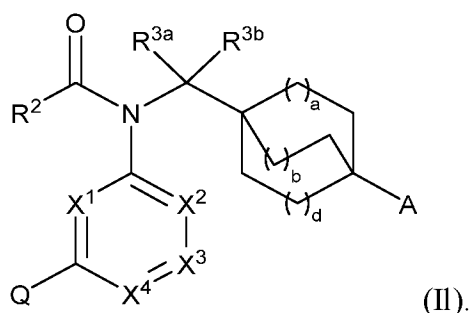


(Ii)



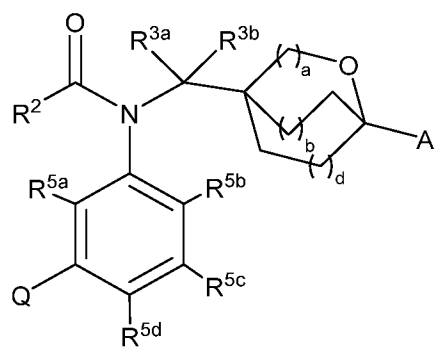
В этот вариант осуществления включены соединения, в которых каждый из R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} и R^{5d} представляет собой водород.

В одном варианте осуществления обеспечено соединение формулы (I) или его стереоизомер, таутомер, или соль, или сольват, где каждый из Z^1 и Z^2 представляет собой CH_2 . Соединения по этому варианту осуществления имеют структуру формулы (II):

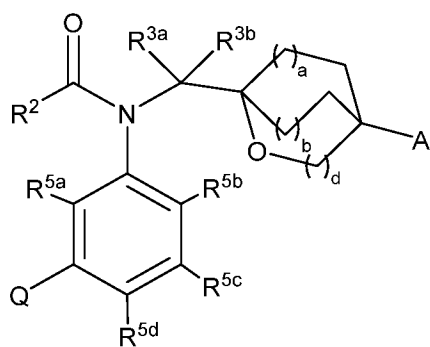


В этот вариант осуществления включены соединения, в которых каждый из a , b и d равен 1. В этот вариант осуществления также включены соединения, в которых каждый из a , b и d равен нулю. Кроме того, в этот вариант осуществления включены соединения, в которых каждый из a , b и d равен 2.

В одном варианте осуществления обеспечено соединение формулы (I) или его стереоизомер, таутомер, или соль, или сольват, где один из Z^1 и Z^2 представляет собой CH_2 , а другой из Z^1 и Z^2 представляет собой O . Соединения по этому варианту осуществления имеют либо структуру формулы (Im), либо структуру формулы (In):



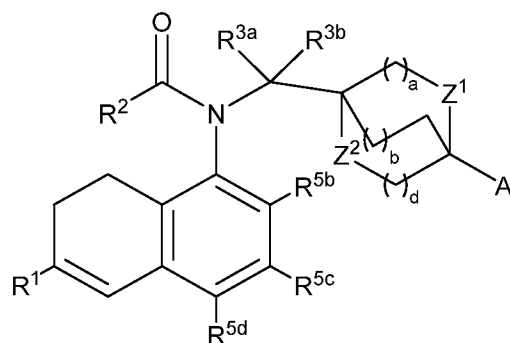
(Im)



(In).

В этот вариант осуществления включены соединения, в которых каждый из a , b и d равен 1. В этот вариант осуществления также включены соединения, в которых каждый из a , b и d равен нулю. Кроме того, в этот вариант осуществления включены соединения, в которых каждый из a , b и d равен 2.

В одном варианте осуществления обеспечено соединение формулы (I) или его стереоизомер, таутомер, или соль, или сольват, где X^1 представляет собой CR^{5a} , а Q и R^{5a} соединены вместе с образованием $-CR^{1a}=CR^1CH_2CH_2-$. Соединения по этому варианту осуществления имеют структуру формулы (II):



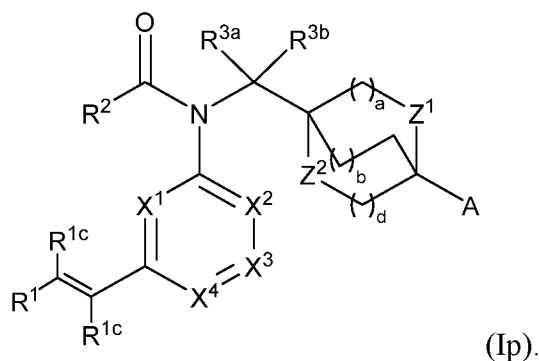
(II).

В этот вариант осуществления включены соединения, в которых каждый из Z^1 и Z^2 представляет собой CH_2 . В этот вариант осуществления также включены соединения, в которых каждый a , b и d равен 1. В этот вариант осуществления дополнительно включены соединения, в которых R^1 представляет собой $-C(O)OR^x$, $-C(O)NR^xR^x$ или C_{1-4} -гидроксиалкил; и каждый R^x независимо представляет собой водород или $-CH_3$.

В одном варианте осуществления обеспечено соединение формулы (I) или его стереоизомер, таутомер, или соль, или сольват, где Q представляет собой C_{2-6} -алкенил, замещенный 0-2 R^1 . В этот вариант осуществления включены соединения, в которых Q представляет собой $-CR^{1c}=CR^{1c}R^1$, и каждый R^{1c} независимо представляет собой H или $-CH_3$. В этот вариант осуществления также включены соединения, в которых Q

представляет собой $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHC}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ или $-\text{CH}=\text{CH}(\text{метилоксадиазолил})$.

В одном варианте осуществления обеспечено соединение формулы (I) или его стереоизомер, таутомер, или соль, или сольват, где Q представляет собой $-\text{CR}^{1c}=\text{CR}^{1c}\text{R}^1$, и соединение имеет структуру формулы (Ip):

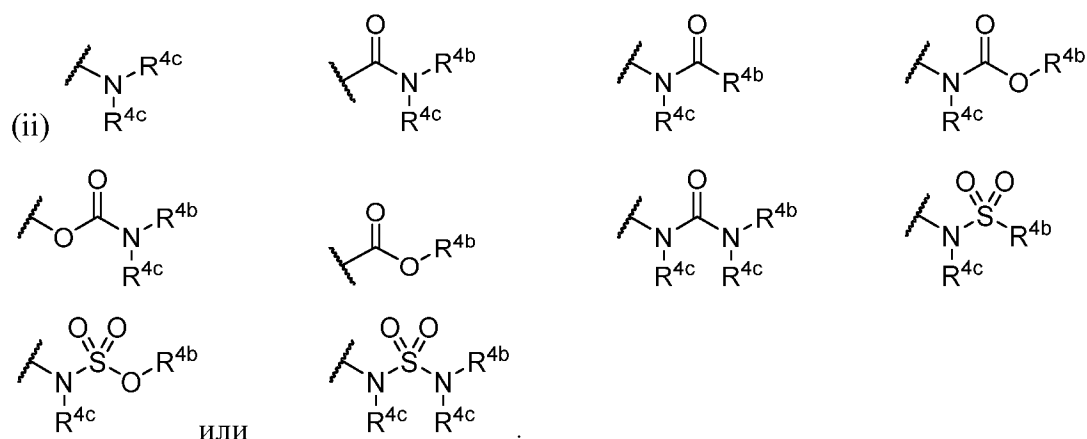


В этот вариант осуществления включены соединения, в которых R^1 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^x\text{R}^x$, C_{1-4} -гидроксиалкил или циклическую группу, выбранную из 5-6-членного гетероарила, где указанная циклическая группа замещена 0-3 R^{1a} . В этот вариант осуществления также включены соединения, в которых каждый R^x независимо представляет собой H, C_{1-4} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил.

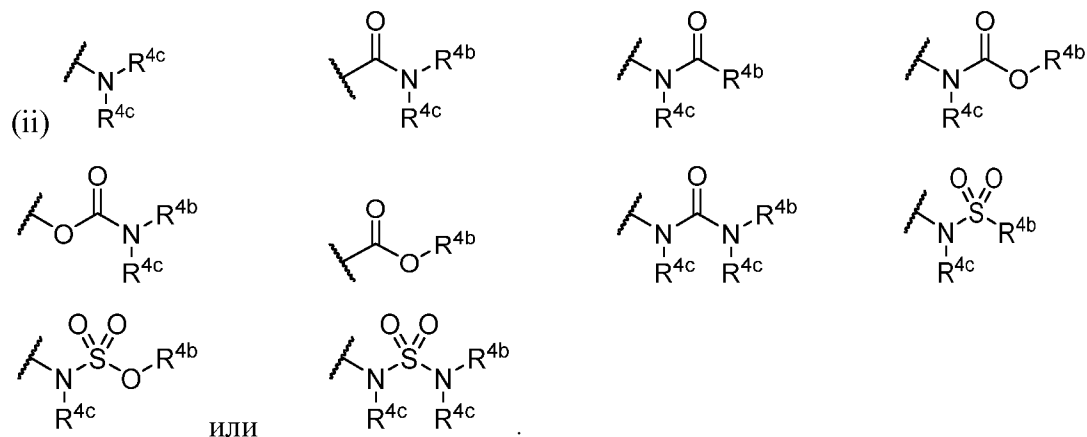
В одном варианте осуществления обеспечено соединение формулы (I) или его стереоизомер, таутомер, или соль или сольват, где Q представляет собой C_{2-6} -алкинил, замещенный 0-2 R^1 . В этот вариант осуществления включены соединения, в которых Q представляет собой $-\text{C}\equiv\text{CR}^1$. В этот вариант осуществления также включены соединения, в которых Q представляет собой $-\text{C}\equiv\text{CC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$.

В одном варианте осуществления обеспечено соединение формулы (I) или его стереоизомер, таутомер, или соль, или сольват, где A представляет собой циано. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой CH. В этот вариант осуществления также включены соединения, в которых каждый из Z^1 и Z^2 представляет собой CH_2 .

В одном варианте осуществления обеспечено соединение формулы (I) или его стереоизомер, таутомер, или соль, или сольват, где A представляет собой: (i) фенил или 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где каждый из указанного фенила и гетероарила замещен 0-3 R^{4a} ; или



В этот вариант осуществления включены соединения, в которых А представляет собой: (i) фенил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где каждый из указанного фенила и гетероарила замещен 0-3 R^{4a} , или

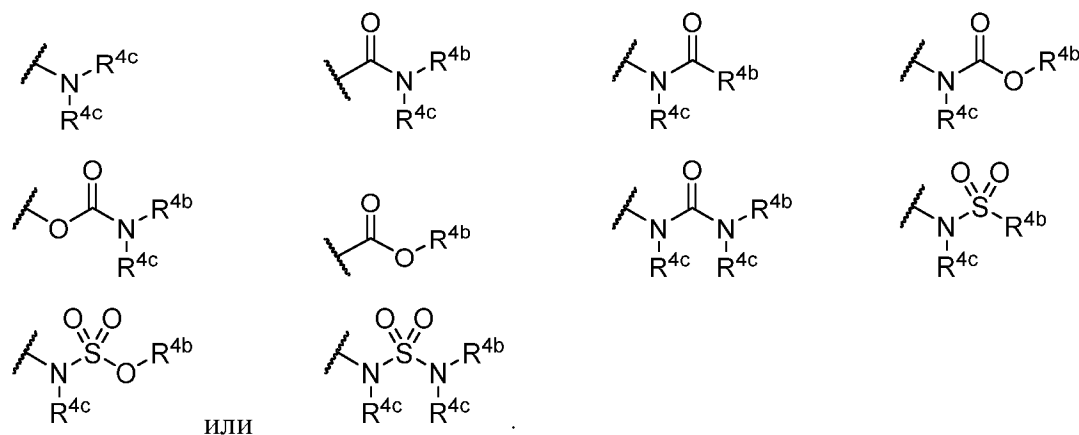


В этот вариант осуществления также включены соединения, в которых каждый R^{4a} независимо представляет собой F, Cl, циано, гидроксил, $-NH_2$, C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -алкокси, $-(CH_2)_{0-3}NH(C_{1-6}$ -алкил), $-(CH_2)_{0-3}N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$, $-(CH_2)_{0-3}(C_{3-6}$ -циклоалкил) или $-(CH_2)_{0-3}$ -(4-6-членный гетероцикл), где каждый из указанного алкила и алкокси замещен 0-4 R^{4d} , и каждый из указанного циклоалкила и гетероцикла замещен 0-3 R^{4e} ; R^{4b} представляет собой C_{1-4} -алкил, $-(CH_2)_{0-3}(C_{3-6}$ -циклоалкил) или $-(CH_2)_{0-3}$ -(4-6-членный гетероцикл), где каждый из указанного алкила замещен 0-4 R^{4d} , и каждый из указанного циклоалкила и гетероцикла замещен 0-3 R^{4e} ; каждый R^{4c} независимо представляет собой водород, C_{1-3} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил; каждый R^{4d} независимо представляет собой F, Cl, гидроксил, $-NR^xR^x$, оксо, циано, C_{1-3} -алкокси или C_{1-3} -фторалкокси; и каждый R^{4e} независимо представляет собой F, Cl, оксо, циано,

гидроксил, $-\text{NH}_2$, C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -алкокси или $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{-алкил})$, или $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-алкил})_2$, где каждый из указанного алкила и алкокси замещен 0-4 R^{4d} .

В одном варианте осуществления обеспечено соединение формулы (I) или его стереоизомер, таутомер, или соль, или сольват, где А представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, замещенный 0-3 R^{4a} . В этот вариант осуществления включены соединения, в которых А представляет собой фенил, фуранил, тиофенил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, оксатриазолил, пиридилил, пиразинил, пиримидинил или пиридазинил, каждый из которых замещен 0-3 R^{4a} . В вариант осуществления также включены соединения, в которых А представляет собой оксадиазолил, оксазолил, фенил, пиразолил, пиридилил, пиримидинил или тиазолил, каждый из которых замещен 0-2 R^{4a} , и каждый R^{4a} независимо представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ или циклическую группу, выбранную из циклопропила, азетидинила, пирролидинила, тетрагидропиранила и морфолинила. В этот вариант осуществления также включены соединения, в которых А представляет собой оксадиазолил, фенил, индазолил или бензотиазолил, каждый из которых замещен 0-1 R^{4a} , и каждый R^{4a} независимо представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ или циклическую группу, выбранную из циклопропила, азетидинила, пирролидинила, тетрагидропиранила и морфолинила.

В одном варианте осуществления обеспечено соединение формулы (I) или его стереоизомер, таутомер, или соль, или сольват, где А представляет собой:



В этот вариант осуществления включены соединения, в которых R^{4b} представляет собой C_{1-4} -алкил, $-(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{C}_{3-6}\text{-циклоалкил})$ или $-(\text{CH}_2)_{0-3}(4\text{-}6\text{-членный})$

гетероцикл), где каждый из указанного алкила замещен от 0-4 R^{4d} , и каждый из указанного циклоалкила и гетероцикла замещен 0-3 R^{4c} ; каждый R^{4c} независимо представляет собой водород, C_{1-3} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил; каждый R^{4d} независимо представляет собой F, Cl, гидроксил, $-NR^xR^x$, оксо, циано, C_{1-3} -алкокси или C_{1-3} -фторалкокси; и каждый R^{4e} независимо представляет собой F, Cl, оксо, циано, гидроксил, $-NH_2$, C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -алкокси или $-NH(C_{1-6}$ -алкил), или $-N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$, где каждый из указанного алкила и алкокси замещен 0-4 R^{4d} .

В одном варианте осуществления обеспечено соединение формулы (I) или его стереоизомер, таутомер, или соль, или сольват, где R^2 представляет собой: (i) C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{1-6} -алкокси или $-NR^vR^v$, где каждый из указанного алкила, алкенила, алкинила и алкокси замещен 0-6 R^{2a} ; или (ii) C_{3-8} -карбоцикл, C_{6-8} -спиробицикл, 4-7-членный гетероцикл, фенил или 5-6-членный гетероарил, где каждый из указанного карбоцикла, спиробицикла, гетероцикла, фенила и гетероарила замещен 0-3 R^{2b} . В этот вариант осуществления включены соединения, в которых R^2 представляет собой: (i) C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -алкокси или $-NR^vR^v$, где каждый из указанного алкила и алкокси замещен 0-4 R^{2a} ; или (ii) C_{3-8} -карбоцикл, C_{6-8} -спиробицикл, фенил или 4-7-членный гетероцикл, где каждый из указанного карбоцикла, спиробицикла и гетероцикла замещен 0-3 R^{2b} . В этот вариант осуществления также включены соединения, в которых R_2 представляет собой циклическую группу, выбранную из циклобутила, циклогексила, циклогептила, бицикло[1.1.1]пентила, пиперидинила и тетрагидропиранила, при этом каждая циклическая группа замещена 0-1 заместителями, независимо выбранными из F и $-CH_3$.

В одном варианте осуществления обеспечено соединение формулы (I) или его стереоизомер, таутомер, или соль, или сольват, где R^2 представляет собой $-CH_2(C_{3-6}$ -циклоалкил), $-CH_2(4-6$ -членный гетероцикл), $-NR^x(CH_2)_{0-2}(C_{3-6}$ -циклоалкил), $-NR^x(CH_2)_{0-2}(C_{5-8}$ -бициклоалкил), $-NR^x(CH_2)_{0-2}(C_{5-8}$ -спиробицикл), $-NR^x(CH_2)_{0-2}(4-6$ -членный гетероцикл), $-NR^x(CH_2)_{0-2}(5-6$ -членный гетероарил), $-NR^x(CH_2)_{0-2}$ (фенил), $-O(CH_2)_{0-2}(C_{3-6}$ -циклоалкил), $-O(CH_2)_{0-2}(C_{5-8}$ -бициклоалкил), $-O(CH_2)_{0-2}(C_{5-8}$ -спиробицикл), $-O(CH_2)_{0-2}(4-6$ -членный гетероцикл), $-O(CH_2)_{0-2}(5-6$ -членный гетероарил) или $-O(CH_2)_{0-2}$ (фенил), где каждый из указанного циклоалкила, гетероцикла, бициклоалкила, спиробицикла, арила и гетероарила замещен 0-3 R^{2b} . В этот вариант осуществления включены соединения, в которых R^2 представляет собой $-CH_2(C_{3-5}$ -циклоалкил), $-CH_2(4-6$ -членный гетероцикл),

$-\text{NR}^x(\text{CH}_2)_{0-2}(\text{C}_{3-5}\text{-циклоалкил})$, $-\text{NR}^x(\text{CH}_2)_{0-2}(\text{4-6-членный гетероцикл})$, $-\text{NR}^x(\text{CH}_2)_{0-2}(\text{фенил})$, $-\text{O}(\text{фенил})$ или $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{3-6}\text{-циклоалкил})$, где каждый из указанного циклоалкила, гетероцикла, фенила и пиридинила замещен 0-3 R^{2b} . В этот вариант осуществления также включены соединения, в которых R^2 представляет собой $-\text{NR}^x(\text{C}_{3-8}\text{-циклоалкил})$, $-\text{NR}^x(\text{фенил})$ или $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{3-6}\text{-циклоалкил})$, где каждый из указанного фенила и циклоалкила независимо замещен 0-3 R^{2b} .

В одном варианте осуществления обеспечено соединение формулы (I) или его стереоизомер, таутомер, или соль, или сольват, где R^{3a} и R^{3b} независимо представляют собой водород, C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -фторалкил или C_{3-6} -циклоалкил; или R^{3a} и R^{3b} , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} -циклоалкил. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых R^{3a} и R^{3b} независимо представляют собой водород, C_{1-2} -алкил, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$ или C_{3-4} -циклоалкил; или R^{3a} и R^{3b} , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-4} -циклоалкил. В этот вариант осуществления также включены соединения, в которых R^{3a} и R^{3b} независимо представляют собой водород, $-\text{CH}_3$ или циклопропил; или R^{3a} и R^{3b} , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил. Кроме того, в этот вариант осуществления включены соединения, в которых один из R^{3a} и R^{3b} представляет собой водород или $-\text{CH}_3$, а другой из R^{3a} и R^{3b} представляет собой водород.

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

Q представляет собой $-\text{CR}^{1c}=\text{CR}^{1c}\text{R}^1$ или $-\text{C}\equiv\text{CR}^1$;

R^1 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^x\text{R}^x$, C_{1-4} -гидроксиалкил или циклическую группу, выбранную из 5-6-членного гетероарила, где указанная циклическая группа замещена 0-3 R^{1a} ;

каждый R^{1a} независимо представляет собой F, Cl, оксо, циано, гидроксил, $-\text{NH}_2$, C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -алкокси, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{-алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-алкил})_2$ или $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{-алкил})$, где каждый из указанного алкила и алкокси замещен 0-4 R^{1b} ;

каждый R^{1b} независимо представляет собой F, Cl, гидроксил, $-\text{NR}^w\text{R}^w$, циано, C_{1-3} -алкокси или C_{1-3} -фторалкокси;

каждый R^{1c} независимо представляет собой H или $-\text{CH}_3$;

или когда X^1 представляет собой CR^{5a} , X^2 представляет собой CR^{5b} , X^3 представляет собой CR^{5c} , X^4 представляет собой CR^{5d} , то Q и R^{5a} могут быть соединены вместе с образованием мостика $-CR^{1a}=CR^1CH_2CH_2-$;

R^2 представляет собой:

(i) C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -алкокси или $-NR^vR^v$, где каждый из указанного алкила и алкокси замещен 0-4 R^{2a} ;

(ii) C_{3-8} -карбоцикл, C_{6-8} -спиробицикл, фенил или 4-7-членный гетероцикл, где каждый из указанного карбоцикла, спиробицикла и гетероцикла замещен 0-3 R^{2b} ; или

(iii) $-CH_2(C_{3-5}$ -циклоалкил), $-CH_2(4-6$ -членный гетероцикл), $-NR^x(CH_2)_{0-2}(C_{3-5}$ -циклоалкил), $-NR^x(CH_2)_{0-2}(4-6$ -членный гетероцикл), $-NR^x(CH_2)_{0-2}$ (фенил), $-O$ (фенил) или $-S(O)_2(C_{3-6}$ -циклоалкил), где каждый из указанного циклоалкила, гетероцикла и фенила замещен 0-3 R^{2b} ;

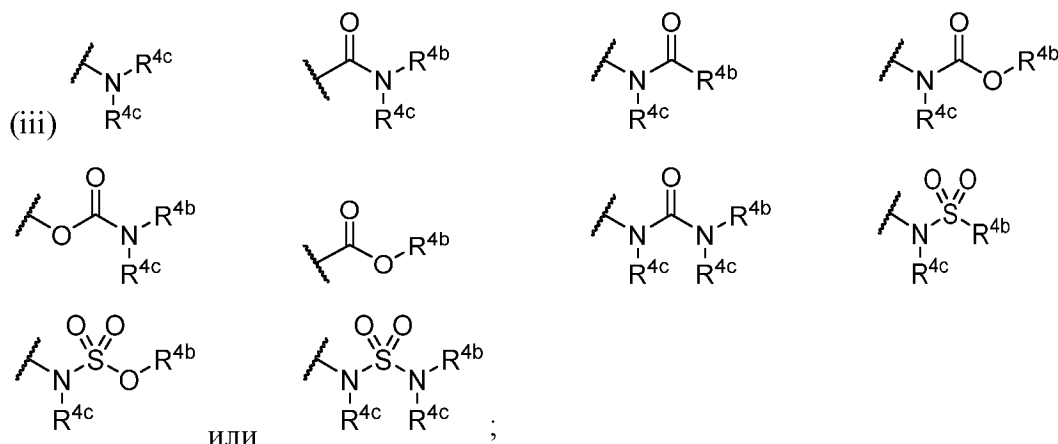
каждый R^{2a} независимо представляет собой F, Cl, гидроксил, $-NR^xR^x$, оксо, циано, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -галогеналкокси или $-C(O)OH$;

каждый R^{2b} независимо представляет собой F, Cl, циано, гидроксил, C_{1-4} -алкил, C_{1-3} -алкокси, $-NR^xR^x$, $-NR^xC(O)O(C_{1-3}$ -алкил), $-C(O)(C_{1-2}$ -алкил) или $-S(O)_2(C_{1-2}$ -алкил), где каждый из указанного алкила и алкокси замещен 0-4 R^{2a} ;

A представляет собой:

(i) циано;

(ii) фенил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где каждый из указанного фенила и гетероарила замещен 0-3 R^{4a} ; или



каждый R^{4a} независимо представляет собой F, Cl, циано, гидроксил, $-NH_2$, C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -алкокси, $-(CH_2)_{0-3}NH(C_{1-6}\text{-алкил})$, $-(CH_2)_{0-3}N(C_{1-6}\text{-алкил})_2$, $-(CH_2)_{0-3}(C_{3-6}\text{-циклоалкил})$ или $-(CH_2)_{0-3}(4\text{-}6\text{-членный гетероцикл})$, где каждый из указанного алкила и алкокси замещен 0-4 R^{4d} , и каждый из указанного циклоалкила и гетероцикла замещен 0-3 R^{4e} ;

R^{4b} представляет собой C_{1-4} -алкил, $-(CH_2)_{0-3}(C_{3-6}\text{-циклоалкил})$ или $-(CH_2)_{0-3}(4\text{-}6\text{-членный гетероцикл})$, где каждый из указанного алкила замещен 0-4 R^{4d} , и каждый из указанного циклоалкила и гетероцикла замещен 0-3 R^{4e} ;

каждый R^{4c} независимо представляет собой водород, C_{1-3} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил;

каждый R^{4d} независимо представляет собой F, Cl, гидроксил, $-NR^xR^x$, оксо, циано, C_{1-3} -алкокси или C_{1-3} -фторалкокси;

каждый R^{4e} независимо представляет собой F, Cl, оксо, циано, гидроксил, $-NH_2$, C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -алкокси или $-NH(C_{1-6}\text{-алкил})$, или $-N(C_{1-6}\text{-алкил})_2$, где каждый из указанного алкила и алкокси замещен 0-4 R^{4d} ;

каждый из R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} и R^{5d} независимо представляет собой водород, F, Cl, гидроксил, циано, C_{1-3} -алкил, замещенный 0-4 R^{5e} , C_{1-3} -алкокси, замещенный 0-4 R^{5e} , $-C(O)OR^x$, $-C(O)NR^wR^w$, $-S(O)_2R^y$, $-S(O)_2NR^zR^z$ или фенил, замещенный 0-3 R^{5f} ;

каждый R^w независимо представляет собой водород, C_{1-4} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил; или, альтернативно, два R^w , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный кольцевой фрагмент, содержащий 0-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

каждый R^x независимо представляет собой H, C_{1-4} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил;

R^y представляет собой C_{1-4} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил; и

каждый R^z независимо представляет собой водород, C_{1-4} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил; или, альтернативно, два R^z , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный кольцевой фрагмент, содержащий 0-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

В одном варианте осуществления обеспечено соединение формулы (I) или его стереоизомер, таутомер, или соль, или сольват, где: X^1 представляет собой CH ; X^2 представляет собой CH ; X^3 представляет собой CH ; X^4 представляет собой CH ; а равно 1; b равно 1; d равно 1; Q представляет собой $-CH=CHC(O)OH$, $-CH=CHC(O)OCH_3$, $-C(CH_3)=CHC(O)OCH_3$, $-CH=CHC(O)N(CH_3)_2$, $-CH=CH(\text{метилоксадиазолил})$ или

$-\text{C}\equiv\text{CC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$; R^2 представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ или циклическую группу, выбранную из циклобутила, циклогексила, циклогептила, бицикло[1.1.1]пентила, пиперидинила и тетрагидропиранила, при этом каждая циклическая группа замещена 0-1 заместителем, независимо выбранными из F и $-\text{CH}_3$; R^{3a} представляет собой водород или $-\text{CH}_3$; R^{3b} представляет собой водород; А представляет собой оксадиазолил, фенил, индазолил или бензотиазолил, каждый из которых замещен 0-1 R^{4a} , и каждый R^{4a} независимо представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ или циклическую группу, выбранную из циклопропила, азетидинила, пирролидинила, тетрагидропиранила и морфолинила.

В одном варианте осуществления обеспечено соединение формулы (I) или его стереоизомер, таутомер, или соль, или сольват, при этом указанное соединение представляет собой: метил (E)-3-(3-(N-((4-(4-(диметиламино)фенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат (1); (E)-3-(3-(N-((4-(4-диметиламино)фенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)-фенил)акриловая кислота (2); (E)-метил-3-(3-(N-((4-(4-морфолинофенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат (3); (E)-метил 3-(3-(N-((4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат (4); (E)-метил 3-(3-(N-((4-(4-(азетидин-1-ил)фенил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат (5); метил (E)-3-(3-(N-((4-(4-(диметиламино)фенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо)фенил)акрилат (6); метил (E)-3-(3-(N-((4-фенилбицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат (7); (E)-метил 3-(3-(N-((1-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо)фенил)акрилат (8); (E)-метил 3-(3-(1-метил-N-((1-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоксамидо)-фенил)акрилат (9); метил (E)-3-(3-(N-((1-(4-метоксифенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат (10); метил (E)-3-(3-(N-((4-(4-морфолинофенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)-бут-2-еноат (14); метил (E)-3-(3-(N-((4-(4-метоксифенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат (15); метил (E)-3-(3-(N-((4-(4-метоксифенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)бут-2-еноат (16); метил (E)-3-(3-(N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]-

октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)бут-2-еноат (19); метил (E)-3-(3-(N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил) циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат (20); метил (E)-3-(3-(N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклопропанкарбоксамидо)фенил)акрилат (21); метил (E)-3-(3-(N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-изобутираמידо)фенил)акрилат (22); метил (E)-3-(3-(N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо)фенил)-акрилат (23); метил (E)-3-(3-(N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогептанкарбоксамидо)фенил)акрилат (24); метил (E)-3-(3-(3-фтор-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)фенил)акрилат (25); метил (E)-3-(3-(3,3-дифтор-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклобутан-1-карбоксамидо)фенил)акрилат (26); (E)-N-(3-(3-(диметиламино)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-фенил)-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-циклогексанкарбоксамид (27); метил (E)-3-(3-(N-((4-(4-циклопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклопропанкарбоксамидо)фенил)акрилат (28); метил (E)-3-(3-(N-((4-(4-циклопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат (29); метил (E)-3-(3-(N-((4-(бензо[d]тиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклопропанкарбоксамидо)фенил)акрилат (33); метил (E)-3-(3-(N-((4-(бензо[d]тиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат (34) ; (E)-N-((4-(4-метоксифенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)винил)фенил)циклогексанкарбоксамид (35); метил (E)-3-(3-(N-((4-(4-циклопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклопропанкарбоксамидо)фенил)бут-2-еноат (36); метил (E)-3-(3-(N-((4-(4-циклопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)-фенил)бут-2-еноат (37); метил (E)-3-(3-(N-((4-(4-изопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат (38); метил (E)-3-(3-(N-((4-(4-изопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклопропанкарбоксамидо)фенил)-акрилат (39); метил (E)-3-(3-(N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат (41); метил (E)-3-(3-(N-((4-(3-морфолино-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат (42); метил (E)-3-(3-(N-((4-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат (43); метил (E)-3-(3-(N-((4-(5-метил-1,2,4-

оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)-акрилат (44); метил (E)-3-(3-(N-(1-(4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]-октан-1-ил)этил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат (46-47); N-((4-(5-(*трет*-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (48); или N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (49).

В одном варианте осуществления обеспечено соединение формулы (I) или его стереоизомер, таутомер, или соль, или сольват, где указанное соединение представляет собой: метил 5-(N-((4-(4-морфолинофенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-циклогексанкарбоксамидо)-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилат (11); метил 5-(N-((4-(4-(диметиламино)фенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилат (12); метил 5-(N-((4-(4-(диэтиламино)фенил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилат (13); 5-(N-((4-(4-метоксифенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-циклогексанкарбоксамидо)-3,4-дигидронафталин-2-карбоновая кислота (17); метил 5-(N-((4-(4-метоксифенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилат (18); метил 5-(N-((4-(4-циклопропилфенил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилат (30); метил 5-(N-((4-(4-циклопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)циклопропанкарбоксамидо)-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилат (31); метил 5-(N-((4-(4-циклопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)изобутирамидо)-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилат (32); метил 5-(N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилат (40); или метил 5-(N-((1-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]-октан-4-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилат (45).

Настоящее изобретение может быть воплощено в других конкретных формах без отступления от его сущности или важных атрибутов. Это изобретение охватывает все комбинации аспектов и/или вариантов осуществления изобретения, отмеченных здесь. Понятно, что любой и все варианты осуществления настоящего изобретения могут быть взяты вместе с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления. Также, следует понимать, что каждый отдельный элемент вариантов осуществления

предназначен для объединения с любыми или всеми другими элементами из любого варианта осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Признаки и преимущества изобретения могут быть более легко понятны специалистам в данной области техники после прочтения следующего подробного описания. Следует учесть, что некоторые признаки изобретения, которые по причинам ясности изложения описаны выше и ниже в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть объединены с образованием одного варианта осуществления. И наоборот, различные признаки изобретения, которые из соображений краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть объединены с образованием их подкомбинаций. Подразумевается, что варианты осуществления, определенные в настоящем документе как типичные или предпочтительные, предназначены для иллюстрации, а не ограничения.

Если в настоящем документе специально не указано иное, ссылки, сделанные в единственном числе, также могут включать множественное число. Например, термины, которые указывают на неопределенное количество, могут относиться либо к одному, либо к одному или более чем к одному.

Используемая в настоящем документе фраза «соединения и/или их соли» относится по меньшей мере к одному соединению, по меньшей мере к одной соли этих соединений или их комбинации. Например, соединения формулы (I) и/или их соли включают соединение формулы (I); два соединения формулы (I); соль соединения формулы (I); соединение формулы (I) и одну или несколько солей соединения формулы (I); и две или более солей соединения формулы (I).

Если не указано иное, предполагается, что любой атом с незаполненными валентностями имеет достаточное для заполнения валентности число атомов водорода.

Определения, изложенные в настоящем документе, имеют приоритет над определениями, изложенными в любом патенте, патентной заявке и/или публикации патента, включенными в настоящий документ посредством ссылки.

Ниже перечислены определения различных терминов, используемых для описания настоящего изобретения. Эти определения применяются к терминам в том виде, в каком они используются в описании (если они не ограничиваются иным образом в конкретных случаях), либо индивидуально, либо как часть большей группы.

На протяжении всего описания группы и их заместители могут быть выбраны специалистом в данной области для получения стабильных фрагментов и соединений.



В соответствии с правилами, используемыми в данной области техники, используется в структурных формулах в настоящем документе для обозначения связи, которая является точкой присоединения фрагмента или заместителя к структуре ядра или основной цепи.

Термины «галогено» и «галоген» в контексте настоящего описания относятся к F, Cl, Br и I.

Термин «циано» относится к группе -CN.

Термин «гидрокси» относится к группе -OH.

Термин «амино» относится к группе -NH₂.

Термин «оксо» относится к группе =O.

Используемый в настоящем документе термин «алкил» относится к насыщенным алифатическим углеводородным группам с разветвленной и прямой цепью, содержащим, например, от 1 до 12 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода и от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают, но без ограничения, метил (Me), этил (Et), пропил (*например*, н-пропил и изопропил), бутил (*например*, н-бутил, изобутил, втор-бутил и *трет*-бутил) и пентил (*например*, н-пентил, изопентил, неопентил), н-гексил, 2-метилпентил, 2-этилбутил, 3-метилпентил и 4-метилпентил. Когда числа появляются в нижнем индексе после символа «C», нижний индекс более точно определяет количество атомов углерода, которое может содержать конкретная группа. Например, «C₁₋₄-алкил» обозначает алкильные группы с прямой и разветвленной цепью, содержащие от одного до четырех атомов углерода.

Термин «галогеналкил», используемый в настоящем документе, предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп с разветвленной и прямой цепью, замещенных одним или несколькими атомами галогена. Например, «C₁₋₄ галогеналкил» предназначен для включения C₁, C₂, C₃ и C₄ алкильных групп, замещенных одним или несколькими атомами галогена. Типичные примеры галогеналкильных групп включают, но без ограничения, -CF₃, -CCl₃, -CHF₂ и -CF₂CCl₃.

Термин «фторалкил», используемый в настоящем документе, предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп с разветвленной или прямой цепью, замещенных одним или несколькими атомами фтора. Например, «C₁₋₄ фторалкил» предназначен для включения C₁, C₂, C₃ и C₄ алкильных групп, замещенных одним или несколькими атомами фтора. Типичные примеры фторалкильных групп включают, но без ограничения, -CF₃ и -CH₂CF₃.

Термин «гидроксиалкил», используемый в настоящем документе, предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп с разветвленной или прямой цепью, замещенных одной или несколькими гидроксильными группами. Например, «C₁₋₄ гидроксиалкил» предназначен для включения C₁, C₂, C₃ и C₄ алкильных групп, замещенных одной или несколькими гидроксильными группами. Типичные примеры фторалкильных групп включают, но без ограничения, –CH₂OH, –CH₂CH₂OH и –C(CH₃)₂OH.

Термин «алкенил» относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 2 до 12 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод. Примеры таких групп включают этенил или аллил. Например, «C₂₋₆ алкенил» обозначает алкенильные группы с прямой и разветвленной цепью, содержащие от двух до шести атомов углерода.

Термин «алкинил» относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 2 до 12 атомов углерода и по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод. Примеры таких групп включают этинил. Например, «C₂₋₆ алкинил» обозначает алкинильные группы с прямой и разветвленной цепью, содержащие от двух до шести атомов углерода.

Используемый в настоящем документе термин «алкокси» относится к алкильной группе, присоединенной к фрагменту исходной молекулы через атом кислорода, например, метоксигруппе (–OCH₃). Например, «C₁₋₃ алкокси» обозначает алкоксигруппы с одним-тремя атомами углерода.

Термины «галогеналкокси» и «–O(галогеналкил)» представляют галогеналкильную группу, как определено выше, присоединенную через кислородную связь (–O–). Например, «C₁₋₄ галогеналкокси» предназначен для включения C₁, C₂, C₃ и C₄ галогеналкоксигрупп.

Термины «фторалкокси» и «–O(фторалкил)» представляют собой фторалкильную группу, как определено выше, присоединенную через кислородную связь (–O–). Например, «C₁₋₄ фторалкокси» предназначен для включения C₁, C₂, C₃ и C₄ фторалкоксигрупп.

Используемый в настоящем документе термин «циклоалкил» относится к группе, полученной из неароматической моноциклической или полициклической углеводородной молекулы путем удаления одного атома водорода от атома углерода насыщенного кольца. Типичные примеры циклоалкильных групп включают, но без

ограничения, циклопропил, циклопентил и циклогексил. Когда числа появляются в нижнем индексе после символа «С», нижний индекс определяет более конкретно количество атомов углерода, которое может содержать конкретная циклоалкильная группа. Например, «С₃₋₆ циклоалкил» обозначает циклоалкильные группы с тремя-шестью атомами углерода.

Термины «карбоцикло», «карбоциклический» или «карбоциклил» могут использоваться взаимозаменяемо и относятся к циклическим группам, имеющим по меньшей мере одно насыщенное или частично насыщенное неароматическое кольцо, при этом все атомы всех колец представляют собой углерод, и включает группы, имеющие одно или несколько мостиковых колец, в которых мостиковое кольцо возникает, когда один или несколько атомов углерода соединяют два несмежных атома углерода. Термин включает неароматические кольца, такие как, например, циклоалкил и циклоалкенил, бицикло[1.1.1]пентил, бицикло[2.2.2]октанил, адамантил и тетрагидронафтил.

Используемый в настоящем документе термин «бициклоалкил» относится к карбоциклильной группе, имеющей по меньшей мере один мостик. Типичные примеры бициклоалкильных групп включают, но без ограничения, бицикло[1.1.1]пентил, бицикло[2.2.2]октанил и адамантил.

Используемый в настоящем документе термин «арил» относится к группе атомов, полученных из молекулы, содержащей ароматическое кольцо(а), путем удаления одного атома водорода, который соединен с ароматическим кольцом(ами). Типичные примеры арильных групп включают, но без ограничения, фенил и нафтил. Арильное кольцо может быть незамещенным или может содержать один или несколько заместителей, если позволяет валентность.

Термин «гетероатом» относится к кислороду (O), сере (S) и азоту (N).

Термины «гетероцикло», «гетероциклический» или «гетероциклил» могут использоваться взаимозаменяемо и относятся к циклическим группам, имеющим по меньшей мере насыщенное или частично насыщенное неароматическое кольцо, и при этом одно или несколько колец имеют по меньшей мере один гетероатом (O, S или N), при этом указанное кольцо, содержащее гетероатом, предпочтительно имеет 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S и/или N. Кольцо такой группы, содержащей гетероатом, может содержать один или два атома кислорода или серы и/или от одного до четырех атомов азота при условии, что общее количество гетероатомов в каждом кольце составляет четыре или меньше, и, кроме того, при

условии, что кольцо содержит по меньшей мере один атом углерода. Атомы азота и серы необязательно могут быть окислены, а атомы азота необязательно могут быть кватернизованы. Гетероцикло группа может быть присоединена к любому доступному атому азота или углерода. Гетероцикло кольцо может быть незамещенным или может содержать один или несколько заместителей, если позволяет валентность.

Примеры моноциклических гетероциклических групп включают пирролидинил, имидазолинил, оксазолидинил, изоксазолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролодинил, 2-оксоазепинил, азепинил, 4-пиперидонил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиаморфолинил, тиаморфолинил сульфоксид, тиаморфолинил сульфон, 1,3-диоксолан, тетрагидро-1,1-диоксотииенил, дигидроизоиндолил и тетрагидрохинолинил.

Термины «спиробициклил» и «спиробицикло» могут использоваться взаимозаменяемо и относятся к бициклическим группам, в которых два кольца присоединены к одному атому углерода, который является членом каждого из двух колец. Термин включает как спиробициклоалкилы, в которых два кольца представляют собой циклоалкильные кольца, присоединенные к одному атому углерода, который является членом каждого из двух колец, так и спиробициклогетероалкилы, в которых одно кольцо представляет собой гетероциклическое кольцо, а другое кольцо представляет собой циклоалкильное кольцо, присоединенное к одному атому углерода, который является членом каждого из двух колец, или в котором оба кольца являются гетероциклическими кольцами, присоединенными к одному атому углерода, который является членом каждого из двух колец. Примеры спиробициклильных групп включают спиро[3.3]гептенил, спиро[3.4]октанил, азаспиро[3.3]гептанил, оксаазаспиро[3.3]гептанил, окса-азаспиро[3.3]гептанил и азаспиро[3.4]октанил.

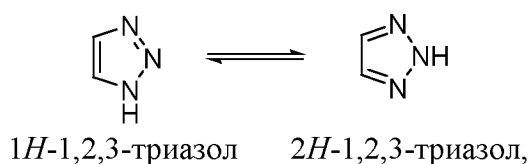
Термин «гетероарил» относится к замещенным и незамещенным ароматическим 5- или 6-членным моноциклическим группам и 9- или 10-членным бициклическим группам, которые имеют по меньшей мере один гетероатом (O, S или N) по меньшей мере в одном из колец, при этом указанное гетероатом-содержащее кольцо предпочтительно имеет 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из O, S и/или N. Каждое кольцо гетероарильной группы, содержащее гетероатом, может содержать один или два атома кислорода или серы и/или от одного до четырех атомов азота при условии, что общее количество гетероатомов в каждом кольце равно четырем или меньше, и каждое кольцо имеет по меньшей мере один атом углерода.

Конденсированные кольца, завершающие бициклическую группу, являются ароматическими и могут содержать только атомы углерода. Атомы азота и серы необязательно могут быть окислены, а атомы азота необязательно могут быть кватернизованы. Бициклические гетероарильные группы должны включать только ароматические кольца. Гетероарильная группа может быть присоединена к любому доступному атому азота или углерода любого кольца. Гетероарильная кольцевая система может быть незамещенной или может содержать один или несколько заместителей.

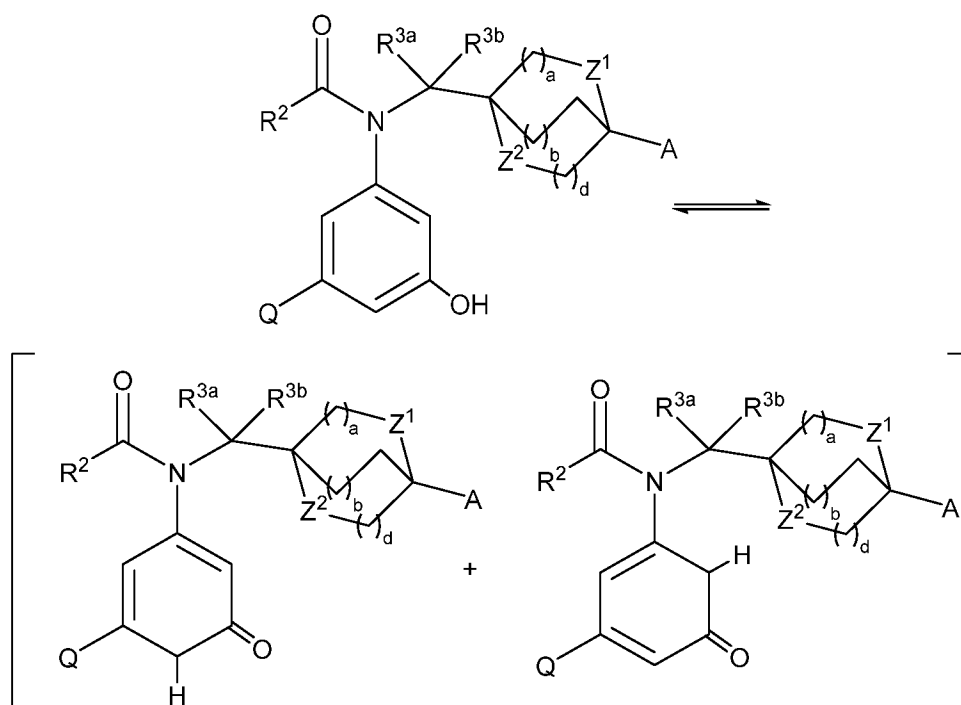
Примеры моноциклических гетероарильных групп включают пирролил, пиразолил, пиразолинил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, тиадазолил, изотиазолил, фуранил, тиофенил, оксадиазолил, пиридилил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил и триазинил.

Типичные бициклические гетероарильные группы включают индолил, бензотиазолил, бензодиоксилил, бензоксазолил, бензотиенил, хинолинил, тетрагидроизохинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензопиранил, индолизинил, бензофуранил, хромонил, кумаринил, бензопиранил, циннолинил, хиноксалинил, индазолил и пирролопиридил.

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



Таким образом, это раскрытие предназначено для охвата всех возможных таутомеров, даже если структура изображает только один из них. Например, соединения формулы (Ia), где, когда R^{5c} представляет собой гидроксильную группу, и каждый из R^{5a}, R^{5b} и R^{5d} представляет собой водород, могут существовать в таутомерных формах:



Фраза «фармацевтически приемлемый» используется здесь для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или дозированных форм, которые, в рамках здравого медицинского заключения, подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другая проблема или осложнение, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

Соединения формулы (I) могут образовывать соли, которые также входят в объем данного изобретения. Если не указано иное, подразумевается, что ссылка на соединение по изобретению включает ссылку на одну или несколько его солей. Термин «соль(и)» означает кислые и/или основные соли, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами и основаниями. Кроме того, термин «соль(и)» может включать цвиттерионы (внутренние соли), *например*, когда соединение формулы (I) содержит как основной компонент, такой как аминовое или пиридиновое или имидазольное кольцо, так и кислый компонент, такой как карбоновая кислота. Фармацевтически приемлемые (т.е. нетоксичные, физиологически приемлемые) соли являются предпочтительными, такие как, например, приемлемые соли металлов и аминов, в которых катион не вносит значительного вклада в токсичность или биологическую активность соли. Однако другие соли могут быть полезными, *например*, на стадиях выделения или очистки, которые можно использовать в процессе

получения соединений, и, таким образом, они входят в объем изобретения. Соли соединений формулы (I) могут быть образованы, например, при взаимодействии соединения формулы (I) с некоторым количеством кислоты или основания, таким как эквивалентное количество, в такой среде, из которой соль выпадает в осадок или в водной среде, с последующей лиофилизацией. Списки подходящих солей можно найти в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), раскрытие которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

Примеры кислотно-аддитивных солей включают ацетаты (например, образованные с уксусной кислотой или тригалогенуксусной кислотой, например, трифторуксусной кислотой), адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, фумараты, глюкогептаноаты, глицерофосфаты, гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидрохлориды (образующиеся с соляной кислотой), гидробромиды (образованные с бромистым водородом), гидроиодиды, малеаты (образованные с малеиновой кислотой), 2-гидроксиэтансульфонаты, лактаты, метансульфонаты (образованные с метансульфоновой кислотой), 2-нафталинсульфонаты, никотинаты, нитраты, оксалаты, пектинаты, персульфаты, 3-фенилпропионаты, фосфаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты (такие как образованные с серной кислотой), сульфонаты (такие как упомянутые в настоящем документе), тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты, такие как тозилаты, ундеканаты и т.п.

Примеры основных солей включают соли аммония, соли щелочных металлов, такие как соли натрия, лития и калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния; соли бария, цинка и алюминия; соли с органическими основаниями (например, органическими аминами), такими как триалкиламины, такие как триэтиламин, прокаин, дибензиламин, N-бензил-β-фенетиламин, 1-эфенамин, N,N'-дибензилэтилендиамин, дегидроабиетиламин, N-этилпиперидин, бензиламин, дициклогексиламин или аналогичные фармацевтически приемлемые амины и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и тому подобное. Основные азотсодержащие группы могут быть кватернизованы такими агентами, как низшие алкилгалогениды (например, метил, этил, пропил и бутилхлориды, бромиды и йодиды), диалкилсульфаты (например, диметил, диэтил, дибутил и диамилсульфаты), длинноцепочечные галогениды (например, децил, лаурил, миристил и стеарилхлориды,

бромиды и йодиды), аралкилгалогениды (*например*, бензил и фенетилбромиды) и другие. Предпочтительные соли включают моногидрохлорид, гидросульфат, метансульфонат, фосфат или нитрат.

Соединения формулы (I) могут быть обеспечены в виде аморфных твердых веществ или кристаллических твердых веществ. Лиофилизацию можно использовать для получения соединений формулы (I) в виде твердого вещества.

Кроме того, следует понимать, что сольваты (*например*, гидраты) соединений формулы (I) также входят в объем настоящего изобретения. Термин «сольват» означает физическую ассоциацию соединения формулы (I) с одной или несколькими молекулами растворителя, органического или неорганического. Эта физическая ассоциация включает водородные связи. В некоторых случаях сольват можно будет выделить, *например*, когда одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку твердого кристаллического вещества. «Сольват» включает сольваты в фазе раствора и выделяемые сольваты. Примеры сольватов включают гидраты, этанолаты, метанолаты, изопропанолаты, сольваты ацетонитрила и сольваты этилацетата. Способы сольватации известны в данной области.

Различные формы пролекарств хорошо известны в данной области и описаны в:

- a) *The Practice of Medicinal Chemistry*, Camille G. Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996);
- b) *Design of Prodrugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) *A Textbook of Drug Design and Development*, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113 – 191 (Harwood Academic Publishers, 1991); anid
- d) *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Bernard Testa and Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003).
- e) Rautio, J. et al., *Nature Review Drug Discovery*, 17, 559-587, (2018).

Кроме того, соединения формулы (I) после их получения могут быть выделены и очищены с получением композиции, содержащей количество по массе, равное или превышающее 99% соединения формулы (I) («по существу чистое»), который затем используется или формулируется, как описано в данном документе. Такие «по существу чистые» соединения формулы (I) также рассматриваются здесь как часть настоящего изобретения.

«Стабильное соединение» и «стабильная структура» предназначены для обозначения соединения, которое достаточно устойчиво, чтобы выдержать выделение до полезной степени чистоты из реакционной смеси и составление эффективного

терапевтического агента. Настоящее изобретение предназначено для реализации стабильных соединений.

Подразумевается, что «терапевтически эффективное количество» включает количество соединения настоящего изобретения одного или количество комбинации заявленных соединений или количество соединения настоящего изобретения в комбинации с другими активными ингредиентами, эффективными для действия в качестве агониста. FXR, или эффективен для лечения или предотвращения нарушений, связанных с нарушением регуляции желчных кислот, таких как патологический фиброз, рак, воспалительные нарушения, метаболические или холестатические нарушения.

Подразумевается, что соединения по настоящему изобретению включают все изотопы атомов, встречающихся в настоящих соединениях. Изотопы включают атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают дейтерий (D) и тритий (T). Изотопы углерода включают ^{13}C и ^{14}C . Меченые изотопами соединения по изобретению, как правило, могут быть получены обычными методами, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными описанным здесь, с использованием подходящего меченого изотопами реагента вместо немеченого реагента, используемого в других случаях. Такие соединения имеют множество потенциальных применений, *например*, в качестве стандартов и реагентов при определении способности потенциального фармацевтического соединения связываться с целевыми белками или рецепторами, или для визуализации соединений по настоящему изобретению, связанных с биологическими рецепторами *in vivo* или *in vitro*.

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

В другом 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 другом 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 стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль, или сольват.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения настоящего изобретения.

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

В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, как определено выше, дополнительно содержащую один или несколько дополнительных терапевтических агентов.

ПОЛЕЗНОСТЬ

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с нарушением регуляции 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 с одним другим типом терапевтического агента.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ вызывания агонистического эффекта на фарнезоидный X-рецептор (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 солидной опухоли или неоплазию. В других вариантах осуществления рак включает метастазы опухоли. В некоторых вариантах осуществления рак поражает печень, желчный пузырь, тонкий кишечник, толстую кишку, почки, предстательную железу, мочевой пузырь, кровь, кость, головной мозг, молочную железу, центральную нервную систему, шейку матки, толстую кишку, эндометрий, пищевод, гениталии, мочеполовые пути, голову, гортань, легкое, мышечную ткань, шею, слизистая оболочка полости рта или носа, яичник, поджелудочную железу, кожу, селезенку, желудок, яичко или щитовидную железу. 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 можно предупредить или лечить с помощью соединений по настоящему изобретению, включают, но без ограничения, неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), алкогольный или неалкогольный стеатогепатит (NASH), острый гепатит, хронический гепатит, цирроз печени,

первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, лекарственный гепатит, билиарный цирроз, портальную гипертензию, регенеративную недостаточность, гипофункцию печени, нарушение кровотока в печени, нефропатию, синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), нарушение секреции поджелудочной железы, доброкачественную гиперплазию предстательной железы, нейропатическое заболевание мочевого пузыря, диабетическую нефропатию, фокальный сегментарный гломерулосклероз, IgA-нефропатию, нефропатию, индуцированную лекарственными средствами или трансплантацией, аутоиммунную нефропатию, волчаночный нефрит, фиброз печени, фиброз почек, хроническую болезнь почек (CKD), диабетическую болезнь почек (DKD), фиброз кожи, келоиды, системный склероз, склеродермию, вирусный фиброз, идиопатический фиброз легких (IPF), интерстициальное заболевание легких, неспецифическую интерстициальную пневмонию (NSIP), обычную интерстициальную пневмонию (UIP), радиационно-индуцированный фиброз, семейный фиброз легких, фиброз дыхательных путей, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), опухоль спинного мозга, грыжу межпозвонкового диска, стеноз позвоночного канала, сердечную недостаточность, сердечный фиброз, сосудистый фиброз, периваскулярный фиброз, ящур, рак, миелому, фиброму, гепатоцеллюлярную карциному, колоректальный рак, рак предстательной железы, лейкоз, хронический лимфолейкоз, саркому Капоши, солидные опухоли, инфаркт головного мозга, кровоизлияние в мозг, нейропатическую боль, периферическую нейропатию, возрастную дегенерацию желтого пятна (AMD), глаукому, глазной фиброз, рубцевание роговицы, диабетическую ретинопатию (PVR), рубцующийся пемфигоид, рубцевание после фильтрационного хирургического лечения глаукомы, болезнь Крона или системную красную волчанку; образование келоидов в результате неправильного заживления ран; фиброз, возникающий после трансплантации органов, миелофиброз и миому. В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения фиброзного нарушения, воспалительного нарушения или клеточно-пролиферативного нарушения, 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 с одним другим типом терапевтического агента.

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 терапевтических агентов, 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), 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), 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, выбирают из одного или нескольких, предпочтительно одного-трех, из следующих терапевтических агентов: ингибиторы рецептора TGF β (например, галунисертиб), ингибиторы синтеза

TGF β (например, пирфенидон), ингибиторы киназ рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и фактора роста фибробластов (FGF) (например, нинтеданиб), гуманизированное моноклональное антитело против интегрина $\alpha_v\beta_6$ (например, 3G9), рекомбинантный человеческий пентраксин-2, рекомбинантный сывороточный амилоид Р человека, рекомбинантное антитело человека 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), тетразамещенное 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 рецептора тахикинина NK1 (например, Sar⁹, Met(O₂)¹¹-Substance P), Cintredekin Besudotox, рекомбинантная ДНК человека, моноклональное антитело IgG1 каппа к фактору роста соединительной ткани и полностью человеческое антитело IgG1 каппа, селективное в отношении лиганда 2 СС-хемокина (например, карлумаб, CCX140), антиоксиданты (например, N-ацетилцистеин), ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (PDE5) (например, силденафил), средства для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, такие как антагонисты мускариновых рецепторов (например, тиотропий, ипатропия бромид), агонисты β_2 адренорецепторов (например, сальбутамол, салметерол), кортикостероиды (например, триамцинолон, дексаметазон, флутиказон), иммунодепрессанты (например, такролимус, рапамицин и пимецин) и терапевтические агенты, полезные для лечения фиброзных состояний, таких как фиброз печени, желчных путей и почек, безалкогольная жировая болезнь печени (NALFD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), сердечный фиброз, идиопатический фиброз легких (IPF) и системный склероз. Терапевтические агенты, полезные для лечения таких фиброзных состояний, включают, но без ограничения, агонисты FXR (например, ОСА, 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 селонвертиб), ингибиторы ACC (например, CP-640186 и NDI-010976 или GS-0976), миметики FGF21 (например,

LY2405319 и BMS-986036), ингибиторы каспаз (например, эмриказан), ингибиторы NOX4 (например, GKT137831), ингибитор MGAT2 (например, BMS-963272), ингибиторы интегрин αV (например, абитузумаб) и конъюгаты желчная кислота/жирная кислота (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 рецепторов 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 аутотаксина (например, GLPG1690), ингибиторы пролил-т-РНК-синтазы (например, галофугенон), агонисты FPR2 (например, ZK-994) и агонисты THR (например, MGL-3196). В другом варианте осуществления дополнительный терапевтический агент(ы), используемые в комбинированных фармацевтических композициях или комбинированных способах, или комбинированных применениях, выбирают из одного или нескольких, предпочтительно одного-трех, иммуноонкологических агентов, таких как алемтузумаб, атезолизумаб, ипилимумаб, ниволумаб, офатумумаб, пембролизумаб и ритуксимаб.

Соединения по настоящему изобретению для любого из описанных в настоящем документе применений можно вводить любым подходящим путем, например, перорально с помощью таблеток, капсул (каждая из которых включает составы с замедленным высвобождением или высвобождением в определенное время), пилюль, порошков, гранул, эликсиров, настоек, суспензий, сиропов и эмульсий; сублингвально; буккально; парентерально, например, путем подкожной, внутривенной, внутримышечной или внутригрудной инъекции, или с помощью методов инфузии (например, в виде стерильных инъекционных водных или неводных растворов или суспензий); назально, включая введение в слизистые оболочки полости носа, например, с помощью ингаляционного спрея; местно, например, в форме крема или мази; или ректально, например, в форме суппозитория. Их можно вводить отдельно, но обычно вводят с фармацевтическим носителем, выбранным исходя из выбранного 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 средам, общепринятым в данной области для доставки биологически активных агентов животным, в частности, млекопитающим, включая, *например*, адъювант, вспомогательное вещество или носитель, такие как разбавители, консервирующие агенты, наполнители, регуляторы потока, дезинтегрирующие агенты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, суспендирующие агенты, подслащивающие агенты, ароматизирующие агенты, отдушки, антибактериальные агенты, противогрибковые агенты, смазывающие агенты и дозирующие агенты, в зависимости от характера режима введения и дозированных форм. Фармацевтически приемлемые носители составляют в соответствии с рядом факторов, хорошо известных специалистам в данной области. Они включают, но без ограничения: тип и природу составляемого активного агента; субъекта, которому должна быть введена содержащая агент композиция; предполагаемый путь введения композиции; и целевое терапевтическое показание. Фармацевтически приемлемые носители включают как водные, так и неводные жидкие среды, а также различные твердые и полутвердые лекарственные формы. Такие носители могут включать ряд различных ингредиентов и добавок в дополнение к активному агенту, причем такие дополнительные ингредиенты включают в состав по множеству причин, *например*, для стабилизации активного агента, в качестве связывающих веществ и т.д., хорошо известных специалистам в данной области. Описание подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, влияющих на их выбор, можно найти в различных легкодоступных источниках, таких как, например, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition (1990).

Используемые в настоящем документе термины «лечить» или «лечение» относятся к подходу для получения благоприятных или желательных результатов, включая клинические результаты, путем использования соединения или композиции по настоящему изобретению. В целях данного изобретения благоприятные или желательные клинические результаты включают, но без ограничения, одно или несколько из следующего: уменьшение тяжести и/или частоты одного или нескольких симптомов, возникающих в результате заболевания, нарушения или состояния; уменьшение степени или вызывание регресса заболевания, нарушения или состояния; стабилизацию заболевания, нарушения или состояния (*например*, предупреждение или замедление ухудшения заболевания, нарушения или состояния); задержку или замедление прогрессирования заболевания, нарушения или состояния; улучшение

состояния заболевания, нарушения или состояния; уменьшение дозы одного или нескольких других лекарственных средств, необходимых для лечения заболевания, нарушения или состояния; и/или повышение качества жизни.

Фармацевтически приемлемые носители составляют в соответствии с рядом факторов, хорошо известных специалистам в данной области. Они включают, но без ограничения: тип и природу составляемого активного агента; субъекта, которому должна быть введена содержащая агент композиция; предполагаемый путь введения композиции; и целевое терапевтическое показание. Фармацевтически приемлемые носители включают как водные, так и неводные жидкие среды, а также различные твердые и полутвердые лекарственные формы. Такие носители могут включать ряд различных ингредиентов и добавок в дополнение к активному агенту, причем такие дополнительные ингредиенты включают в состав по множеству причин, *например*, для стабилизация активного агента, в качестве связывающих веществ и т.д., хорошо известных специалистам в данной области. Описание подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, влияющих на их выбор, можно найти в различных легкодоступных источниках, таких как, например, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition (1990).

Режим дозирования соединений по настоящему изобретению, разумеется, будет варьироваться в зависимости от известных факторов, таких как фармакодинамические характеристики конкретного агента и его режим и путь введения; вид, возраст, пол, состояние здоровья, медицинское состояние и масса тела реципиента; природа и степень 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, в случае применения для указанных эффектов, будет находиться в диапазоне от около 0,01 до около 5000 мг в сутки, предпочтительно от около 0,01 до около 1000 мг в сутки, и наиболее предпочтительно от около 0,01 до около 250 мг в сутки. При внутривенном введении наиболее предпочтительные дозы будут находиться в диапазоне от около 0,01 до около 10 мг/кг/мин во время инфузии с постоянной скоростью. Соединения по настоящему изобретению можно вводить в виде единой суточной дозы или общую суточную дозу можно вводить в виде разделенных доз два, три или четыре раза в сутки.

Соединения обычно вводят в смеси с подходящими фармацевтическими разбавителями, вспомогательными веществами или носителями (в совокупности

именуемые в настоящем документе фармацевтическими носителями), подходящим образом выбранными в соответствии с предполагаемой формой введения, *например*, в виде пероральных таблеток, капсул, эликсиров и сиропов, и в соответствии с общепринятой фармацевтической практикой.

Дозированные 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 около 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 сушки вымораживанием и герметизации. Для применения содержимое флакона смешивают с 2 мл физиологического раствора, чтобы получить препарат 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 применять отдельно, в комбинации с другими соединениями по изобретению или в комбинации с одним или несколькими, предпочтительно одним-трем, другими терапевтическими агентами, *например*, ингибиторами ASK-1, антагонистами CCR2/5, ингибиторами аутоаксина, антагонистами рецептора LPA1 или другим фармацевтически активным веществом.

Вышеупомянутые другие терапевтические агенты, в случае использования в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, можно применять, например, в таких количествах, которые указаны в *Physicians' Desk Reference*, в патентах, изложенных выше, или как иным образом определено специалистом в данной области.

В частности, когда они представлены в виде единой дозированной единицы, существует вероятность химического взаимодействия между объединенными

активными ингредиентами. По этой причине, когда соединение по настоящему изобретению и второй терапевтический агент объединяют в единую дозированную единицу, их составляют таким образом, что несмотря на то, что активные ингредиенты объединены в единую дозированную единицу, физический контакт между активными ингредиентами сведен к минимуму (то есть снижен). 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 высвобождение одного из этих компонентов происходило не в желудке, а в кишечнике. Один из активных ингредиентов может быть также покрыт материалом, который влияет на замедленное высвобождение по всему желудочно-кишечному тракту, а также сводит к минимуму физический контакт между объединенными активными ингредиентами. Кроме того, компонент с замедленным высвобождением может быть дополнительно покрыт энтеросолюбильным покрытием с тем, чтобы высвобождение этого компонента происходило только в кишечнике. Еще один подход может заключаться в составлении 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 (HPMC) с низкой вязкостью, или другими подходящими материалами, известными в данной области, для дополнительного разделения активных компонентов. Полимерное покрытие служит дополнительным барьером для взаимодействия с другим компонентом.

Эти, а также другие способы сведения к минимуму контакта между компонентами объединенных продуктов по настоящему изобретению, вводимых в единой дозированной форме или вводимых в отдельных формах, но в одно и то же время одним и тем же способом, будут очевидны для специалистов в данной области, ознакомленных с настоящим раскрытием.

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 агента 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.

Подразумевается, что комбинированная терапия охватывает введение этих терапевтических агентов последовательным образом, то есть, когда каждый терапевтический агент вводят в разное время, а также введение этих терапевтических агентов или по меньшей мере двух терапевтических агентов по существу одновременно. По существу одновременное введение может быть выполнено, например, путем введения субъекту единичной дозированной формы, имеющей фиксированное соотношение каждого терапевтического агента, или в виде множества единичных дозированных форм для каждого из терапевтических агентов. Последовательное или по существу одновременное введение каждого терапевтического агента может осуществляться любым подходящим путем, включая, но без ограничения, пероральные пути, внутривенные пути, внутримышечные пути и прямое всасывание через ткани слизистой оболочки. Терапевтические агенты можно вводить одним и тем же путем или разными путями. Например, первый терапевтический агент выбранной комбинации можно вводить путем внутривенной инъекции, тогда как другие терапевтические агенты комбинации можно вводить перорально. Альтернативно, например, все терапевтические агенты можно вводить перорально или все терапевтические агенты можно вводить путем внутривенной инъекции. Комбинированная терапия также может охватывать введение терапевтических агентов, как описано выше, в дополнительной комбинации с другими биологически активными ингредиентами и немедикаментозными методами лечения (*например*, хирургическим вмешательством или лучевой терапией). Если комбинированная терапия дополнительно включает немедикаментозное лечение, немедикаментозное лечение может проводиться в любое подходящее время при условии, что достигается благоприятный эффект от совместного действия комбинации терапевтических агентов и немедикаментозного лечения. Например, в соответствующих случаях благоприятный эффект все же достигается, когда немедикаментозное лечение удалено по времени от введения терапевтических агентов, возможно, на дни или даже недели.

Соединения по настоящему изобретению также являются полезными в качестве стандартных или эталонных соединений, например, в качестве стандарта качества или

контроля в тестах или анализах, в которых используют агонисты FXR. Такие соединения могут быть обеспечены в коммерческом наборе, например, для применения в фармацевтическом исследовании, связанном 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 позволит экспериментатору выполнить анализ надлежащим образом и обеспечит основу для сравнения, особенно если тестируемое соединение является производным эталонного соединения. Соединения по настоящему изобретению можно использовать при разработке новых анализов или протоколов для тестирования их эффективности.

Настоящее изобретение также включает готовое изделие. Предполагается, что используемое в настоящем документе понятие «готовое изделие» включает, но без ограничения, наборы и упаковки. Готовое изделие по настоящему изобретению содержит: (a) первый контейнер; (b) фармацевтическую композицию, помещенную в первый контейнер, при этом композиция содержит: первый терапевтический агент, содержащий соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую солевую форму; и (c) листок-вкладыш, на котором указывается, что фармацевтическую композицию можно применять для лечения дислипидемий и их последствий. В другом варианте осуществления на листке-вкладыше указывается, 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, при этом компоненты (a) и (b) расположены внутри второго контейнера, а компонент (c) расположен внутри или снаружи второго контейнера. Расположение внутри первого и второго контейнеров означает, что соответствующий контейнер удерживает предмет в своих границах.

Первый контейнер представляет собой емкость, используемую для содержания фармацевтической композиции. Этот контейнер может быть предназначен для изготовления, хранения, транспортировки и/или индивидуальной/оптовой продажи. Предполагается, что первый контейнер охватывает бутылку, баночку, флакон, колбу, шприц, тубу (*например*, для препарата в виде крема) или любой другой контейнер, используемый для изготовления, содержания, хранения или распространения фармацевтического продукта.

Второй контейнер используется для содержания первого контейнера и, необязательно, листка-вкладыша. Примеры второго контейнера включают, но без ограничения, коробки (*например*, картонные или пластиковые), ящики, картонные коробки, мешки (*например*, бумажные или пластиковые мешки), пакеты и мешочки. Листок-вкладыш может быть физически прикреплен к внешней стороне первого контейнера с помощью ленты, клея, скоб или другого метода прикрепления, или он может находиться внутри второго контейнера без каких-либо физических средств прикрепления к первому контейнеру. Альтернативно, листок-вкладыш находится снаружи второго контейнера. При размещении на внешней стороне второго контейнера предпочтительно, чтобы листок-вкладыш был физически прикреплен с помощью ленты, клея, скоб или другого метода крепления. Альтернативно, он может находиться рядом со вторым контейнером или касаться его внешней стороны, не будучи физически прикрепленным.

Листок-вкладыш представляет собой этикетку, бирку, маркер и т.д., на котором приводится информация, относящаяся к фармацевтической композиции, расположенной внутри первого контейнера. Приводимая информация обычно определяется регулирующим органом, контролирующим территорию, где будет продаваться изделие (*например*, Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США). Предпочтительно на листке-вкладыше конкретно изложены показания, для которых одобрена фармацевтическая композиция. Листок-вкладыш может быть изготовлен из любого материала, на котором человек может прочитать содержащуюся в нем или на нем информацию. Предпочтительно листок-вкладыш представляет собой печатный материал (*например*, бумагу, пластик, картон, фольгу, бумагу с клейкой основой или пластик и т.д.), на котором сформирована желаемая информация (*например*, напечатана или нанесена).

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ

Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы множеством способов, доступных специалистам в области органической химии. Общие схемы синтеза для получения соединений по настоящему изобретению описаны ниже. Эти схемы являются иллюстративными и не предназначены для ограничения возможных методик, которые специалист в данной области может использовать для получения соединений, раскрытых в настоящем документе. Специалистам в данной области будут очевидны различные способы получения соединений по настоящему

изобретению. Примеры соединений по настоящему изобретению, полученных способами, описанными в общих схемах, приведены в разделе примеров, изложенном ниже. Получение гомохиральных соединений по примерам может быть осуществлено методами, известными специалисту в данной области. Например, гомохиральные соединения могут быть получены путем разделения рацемических продуктов или диастереомеров с помощью препаративной HPLC с применением хиральной фазы. Альтернативно, соединения по примерам могут быть получены с помощью способов, которые, как известно, дают продукты в энантиомерно или диастереомерно обогащенной форме.

Реакции и методы, описанные в данном разделе, осуществляют в растворителях, соответствующих используемым реагентам и веществам, и подходящих для проводимых превращений. Кроме того, следует понимать, что в описанных ниже способах синтеза все предлагаемые реакционные условия, включая выбор растворителя, реакционную атмосферу, температуру реакции, продолжительность эксперимента и методики обработки, выбраны так, чтобы соответствовать стандартным условиям той реакции, которые должны легко распознаваться специалистом в данной области. Специалист в области органического синтеза должен понимать, что функциональная группа, присутствующая на разных частях исходной молекулы, в реакции должна быть совместима с предлагаемыми реагентами и реакциями. Такие ограничения к заместителям, которые совместимы с условиями реакций, будут очевидны специалисту в данной области техники, и могут быть использованы альтернативные варианты, требуемые при наличии несовместимых заместителей. Иногда это потребует решения об изменении порядка следования стадий синтеза или выборе одной, а не другой конкретной схемы процесса для получения соединения по настоящему изобретению. Также следует признать, что другим важным соображением при планировании любого пути синтеза в этой области является разумный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в настоящем изобретении. Авторитетный обзор, описывающий многие альтернативные способы для квалифицированного специалиста, представлен в Wuts and Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, Wiley and Sons (2007).

ПРИМЕРЫ

Следующие ниже примеры иллюстрируют конкретные и предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения и не ограничивают объем настоящего изобретения. Химические сокращения и символы, а также научные сокращения и символы имеют свои обычные и общепринятые значения, если не указано иное. Дополнительные сокращения, используемые в примерах и в других местах данной заявки, определены ниже. Общепринятые промежуточные соединения обычно используют для получения более чем одного соединения по примерам и идентифицируют последовательно (например, промежуточное соединение 1, промежуточное соединение 2) и обозначают аббревиатурой Int. 1 или I1, Int. 2 или I2. Соединения по примерам идентифицируют с помощью примера и СТАДИИ, на которой их получают (например, «1-A» обозначает пример 1, СТАДИЯ A), или только с помощью примера, когда соединение является указанным в заголовке соединением по примеру (например, «1» обозначает указанное в заголовке соединение по примеру 1). В некоторых случаях описаны альтернативные способы получения промежуточных соединений или примеров. Часто химики, квалифицированные в области синтеза, могут разработать альтернативные способы синтеза, которые могут быть желательными исходя из одного или нескольких соображений, таких как более короткое время реакции, менее дорогостоящие исходные материалы, простота эксплуатации или выделения, улучшенный выход, восприимчивость к катализу, избегание токсичных реагентов, доступность специализированной аппаратуры и уменьшение количества линейных СТАДИЙ. Целью описания альтернативных способов синтеза является дополнительная возможность получения соединений по примерам по настоящему изобретению. В некоторых случаях некоторые функциональные группы в приведенных примерах и формуле изобретения могут быть заменены хорошо известными биоизостерическими заменами, известными в данной области, например, замена группы карбоновой кислоты тетразольным или фосфатным фрагментом. Данные ^1H ЯМР, собранные в дейтерированном диметилсульфоксиде, использовали подавление воды при обработке данных. Представленные спектры не скорректированы на эффекты подавления воды. Протоны, прилегающие к частоте подавления воды 3,35 ppm, демонстрируют уменьшенную интенсивность сигнала.

СОКРАЩЕНИЯ

Используемые в настоящем документе сокращения определены следующим образом: «1 x» для однократно, «2 x» для двукратно, «3 x» для трехкратно, «°C» для градусов по Цельсию, «экв» для эквивалента или эквивалентов, «г» для грамма или

грамм, «мг» для миллиграмма или миллиграмм, «L» для литра или литров, «мл» для миллилитра или миллилитров, «мкл» для микролитра или микролитров, «N» для нормального, «M» для молярного, «ммоль» для миллимоля или миллимолей, «мин» для минуты или минут, «ч» для часа или часов, «rt» для комнатной температуры, «RBF» для круглодонной колбы, «атм» для атмосферы, «psi» для фунтов на квадратный дюйм, «конц.» для концентрированного, «RCM» для метатезиса с замыканием цикла, «sat» или «sat'd» для насыщенного, «SFC» для сверхкритической жидкостной хроматографии, «MW» для молекулярной массы, «mp» для температуры плавления, «ее» для энантиомерного избытка, «MS» или «Mass Spec» для масс-спектрометрии, «ESI» для масс-спектропии с ионизацией электрораспылением, «HR» для высокого разрешения, «HRMS» для масс-спектрометрии высокого разрешения, «LCMS» для жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией, «HPLC» для жидкостной хроматографии высокого давления, «RP HPLC» для ВЭЖХ с обращенной фазой, «TLC» или «tlc» для тонкослойной хроматографии, «ЯМР» для спектроскопии ядерного магнитного резонанса, «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, «Гц» для герц, и « α », « β », «R», «S», «E» и «Z» являются стереохимическими обозначениями, знакомыми для специалиста в данной области.

Следующие сокращения используются в схемах, примерах и в других местах в настоящем документе:

EtOAc = этилацетат

PE = петролейный эфир

DMF = диметилформамид

THF = тетрагидрофуран

K_2CO_3 = карбонат калия

Na_2CO_3 = карбонат натрия

MgSO_4 = сульфат магния

DCM = CH_2Cl_2 = метиленхлорид

DCE = 1,2-дихлорэтан

MeOH = метанол

HCl = соляная кислота

AcOH = уксусная кислота

Cs_2CO_3 = карбонат цезия

DMSO = диметилсульфоксид

TEA = триэтиламин

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

DMAc = диметилацетамид

DMAP = 4-диметиламинопиридин

2-DMAP = 2-диметиламинопиридин

PCC = хлорхромат пиридиния

PDC = дихромат пиридиния

DIBAL-H = гидрид диизобутилалюминия

rotovap = роторное испарение

min = минута(ы)

h или hr = час(ы)

d = день(дни)

rt = комнатная температура

мл = миллилитр

г = грамм(ы)

мг = миллиграмм(ы)

ммоль = миллимоль(и)

LRMS = масс-спектрометрия низкого разрешения

ЯМР = ядерный магнитный резонанс

HPLC = высокоэффективная жидкостная хроматография

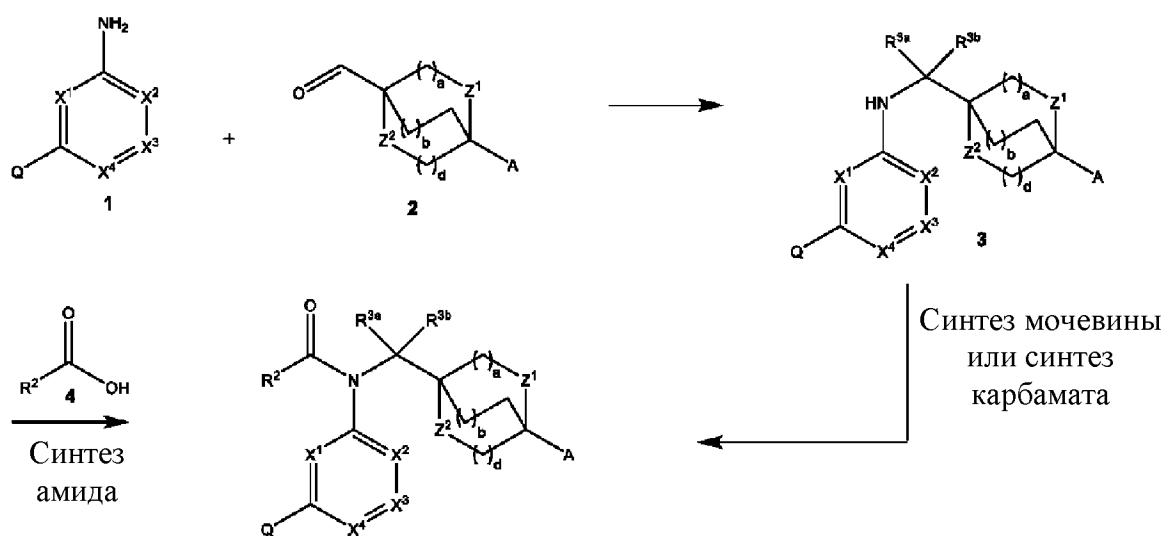
СИНТЕЗ

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены рядом способов, хорошо известных специалистам в области органического синтеза. Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с использованием способов, описанных ниже, а также способов, известных в области синтетической органической химии, или их вариаций, которые принимаются во внимание специалистами в данной области. Предпочтительные способы включают, но без ограничения, способы, описанные ниже. Все ссылки, цитируемые в настоящем документе, полностью включены в настоящее описание посредством ссылки.

Новые соединения формулы I могут быть получены с использованием реакций и методик, описанных в этом разделе. Реакции осуществляют в растворителях, соответствующих используемым реагентам и веществам, и подходящих для проводимых превращений. Кроме того, следует понимать, что в описанных ниже

способах синтеза все предлагаемые реакционные условия, включая выбор растворителя, реакционную атмосферу, температуру реакции, продолжительность эксперимента и методики обработки, выбраны так, чтобы соответствовать стандартным условиям той реакции, которые должны легко распознаваться специалистом в данной области. Специалист в области органического синтеза должен понимать, что функциональная группа, присутствующая на разных частях исходной молекулы, в реакции должна быть совместима с предлагаемыми реагентами и реакциями. Не все соединения формулы I, попадающие в данный класс, могут быть совместимы с некоторыми условиями реакции, требуемыми в некоторых из описанных способов. Такие ограничения заместителей, которые совместимы с условиями реакции, будут очевидны для специалиста в данной области, и могут использоваться альтернативные способы.

СХЕМА 1



На схеме 1 описан синтез соединений формулы I. Промежуточное соединение 3 можно синтезировать путем сочетания промежуточного соединения 1 и промежуточного соединения 2 в условиях восстановительного аминирования, которые являются известными способами, признанными специалистом в данной области. Синтез имина может происходить в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, в подходящем полярном протонном растворителе (например, MeOH, EtOH и др.) при комнатной температуре или температуре кипения с последующим восстановлением имина восстанавливающими агентами (например, цианоборгидрид натрия,

триацетоксиборгидрид натрия и др.) с получением промежуточного соединения 3. Промежуточное соединение 3 может быть подвергнуто множеству различных превращений с использованием многочисленных известных способов, признанных специалистом в данной области, включая, но без ограничения, следующие способы для получения вариантов формулы I:

Амиды: Промежуточное соединение 4 может быть получено из коммерческих источников или может быть синтезировано известными способами, безоговорочно признанными специалистом в данной области. Промежуточное соединение 4 может быть активировано для ацилирования с использованием любого количества реагентов, признанных специалистом в данной области (например, оксихлорид фосфора, тионилхлорид, оксалилхлорид и метил- или этилхлорформиат), в полярном апротонном растворителе (например, DCM, THF и др.) при температурах в диапазоне от -30 °C до 0 °C. Промежуточное соединение активированной кислоты может затем вступать в реакцию с промежуточным соединением 3 в присутствии основания (например, пиридин, DMAP, 2-(диметиламино)пиридин, N-метилморфолин и др., или комбинация по меньшей мере двух из них) с образованием соединений формулы I.

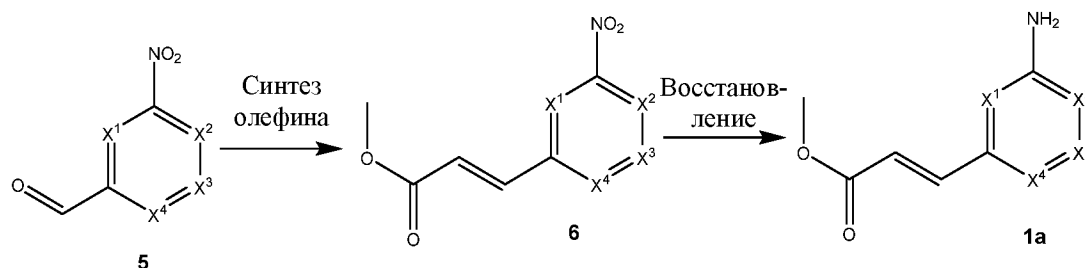
Мочевины: Промежуточное соединение 3 может быть подвергнуто обработке изоцианатами в присутствии основания (например, Et₃N, DIPEA, пиридин и др.) в полярном апротонном растворителе (например, DCM, DCE и др.) при комнатной температуре с получением мочевины, представленной формулой I. Альтернативно, промежуточное соединение 3 может быть активировано путем обработки трифосгеном в присутствии основания (например, Et₃N, DIPEA и др.) в растворителе (например, DCM, DCE и др.) при температуре в диапазоне от 0 °C до комнатной температуры. Активированное промежуточное соединение 3 может быть обработано замещенным алкил- или арил-, или гетероариламином в присутствии основания (например, Et₃N, DIPEA и др.) в растворителе (например, DCM, DCE и др.) при комнатной температуре с получением мочевины, представленной формулой I.

Карbamаты: Промежуточное соединение 3 может быть обработано хлорформатами (или спиртами, активированными как карбонаты) в присутствии основания (например, Et₃N, DIPEA, пиридин и др.) в полярном апротонном растворителе (например, DCM, DCE, THF и др.) при температуре в диапазоне от 0 °C до комнатной температуры с получением карбаматов, представленных формулой I.

Промежуточные соединения 1 (a-h) (схема 1) могут быть получены различными путями, как показано на схемах 2-10, с использованием многочисленных известных

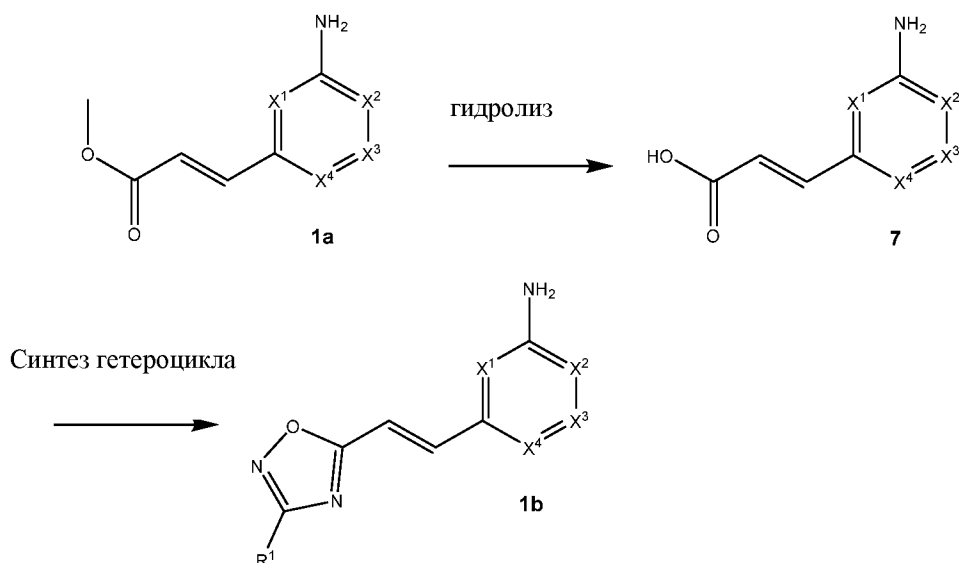
способов, признанных специалистом в данной области, включая, но без ограничения, следующие способы.

СХЕМА 2



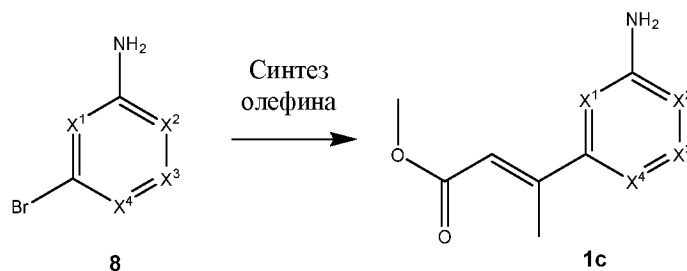
На схеме 2 описан синтез промежуточных соединений 1a. Промежуточное соединение 5 может быть получено из коммерческих источников или может быть синтезировано с помощью известных способов, безоговорочно признанных специалистом в данной области. Промежуточное соединение 5 может быть подвергнуто реакции с алкил 2-(диметоксифосфорил)ацетатом в присутствии основания (например, K_2CO_3 , Na_2CO_3 и др.) в полярном протонном растворителе (например, вода, метанол, этанол и др.) с получением промежуточного соединения 6. Промежуточное соединение 6 может быть восстановлено до промежуточного соединения 1a с использованием условий, признанных специалистом в данной области, включая, но без ограничения, описанные условия, такие как нагревание в присутствии реагента, такого как хлорид олова(II), в полярном протонном растворителе (например, вода). Полученное таким образом промежуточное соединение 1a может быть превращено в соединения формулы I, как описано на схеме 1.

СХЕМА 3



На схеме 3 описан синтез промежуточных соединений 1b. Промежуточное соединение 1a, синтезированное, как описано на схеме 2, может быть подвергнуто гидролизу сложного метилового эфира основанием гидроксидом щелочного металла с получением промежуточного соединения 7. Промежуточное соединение 7 может быть подвергнуто сочетанию с различными амидоксимами (полученными из соответствующих нитрилов путем реакции с гидроксиламином; см. Hirawat, S., et al. WO 2006/110483) с использованием связующего реагента для образования амидной связи (например, CDI, BOP, EDC и др.) в полярном апротонном растворителе (например, THF, 1,4-диоксан, DMF и др.) при комнатной температуре. Ациклическое промежуточное соединение может быть затем циклизовано при повышенных температурах (от 60 °C до 100 °C). Альтернативно, циклизация *in situ* может быть осуществлена путем выполнения сочетания промежуточного соединения 7 с амидоксимами при повышенных температурах (от 60 °C до 100 °C) с получением промежуточного соединения 1b.

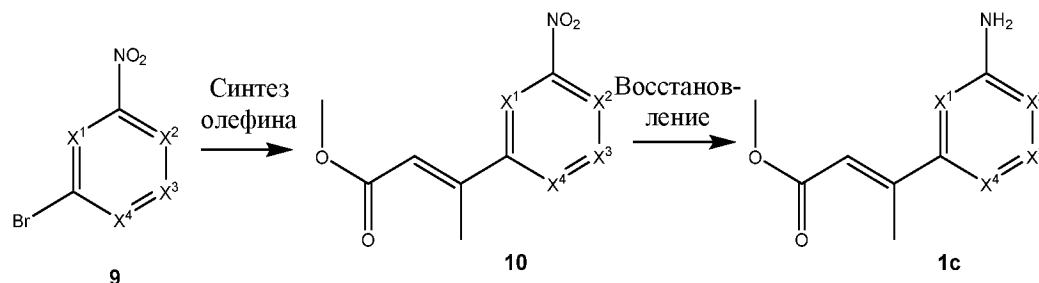
СХЕМА 4



На схеме 4 описан синтез промежуточного соединения 1c. Промежуточное соединение 8 может быть получено из коммерческих источников или может быть синтезировано известными способами, безоговорочно признанными специалистом в данной области. Промежуточное соединение 8 может быть подвергнуто синтезу олефинов с использованием катализируемых металлами реакций кросс-сочетания, таких как реакция Хека, описанная в книге *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Armin de Meijere, François Diederich, 2 Volumes, Second, Revised and Enlarged Edition, 2004, ISBN: 3-527-30518-1, Wiley-VCH и цитируемых в ней ссылках. Промежуточное соединение 8 может быть обработано партнером по сочетанию с олефинами в присутствии металлического катализатора, такого как дихлорбис(три-*о*-толилфосфин)-палладий(II) и тетрабутиламмония бромид, в присутствии основания (Et₃N, DIPEA и

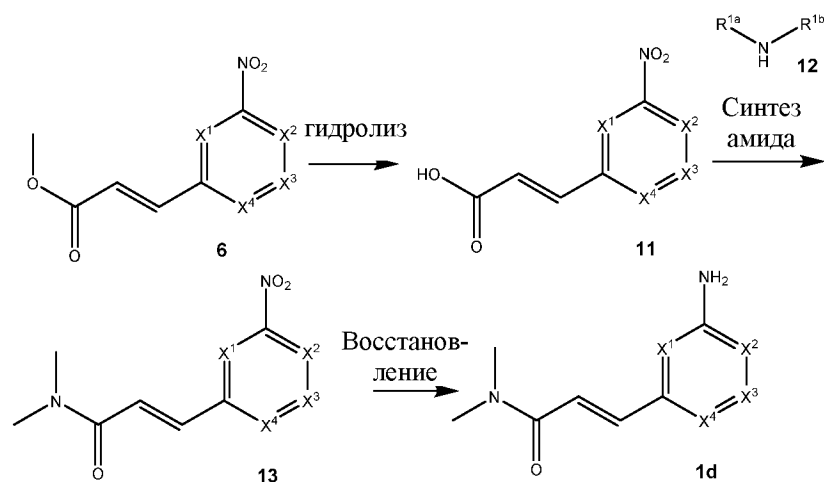
др.) в растворителе (DMAc, DMF и др.) в условиях нагревания с получением промежуточного соединения 1с.

СХЕМА 5



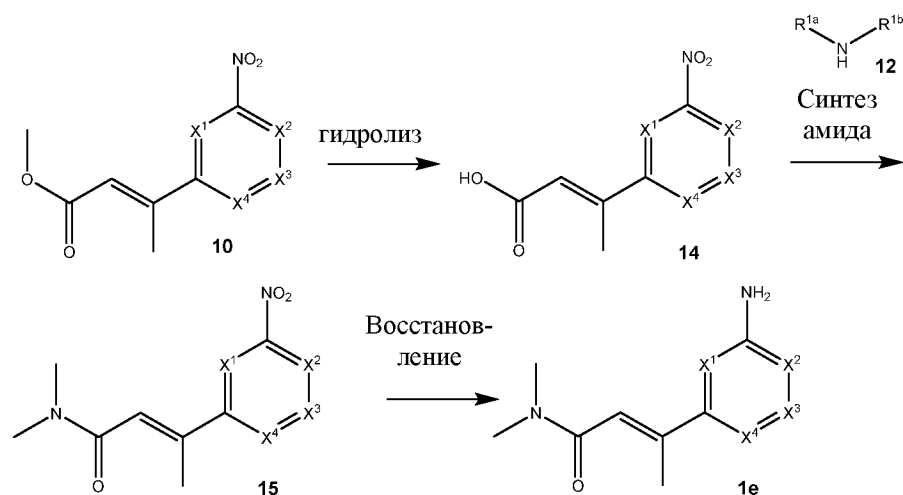
На схеме 5 описан альтернативный синтез промежуточного соединения 1с. Промежуточное соединение 9 может быть получено из коммерческих источников или может быть синтезировано с помощью известных способов, безоговорочно признанных специалистом в данной области. Промежуточное соединение 9 может быть подвергнуто синтезу олефинов путем использования катализируемых металлами реакций кросс-сочетания, таких как реакция Хека, описанная в книге *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Armin de Meijere, François Diederich, 2 Volumes, Second, Revised and Enlarged Edition, 2004, ISBN: 3-527-30518-1, Wiley-VCH и цитируемых в ней ссылках. Промежуточное соединение 9 может быть обработано партнером по сочетанию с олефинами в присутствии металлического катализатора, такого как дихлорбис(три-о-толилфосфин)-палладий(II) и тетрабутиламмония бромид, в присутствии основания (Et₃N, DIPEA и др.) в растворителе (DMAc, DMF и др.) в условиях нагревания с получением промежуточного соединения 10. Промежуточное соединение 10 может быть восстановлено до промежуточного соединения 1с с использованием условий, признанных специалистом в данной области, включая, но без ограничения, описанные условия, такие как нагревание в присутствии реагента, такого как хлорид олова(II), в полярном протонном растворителе (например, вода). Полученное таким образом промежуточное соединение 1с может быть превращено в соединения формулы I, как описано на схеме 1.

СХЕМА 6



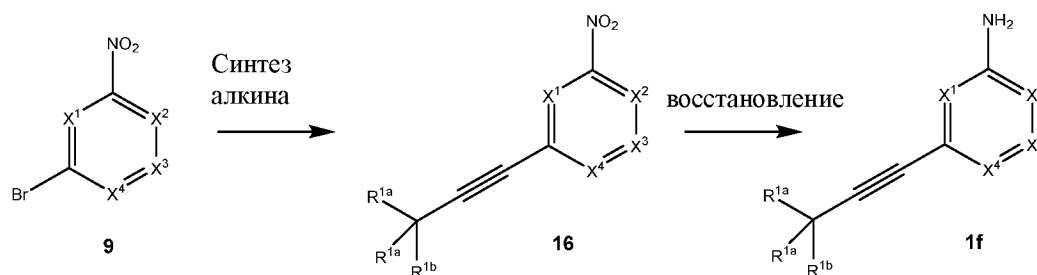
На схеме 6 описан синтез промежуточных соединений 1d. Промежуточное соединение 6 может быть синтезировано, как описано на схеме 2. Промежуточное соединение 6 может быть подвергнуто гидролизу сложного метилового эфира основанием гидроксидом щелочного металла с получением промежуточного соединения 11. Промежуточное соединение 11 может быть активировано для ацилирования с использованием любого количества реагентов, признанных специалистом в данной области (например, оксихлорид фосфора, тионилхлорид, оксалилхлорид, метил- или алкилхлорформиат и др.), в полярном апротонном растворителе (например, DCM, THF и др.) при температурах в диапазоне от $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Затем промежуточное соединение активированной кислоты может вступать в реакцию с промежуточным соединением 12 в присутствии основания (например, пиридин, DMAP, 2-(диметиламино)пиридин, N-метилморфолин и др., или комбинация по меньшей мере двух из указанных соединений) с образованием промежуточного соединения 13. Промежуточные соединения 12 могут быть получены из коммерческих источников или могут быть синтезированы с помощью известных способов, признанных специалистом в данной области. Промежуточное соединение 13 может быть восстановлено до промежуточного соединения 1d с использованием условий, признанных специалистом в данной области, включая, но без ограничения, описанные условия, такие как нагревание в присутствии реагента, такого как хлорид олова(II), в полярном протонном растворителе (например, вода). Полученное таким образом промежуточное соединение 1d может быть превращено в соединения формулы I, как описано на схеме 1.

СХЕМА 7



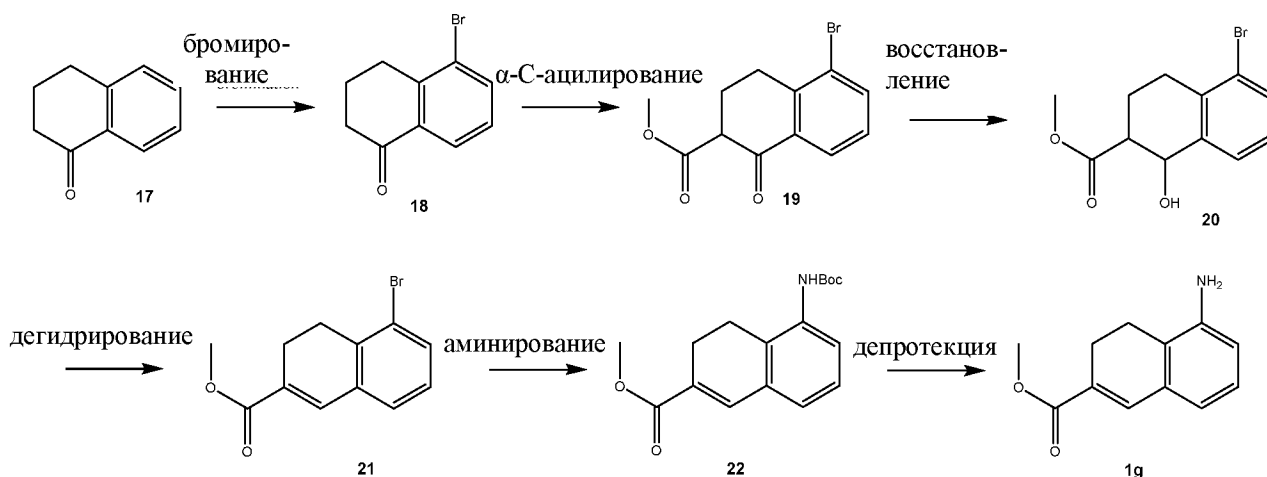
На схеме 7 описан синтез промежуточных соединений 1e. Промежуточное соединение 10 может быть синтезировано, как описано на схеме 5. Промежуточное соединение 10 может быть подвергнуто гидролизу сложного метилового эфира основанием гидроксидом щелочного металла с получением промежуточного соединения 14. Промежуточное соединение 14 может быть активировано для ацилирования с использованием любого количества реагентов, признанных специалистом в данной области (например, оксихлорид фосфора, тионилхлорид, оксалилхлорид, метил- или алкилхлорформиат и др.), в полярном апротонном растворителе (например, DCM, THF и др.) при температурах в диапазоне от $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Затем промежуточное соединение активированной кислоты может вступать в реакцию с промежуточным соединением 12 в присутствии основания (например, пиридин, DMAP, 2-(диметиламино)пиридин, N-метилморфолин и др., или комбинация по меньшей мере двух из них) с образованием промежуточного соединения 15. Промежуточные соединения 12 могут быть получены из коммерческих источников или могут быть синтезированы с помощью известных способов, безоговорочно признанных специалистом в данной области. Промежуточное соединение 15 может быть восстановлено до промежуточного соединения 1e с использованием условий, признанных специалистом в данной области, включая, но без ограничения, описанные условия, такие как нагревание в присутствии реагента, такого как хлорид олова(II), в полярном протонном растворителе (например, вода). Полученное таким образом промежуточное соединение 1e может быть превращено в соединения формулы I, как описано на схеме 1.

СХЕМА 8



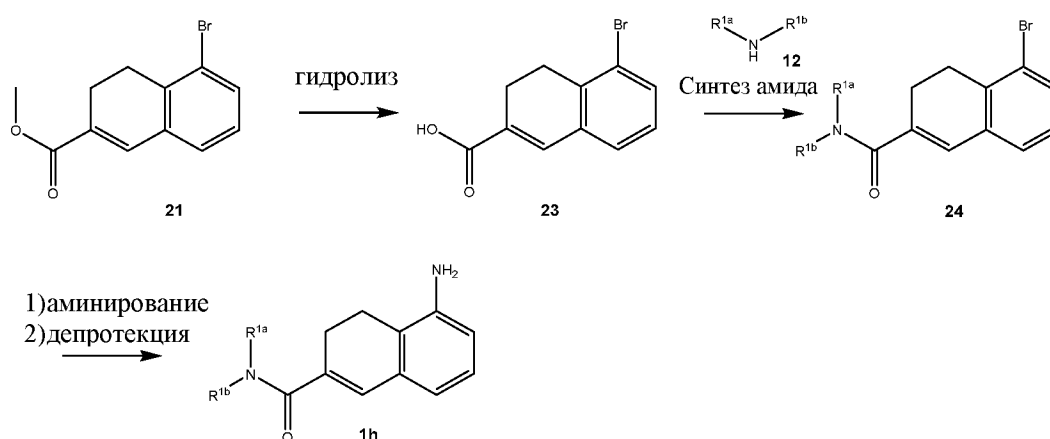
На схеме 8 описан синтез промежуточных соединений 1f. Промежуточное соединение 9 может быть получено из коммерческих источников или может быть синтезировано с помощью известных способов, безоговорочно признанных специалистом в данной области. Промежуточное соединение 9 может быть подвергнуто катализируемой металлом реакции сочетания Соногашира с использованием множества известных способов, признанных специалистом в данной области, включая, но без ограничения, способы, описанные в книге *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Armin de Meijere, François Diederich, 2 Volumes, Second, Revised and Enlarged Edition, 2004, ISBN: 3-527-30518-1, Wiley-VCH и цитируемых в ней ссылок. Промежуточное соединение 9 может быть подвергнуто реакции с подходящим партнером по сочетанию с алкином в полярном апротонном растворителе, таком как DMF, в присутствии основания, такого как Et₃N, и металлического катализатора, такого как дихлорид бис(трифенилфосфин)палладий(II) и йодид меди(I), в условиях нагревания с получением промежуточного соединения 16. Промежуточное соединение 16 может быть восстановлено до промежуточного соединения 1f с использованием условий, признанных специалистами в данной области, включая, но без ограничения, описанные условия, такие как нагревание в присутствии железа с уксусной кислотой и хлоридом аммония в полярном протонном растворителе (например, вода и изопропиловый спирт). Полученное таким образом промежуточное соединение 1f может быть превращено в соединения формулы I, как описано на схеме 1.

СХЕМА 9



На схеме 9 описан синтез промежуточного соединения 1g. Промежуточное соединение 17 может быть получено из коммерческих источников или может быть синтезировано с помощью известных способов, безоговорочно признанных специалистом в данной области. Промежуточное соединение 17 может быть подвергнуто обработке AlCl_3 в присутствии брома в условиях нагревания с получением соответствующего бромзамещенного промежуточного соединения 18. Промежуточное соединение брома 18 может быть подвергнуто ацилированию в присутствии основания, такого как NaNH , и диметилкарбоната в сухом толуоле в условиях нагревания с получением промежуточного соединения 19. Промежуточное соединение 19 может быть подвергнуто восстановлению с помощью восстанавливающего агента (например, NaBH_4 , DIBAL-H и др.) в полярном протонном растворителе (например, MeOH, EtOH и др.) с получением втор-спирта 20, который подвергали элиминированию путем обработки p-TSA в условиях нагревания с получением промежуточного соединения 21. Промежуточное соединение 21 может быть подвергнуто сочетанию Бухвальда в присутствии металлического катализатора, такого как $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, и соответствующего лиганда (включая, но без ограничения, лиганды, такие как 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен) с партнером по сочетанию *трет*-бутилкарбаматом и Cs_2CO_3 в качестве основания с получением Boc-защищенного промежуточного соединения анилина 22. Промежуточное соединение 22 может быть подвергнуто депротекции в растворителе (например, DCM, THF и др.) с помощью кислоты (например, TFA, HCl в диоксане и др.) с получением промежуточного соединения 1g.

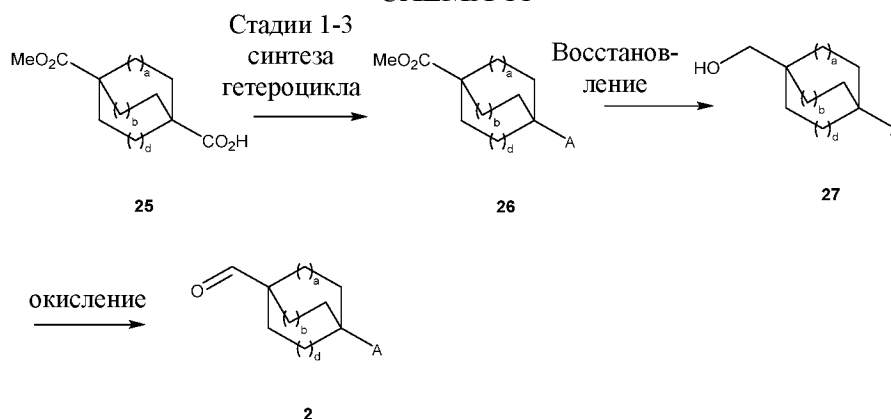
СХЕМА 10А



На схеме 10 описан синтез промежуточных соединений 1h. Промежуточное соединение 21 может быть синтезировано, как описано на схеме 9. Промежуточное соединение 21 может быть подвергнуто гидролизу сложного метилового эфира основанием гидроксидом щелочного металла с получением промежуточного соединения 23. Промежуточное соединение 23 может быть активировано для ацилирования с использованием любого количества реагентов, признанных специалистом в данной области (например, оксихлорид фосфора, тионилхлорид, оксалилхлорид, метил- или алкилхлорформиат и др.) в полярном апротонном растворителе (например, DCM, THF и др.) при температурах в диапазоне от $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Затем промежуточное соединение активированной кислоты может вступать в реакцию с промежуточным соединением 12 в присутствии основания (например, пиридин, DMAP, 2-(диметиламино)пиридин, N-метилморфолин и др., или комбинация по меньшей мере двух из них) с образованием промежуточного соединения 24. Промежуточные соединения 12 могут быть получены из коммерческих источников или могут быть синтезированы с помощью известных способов, безоговорочно признанных специалистом в данной области. Промежуточное соединение 24 может быть превращено в промежуточное соединение 1h с использованием условий, описанных на схеме 9, посредством последовательных стадий аминирования и депротекции. Полученное таким образом промежуточное соединение 1h может быть превращено в соединения формулы I, как описано на схеме 1.

Промежуточные соединения 2 (схема 1) могут быть получены различными путями, как показано на схеме 11, с использованием множества известных способов, признанных специалистом в данной области, включая, но без ограничения, следующие способы.

СХЕМА 11



На схеме 11 описан синтез промежуточного соединения 2. Коммерчески доступная 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота 25 может быть подвергнута синтезу гетероциклического кольца с получением соединений промежуточного соединения 26.

Образование гетероцикла (A). Фрагмент карбоновой кислоты соединения 25 может быть превращен в различные гетероциклы (A) с использованием множества известных способов, признанных специалистами в данной области, включая, но без ограничения, следующие способы:

A = 1,2,4-оксадиазол. Промежуточное соединение 25 может быть подвергнуто сочетанию с различными амидоксимами (полученными из соответствующих нитрилов путем реакции с гидроксиламином; см. Hirawat, S., et al. WO 2006/110483) с использованием связующего реагента для образования амидной связи (например, CDI, BOP, EDC и др.) в полярном апротонном растворителе (например, THF, 1,4-диоксан, DMF и др.) при комнатной температуре. Затем ациклическое промежуточное соединение может быть подвергнуто циклизации при повышенных температурах (от 60 °C до 100 °C). Альтернативно, циклизация *in situ* может быть осуществлена путем выполнения сочетания кислоты 25 с амидоксимами при повышенных температурах (от 60 °C до 100 °C).

A = 1,2,5-оксадиазол. Промежуточное соединение 25 может быть превращено в 1,2,5-оксадиазол, как описано в работе Broström, J. et al. *J. Med. Chem.* 2012, 55, 1817-1830 и описанных в ней ссылок.

A = 1,3,4-оксадиазол или A = 1,3,4-тиадиазол. Промежуточное соединение 25 можно сочетать с гидразидом уксусной кислоты (описано в WO 2014/071247, Bradner, J.E., et al.), используя связующий реагент для образования амидной связи (например, CDI, BOP, EDC и др.) в полярном апротонном растворителе (например, THF, 1,4-

диоксан DMF, MeCN и др.). Промежуточное соединение ациклического гидразиды может быть затем циклизовано до 1,3,4-оксадиазола или 1,3,4-тиадиазола с использованием, соответственно, 4-толуолсульфоновой кислоты (Stabile, P. et al. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 4801-4805) или реагента Лавессона (Kitamura, S., et al. PCT Int. Appl., 2008011130, 2008).

A = 3-замещенный 5-алкил-1-метил-1*H*-пиразол. Метилкетоны могут быть обработаны основанием и хлорангидридом промежуточного соединения 25 с получением дикетона, который после реакции с солью замещенного или незамещенного гидразина в полярном протонном растворителе, таком как этанол, при температуре кипения дает сложный эфир 26, где A представляет собой алкилзамещенный или незамещенный пиразол. (Как описано в Cadilla, R., et al. WO 03/074495 A1).

A = изоксазол. Дикетон, полученный из промежуточного соединения 25, как описано выше, после реакции с хлористоводородной солью гидроксиламина в полярном протонном растворителе, таком как этанол, при температуре кипения может дать сложный эфир 26, где A представляет собой алкилзамещенный изоксазол (как описано в Cadilla, R., et al. WO 03/074495 A1).

A = 5-(3-алкил-1-метил-1*H*-пиразол). Дикетон, полученный из промежуточного соединения 25, как описано выше, при реакции с алкилгидразином в полярном протонном растворителе, таком как этанол, при температуре кипения может дать сложный эфир 26, где A представляет собой алкилзамещенный пиразол.

A = замещенный гетероарил. Промежуточное соединение 25 может быть подвергнуто реакции Миниски с замещенными гетероарильными соединениями, такими как пиридин, пиримидин, пиридазин, пиазин, хинолин, пиразол и др., в присутствии нитрата серебра и персульфата калия или персульфата аммония в смеси DCM (или любых других условиях, которые могут быть использованы для образования углерод-центрированного радикала) и воды в качестве растворителя при температуре окружающей среды с получением сложного эфира 26 (как описано в работе Ling-Bo, Qu et al. *Org. Biomol. Chem.*, 2015, 13, 2750–2755 и обзорной статье: Duncton, M. A. J. *Med. Chem. Commun.*, 2011, 2, 1135-1161, и описанных в них ссылок).

A = 2-бензотиазол. Метод A: Промежуточное соединение 25 может быть подвергнуто сочетанию с замещенным 2-аминобензолтиолом (см., в целом Chedekel, M.R., et al. *Synth. Commun.* 1980, 10, 167-173; синтез различных 2-аминобензолтиолов) с использованием связующего реагента для образования амидной связи (например, BOP,

ТЗР, EDC и др.) в полярном апротонном растворителе (например, DCE, THF и др.). Реакция сочетания может быть проведена при повышенных температурах (от 60 °C до 80 °C), тем самым обеспечивая *in situ* образование циклизованного 2-бензотиазола.

Метод В: Альтернативно, промежуточное соединение 25 может быть подвергнуто сочетанию с замещенным 2-хлоранилином (коммерчески доступным) с использованием связующего реагента для образования амидной связи (например, ТЗР, ВОР и др.) или путем активации промежуточного соединения 25 для ацилирования с использованием любого количества реагентов (например, оксалилхлорид, POCl_3 и др.). Полученный в результате карбоксамид может быть обработан реактивом Лавессона при повышенной температуре (120 °C), тем самым осуществляя циклизацию *in situ* до 2-бензотиазола.

А = 2-бензоксазол. Промежуточное соединение 25 может быть подвергнуто сочетанию с замещенным 2-аминофенолом (коммерчески доступным) с использованием связующего реагента для образования амидной связи (например, ВОР, EDC и др.) в полярном апротонном растворителе (например, DMF, THF и др.). Циклизация может быть осуществлена при кипячении толуола с обратным холодильником в присутствии тозиновой кислоты.

А = 2-бензимидазол. Промежуточное соединение 25 может быть подвергнуто сочетанию с этил-3,4-диаминобензоатом с использованием связующего реагента для образования амидной связи (например, ТВТУ, ТЗР, Р_уВОР и др.) в полярном апротонном растворителе (например, DMF, NMP и др.), затем подвергнуто циклизации до 2-бензимидазола в кислых условиях (чистый АсОН) при повышенных температурах (115 °C).

А = 2-хиназолин. Промежуточное соединение 25 может быть подвергнуто сочетанию с дигидрохлоридом 4-амино-3-(аминометил)бензоата (Pascal, R. et al. *Eur. J. Org. Chem.* 2000, 22, 3755-3761), используя связующий реагент для образования амидной связи (например, НВТУ, EDC, Р_уВОР и др.) в полярном апротонном растворителе (например, MeCN, THF и др.). Циклизация может быть проведена в кислых условиях (чистый АсОН) при повышенных температурах (115 °C). Полученное промежуточное соединение дигидрохиназолина может быть окислено до 2-хиназолина с использованием окисляющего агента, такого как DDQ.

А = 1-триазол. Промежуточное соединение 25 может быть превращено в соответствующий амин посредством перегруппировки Курциуса (как описано в Shioiri, T. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 6203–6205). Амин после обработки реагентом, таким

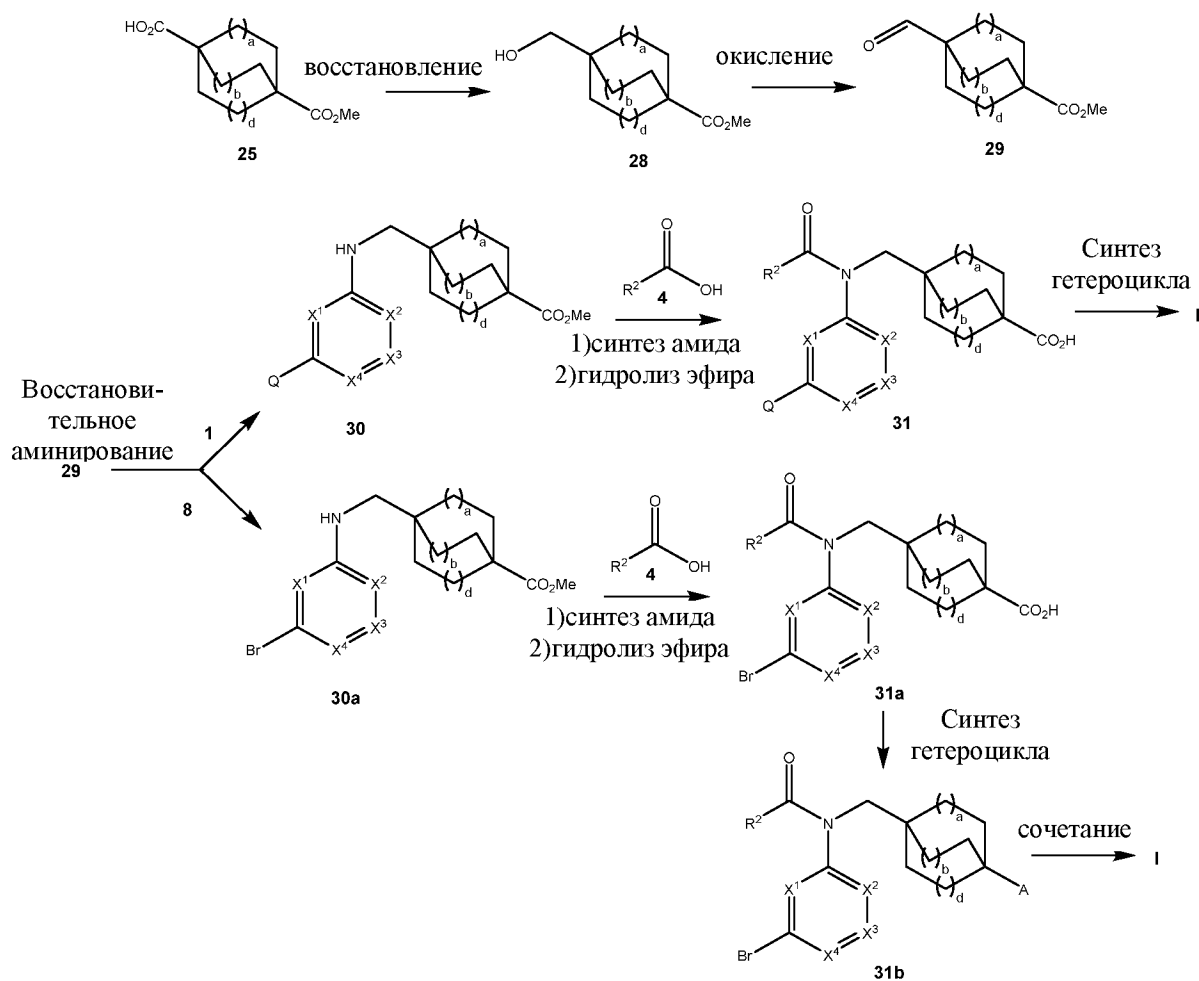
как п-толуолсульфонилазид, может быть превращен в соответствующий азид, который после реакции с подходящим алкином (как описано в Bogen, B. C. et al *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, *130*, 8923-8930) дает триазол.

A = замещенный 1,2,4-триазол. Промежуточное соединение 25 может быть превращено в соответствующий гидразид и подвергнуто реакции с замещенным карбоксамидом в присутствии ангидрида трифторметансульфоновой кислоты и 2-фторпиридина в условиях нагревания, как описано Charette, A. B. et al. *Org. Lett.*, 2015, *17*, 1184–1187.

«A» может представлять собой другие гетероциклы, такие как замещенные, а также незамещенные оксазолы, тиазолы, имидазолы, изоксазолы, триазолы, пиразолы, и их можно синтезировать, как описано в работе: Wloch, J. et al *Org. Lett.* 2014, *16*, 4094–4097 и цитируемых в ней ссылок. Альтернативно, кислотная функциональная группа промежуточного соединения 25 может быть превращена в гетероциклы, как описано на схемах 2-9, используя способы и описанные в них ссылки на литературу.

Промежуточное соединение 26 может быть подвергнуто восстановлению восстанавливающим агентом (например, LAH, DIBAL-H, NaBH₄ и др.) в хлорированном или эфирном растворителе (например, DCM, простой эфир, 1,4-диоксан, THF и др.) с получением промежуточного соединения 27. Промежуточное соединение 27 может быть окислено методами, признанными специалистом в данной области, используя условия окисления (например, периодинан Десса-Мартина, условия окисления Сверна, PDC и др.), с получением промежуточного соединения 2.

СХЕМА 12

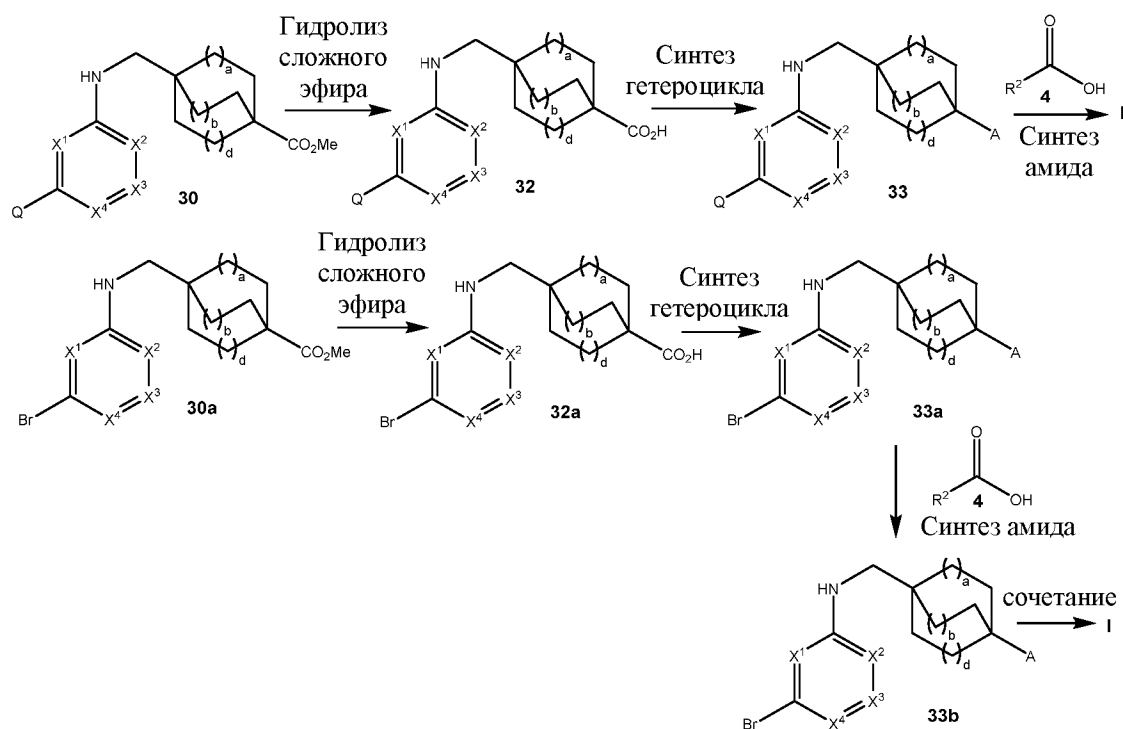


На схеме 12 описан альтернативный синтез соединений формулы I с измененной последовательностью стадий. Коммерчески доступная 4-(метоксикарбонил)бицикло-[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота 25 может быть подвергнута восстановлению в присутствии восстанавливающего агента на основе гидроксида (например, LAH, DIBAL-H, NaBH₄ и др.) с получением промежуточного соединения 28. Промежуточное соединение 28 может быть окислено до промежуточного соединения 29 методами, признанными специалистами в данной области, используя условия окисления (например, периодинан Десса-Мартина, условия окисления Сверна, PDC или PCC и др.). Промежуточное соединение 1 и промежуточное соединение 29 можно подвергнуть взаимодействию в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, в подходящем полярном протонном растворителе (например, MeOH, EtOH и др.) при комнатной температуре или температуре кипения с последующим восстановлением с помощью восстановительных агентов (например, цианоборгидрида натрия, триацетоксиборгидрида натрия и др.) с получением промежуточного соединения 30. Промежуточное соединение 4 может быть активировано для ацилирования с

использованием любого количества реагентов, признанных специалистом в данной области (например, тионилхлорид, оксихлорид фосфора, оксалилхлорид, метил или этилхлорформиат и др.), в полярном апротонном растворителе (например, DCM, THF и др.) при температурах в диапазоне от $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ до температуры кипения. Промежуточное соединение активированной кислоты может вступать в реакцию с промежуточным соединением 30 в присутствии основания с образованием соответствующего амида. Последующий гидролиз сложного метилового эфира основанием гидроксидом щелочного металла может дать промежуточное соединение 31. Промежуточное соединение 31 может быть превращено в различные гетероциклы (A), используя многочисленные известные способы, признанные специалистом в данной области, включая, но без ограничения, способы, описанные на схеме 11, с получением соединений формулы I.

Альтернативно, промежуточное соединение 29 и промежуточное соединение 8 могут быть подвергнуты восстановительному аминированию с использованием множества известных способов, признанных специалистом в данной области. Синтез имида в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, в подходящем полярном протонном растворителе (например, MeOH, EtOH и др.) при комнатной температуре или при температуре кипения с последующим восстановлением имида с помощью восстанавливающих агентов (например, цианоборгидрид натрия, триацетоксиборгидрид натрия и др.) обеспечивает получение промежуточного соединения 30a. Промежуточное соединение 4 может быть активировано для ацилирования с использованием любого количества реагентов, признанных специалистом в данной области (например, тионилхлорид, оксихлорид фосфора, оксалилхлорид, метил- или этилхлорформиат и др.) в полярном апротонном растворителе (например, DCM, THF и др.) при температурах в диапазоне от $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ до температуры кипения. Промежуточное соединение активированной кислоты может вступать в реакцию с промежуточным соединением 30a в присутствии основания с образованием соответствующего амида. Последующий гидролиз сложного метилового эфира основанием гидроксидом щелочного металла может дать промежуточное соединение 31a. Промежуточное соединение 31a может быть превращено в различные гетероциклы (A), используя многочисленные известные способы, признанные специалистом в данной области, включая, но без ограничения, способы, описанные на схеме 11, с получением промежуточного соединения 31b. Промежуточное соединение 31b может быть подвергнуто катализируемым металлами реакциям кросс-сочетания с

использованием множества известных способов, признанных специалистом в данной области, включая, но без ограничения, способы, описанные в *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Armin de Meijere, François Diederich, 2 Volumes, Second, Revised and Enlarged Edition, 2004, ISBN: 3-527-30518-1, Wiley-VCH и цитируемые там ссылки. Промежуточное соединение 31b может быть подвергнуто катализируемому металлом сочетанию Соногашира. Эти реакции сочетания могут быть осуществлены в присутствии металлического катализатора $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ и CuI в присутствии основания, такого как триэтиламин, в полярном апротонном растворителе, таком как DMF, при 90 °C. Реакции сочетания промежуточного соединения 31b могут быть осуществлены с различными подходящими партнерами по сочетанию, такими как замещенные алкины, с получением соединений, представленных формулой I. Промежуточное соединение 31b может быть подвергнуто катализируемому металлами сочетанию Хека. Эти реакции сочетания могут быть осуществлены в присутствии металлического катализатора, такого как дихлорбис(три-о-толилфосфин)палладий(II) и тетрабутиламмония бромид, в присутствии основания (Et_3N , DIPEA и др.) в растворителе (DMAc, DMF и др.) в условиях нагревания. Реакции сочетания промежуточного соединения 31b могут быть осуществлены с различными подходящими партнерами по сочетанию, такими как замещенные алкены, алкенилгалогениды или трифлаты, с получением соединений, представленных формулой I. Промежуточное соединение 31b может быть превращено в борорганический реагент, используя бис(пинаколато)дибор, бис(неопентилгликолато)дибор и др. в присутствии палладиевого катализатора, такого как $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, и основания, такого как ацетат калия, в растворителе (например, диоксан, DMSO и др.) при температуре кипения, который при сочетании с подходящими партнерами по сочетанию, такими как алкены, алкенилгалогениды или трифлаты и др., в реакции сочетания Сузуки дает соединения, представленные формулой I. Альтернативно, промежуточное соединение 31b может быть превращено в оловоорганический реагент с использованием гексаметилолова в присутствии палладиевого катализатора и в растворителе (например, толуол, THF и др.) при температуре кипения, который при сочетании с подходящими партнерами по сочетанию, такими как алкенилгалогениды или трифлаты и др., в реакции сочетания по типу Стилле (Sherer, B., et al. PCT Int. Appl., 2016/039734, 2016) обеспечивает получение соединений, представленных формулой I.



На схеме 13 описан альтернативный синтез соединений формулы I с измененной последовательностью стадий.

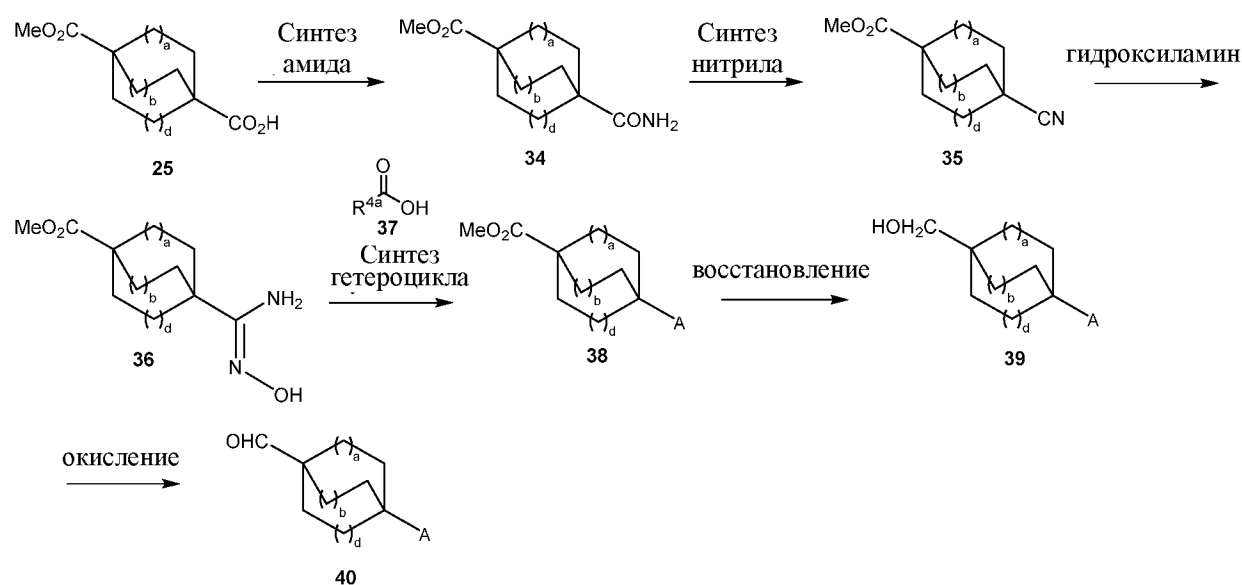
Промежуточное соединение 30 (описано на схеме 12) может быть подвергнуто гидролизу сложного метилового эфира основанием гидроксидом щелочного металла с получением промежуточного соединения 32. Промежуточное соединение 32 может быть превращено в различные гетероциклы (A) с использованием множества известных способов, признанных специалистом в данной области, включая, но без ограничения, способы, описанные на схеме 11, с получением соединений формулы 33. Промежуточное соединение 4 может быть активировано для ацилирования с использованием любого количества реагентов, признанных специалистом в данной области (например, тионилхлорид, оксихлорид фосфора, оксалилхлорид, метил- или этилхлорформиат и др.) в полярном апротонном растворителе (например, DCM, THF и др.) при температуре в диапазоне от $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ до температуры кипения. Промежуточное соединение активированной кислоты может вступать в реакцию с промежуточным соединением 33 в присутствии основания с образованием соединений формулы I.

Альтернативно, промежуточное соединение 30a (описано на схеме 12) может быть подвергнуто гидролизу сложного метилового эфира с помощью основания гидроксида щелочного металла с получением промежуточного соединения 32a. Промежуточное соединение 32a может быть превращено в различные гетероциклы (A),

используя многочисленные известные способы, признанные специалистом в данной области, включая, но без ограничения, способы, описанные на схеме 11, с получением соединений формулы 33a. Промежуточное соединение 4 может быть активировано для ацилирования с использованием любого количества реагентов, признанных специалистом в данной области (например, тионилхлорид, оксихлорид фосфора, оксалилхлорид, метил или этилхлорформиат и др.) в полярном апротонном растворителе (например, DCM, THF и др.), при температуре в диапазоне от -30 °C до температуры кипения. Промежуточное соединение активированной кислоты может быть подвергнуто реакции с промежуточным соединением 33a в присутствии основания с образованием промежуточного соединения 33b. Промежуточное соединение 33b может быть подвергнуто катализируемым металлами реакциям кросс-сочетания с использованием множества известных способов, признанных специалистом в данной области, включая, но без ограничения, способы, описанные в *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Armin de Meijere, François Diederich, 2 Volumes, Second, Revised and Enlarged Edition, 2004, ISBN: 3-527-30518-1, Wiley-VCH, и цитируемых в нем ссылок. Промежуточное соединение 33b может быть подвергнуто катализируемому металлом сочетанию Соногашира. Эти реакции сочетания могут быть осуществлены в присутствии металлического катализатора $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ и CuI в присутствии основания, такого как триэтиламин, в полярном апротонном растворителе, таком как DMF, при 90 °C. Реакции сочетания промежуточного соединения 33b могут быть осуществлены с различными подходящими партнерами по сочетанию, такими как замещенные алкины, с получением соединений, представленных формулой I. Промежуточное соединение 33b может быть подвергнуто катализируемому металлами сочетанию Хека. Эти реакции сочетания могут быть осуществлены в присутствии металлического катализатора, такого как дихлорбис(три-о-толилфосфин)палладий(II) и тетрабутиламмония бромид, в присутствии основания (Et_3N , DIPEA и др.) в растворителе (DMAc, DMF и др.) в условиях нагревания. Реакции сочетания промежуточного соединения 33b могут быть осуществлены с различными подходящими партнерами по сочетанию, такими как замещенные алкены, алкенилгалогениды или трифлаты, с получением соединений, представленных формулой I. Промежуточное соединение 33b может быть превращено в борорганический реагент, используя бис(пинаколато)дибор, бис(неопентилгликолато)-дибор и др., в присутствии палладиевого катализатора, такого как $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, и основания, такого как ацетат калия, в растворителе (например, диоксан, DMSO и др.)

при температуре кипения, который при сочетании с подходящими партнерами по сочетанию, такими как алкены, алкенилгалогениды или трифлаты и др., в реакции сочетания Сузуки, дает соединения, представленные формулой I. Альтернативно, промежуточное соединение 33b может быть превращено в оловоорганический реагент с использованием гексаметилолова в присутствии палладиевого катализатора и в растворителе (например, толуол, THF и др.) при температуре кипения, который после сочетания с подходящими партнерами по сочетанию, такими как алкенилгалогениды или трифлаты и др., в реакции сочетания по типу Стилле (Sherer, B., et al. PCT Int. Appl., 2016/039734, 2016), дает соединения, представленные формулой I.

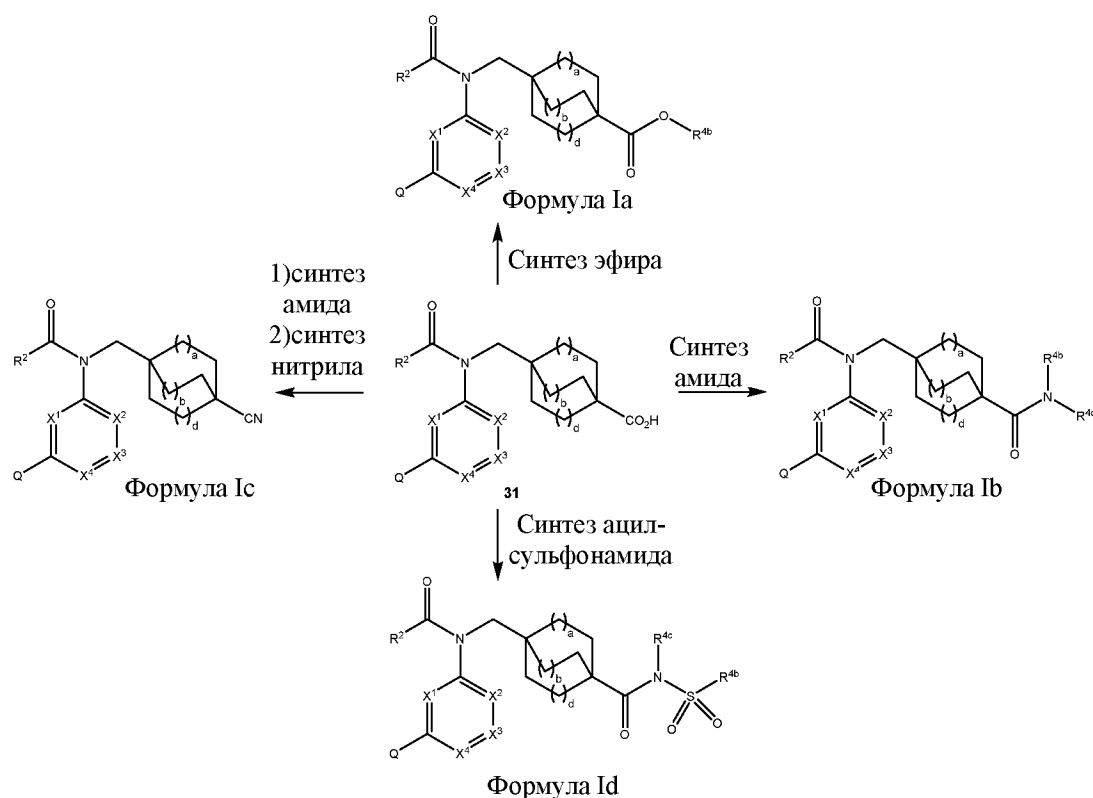
СХЕМА 14



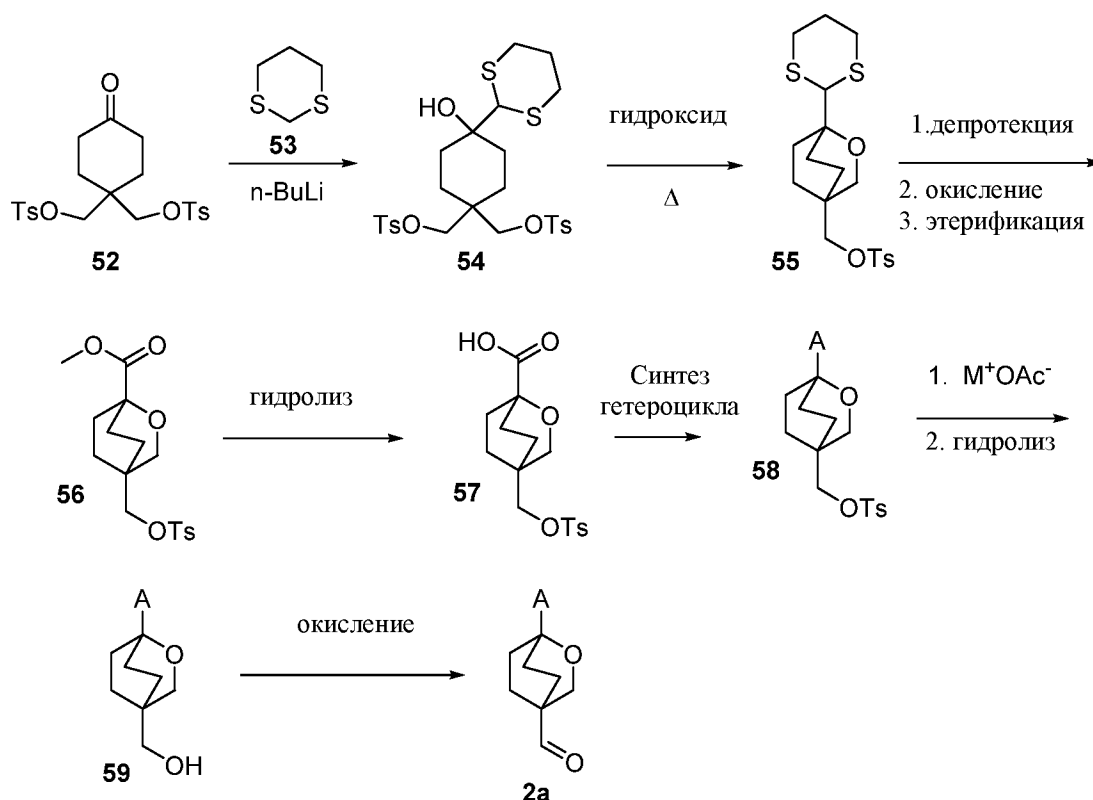
На схеме 14 описан синтез промежуточного соединения 40, где А представляет собой 3-(5-замещенное-1,2,4-оксадиазолильное) кольцо. Коммерчески доступная 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота 25 может быть подвергнута амидному синтезу путем обработки активирующим агентом, таким как BOP, HATU и др., в присутствии растворителя, такого как DCM и DMF, и органического основания, такого как Et₃N, DIPEA и др., при температуре окружающей среды в присутствии хлорида аммония с получением промежуточного соединения 34. Промежуточное соединение 34 можно превратить в промежуточное соединение 35 путем обработки трифторуксусным ангидридом в пиридине при 0 °С или путем обработки POCl₃ и основанием, таким как имидазол. Промежуточное соединение 36 может быть синтезировано путем реакции промежуточного соединения 35 с гидроксиламином; см. Hirawat, S., et al. WO 2006/110483. По-разному замещенные

промежуточные соединения 37 могут быть подвергнуты реакции сочетания с промежуточными соединениями 36 с использованием связующего реагента для образования амидной связи (например, CDI, BOP, EDC и др.) в полярном апротонном растворителе (например, THF, 1,4-диоксан, DMF и др.) при комнатной температуре. Ациклическое промежуточное соединение может быть затем циклизовано при повышенных температурах (от 60 °C до 100 °C). Альтернативно, циклизация *in situ* может быть осуществлена путем проведения сочетания кислот 37 с амидоксимами 36 при повышенных температурах (от 60 °C до 100 °C) с получением промежуточных соединений формулы 38. Восстановление промежуточного соединения 38 может быть выполнено в присутствии восстанавливающих агентов на основе гидрида (например, ЛАН, DIBAL-H, NaBH₄ и др.) в хлорированном или эфирном растворителе, таком как DCM, простой эфир, 1,4-диоксан, THF и др., с получением промежуточного соединения 39. Промежуточное соединение 39 может быть окислено до промежуточного соединения 40 по методикам, признанным специалистом в данной области, с использованием условий окисления (например, периодан Десс-Мартина, условия окисления Сверна, PDC, PCC и др.). Промежуточные соединения 40 могут быть превращены в соединения формулы I с помощью стадий, описанных на схеме 1.

СХЕМА 15



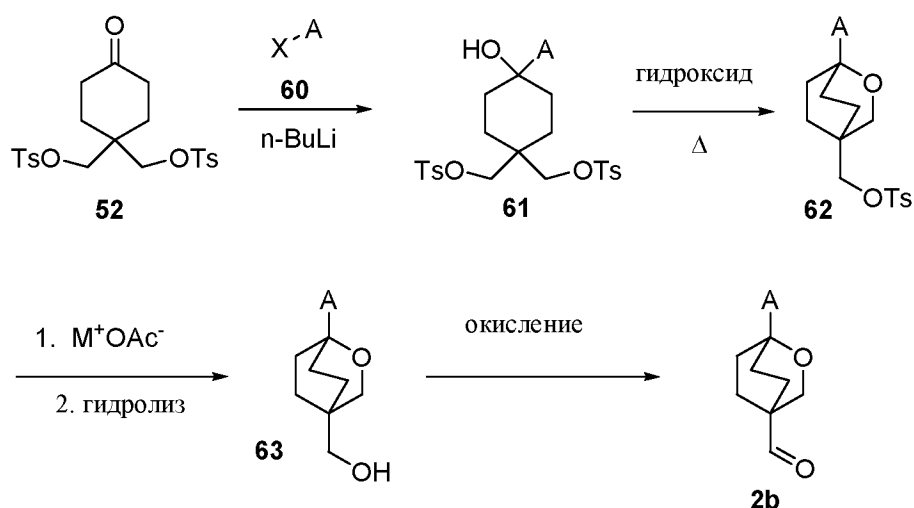
На схеме 15 описан синтез соединений формулы I (a-d). Промежуточные соединения, представленные формулой 31 (синтез описан на схеме 12), могут быть подвергнуты этерификации. Промежуточное соединение 31 может быть активировано для ацилирования с использованием любого количества реагентов, признанных специалистом в данной области (например, тионилхлорид, оксихлорид фосфора, оксалилхлорид, метилхлорформиат или этилхлорформиат и др.) в полярном апротонном растворителе (например, DCM, THF и др.) при температурах в диапазоне от -30 °C до температуры кипения. Промежуточное соединение активированной кислоты может взаимодействовать со спиртами в присутствии основания с образованием соединений формулы Ia. Промежуточное соединение 31 может быть подвергнуто синтезу амида путем активации кислоты с помощью активирующего агента (например, BOP, CDI, HATU и др.) в растворителе (например, DCM, DMF и др.) в присутствии основания (например, Et₃N, DIPEA и др.) при температуре окружающей среды или в условиях нагревания в присутствии хлорида аммония или замещенного амина (например, алкил, циклоалкил, арил, гетероарил и др.) с получением амидов формулы Ib. Промежуточное соединение 31 может быть подвергнуто синтезу первичного амида путем обработки активирующим агентом (например, BOP, CDI, HATU и др.) в растворителе (например, DCM, DMF и др.) в присутствии основания (например, Et₃N, DIPEA и др.) и хлорида аммония при температуре окружающей среды. Полученный таким образом первичный амид может быть обработан i) трифторуксусным ангидридом в пиридине при 0 °C или ii) POCl₃ и имидазолом с получением нитрилов формулы Ic. Промежуточное соединение 31 может быть активировано с использованием любого количества реагентов, признанных специалистом в данной области (например, тионилхлорид, оксихлорид фосфора, оксалилхлорид, метилхлорформиат или этилхлорформиат) в полярном апротонном растворителе (например, DCM, THF и др.) при температурах в диапазоне от от -30 °C до температуры кипения. Промежуточное соединение активированной кислоты может взаимодействовать с сульфонидами в присутствии основания (например, пиридин, DMAP, 2-(диметиламино)пиридин, N-метилморфолин и др.) в полярном апротонном растворителе (например, DCM, THF и др.) при температурах в диапазоне от 0 °C до 90 °C с образованием ацилсульфонамидов формулы Id.



На схеме 16 описан синтез промежуточного соединения 2a. Промежуточное соединение 52 может быть синтезировано в соответствии со способами, описанными Singh, S. B. et al. (*ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, 5, 609-614). Промежуточное соединение 53 может быть депротонировано с помощью n-BuLi в эфирном растворителе (например, THF, 1,4-диоксан и др.) при температуре в диапазоне от -78 °C до 0 °C, а затем подвергнуто взаимодействию с промежуточным соединением 52 с получением промежуточного соединения 54. Промежуточное соединение 54 может быть циклизовано в присутствии основания гидроксида щелочного металла при повышенной температуре (70 °C) с образованием промежуточного соединения 55. Депротекция тиацетала может быть выполнена с использованием любого количества реагентов (например, NCS, Hg(ClO₄)₂, DDQ и др.) с получением альдегида, который может быть окислен до кислоты с использованием окисляющего агента (NaClO₂, PCC или PDC, KMnO₄ и др.), а затем этерифицирован реакцией с иодметаном с получением промежуточного соединения 56. Последующий гидролиз промежуточного соединения 56 с помощью основания гидроксида щелочного металла может дать промежуточное соединение 57. Промежуточное соединение 57 может быть превращено в различные гетероциклы (A) с использованием множества известных способов, признанных специалистом в данной области, включая, но без ограничения, способы, описанные на

схеме 11, с получением соединений промежуточного соединения 58. Промежуточное соединение 58 может быть обработано солью ацетата (например, CsOAc, KOAc и др.) в полярном апротонном растворителе (например, DMF, NMP и др.) при повышенных температурах (120 °C) с получением соответствующего ацетата, который при последующем гидролизе в кислых условиях (HCl) дает промежуточное соединение 59. Промежуточное соединение 59 может быть окислено с помощью методов, признанных специалистом в данной области, с использованием условий окисления (например, периодинан Десса-Мартина, условия окисления по Сверну, PDC или PCC и др.) с получением соединений формулы 2a. Промежуточные соединения 2a могут быть превращены в соединения формулы I, используя стадии, описанные на схеме 1.

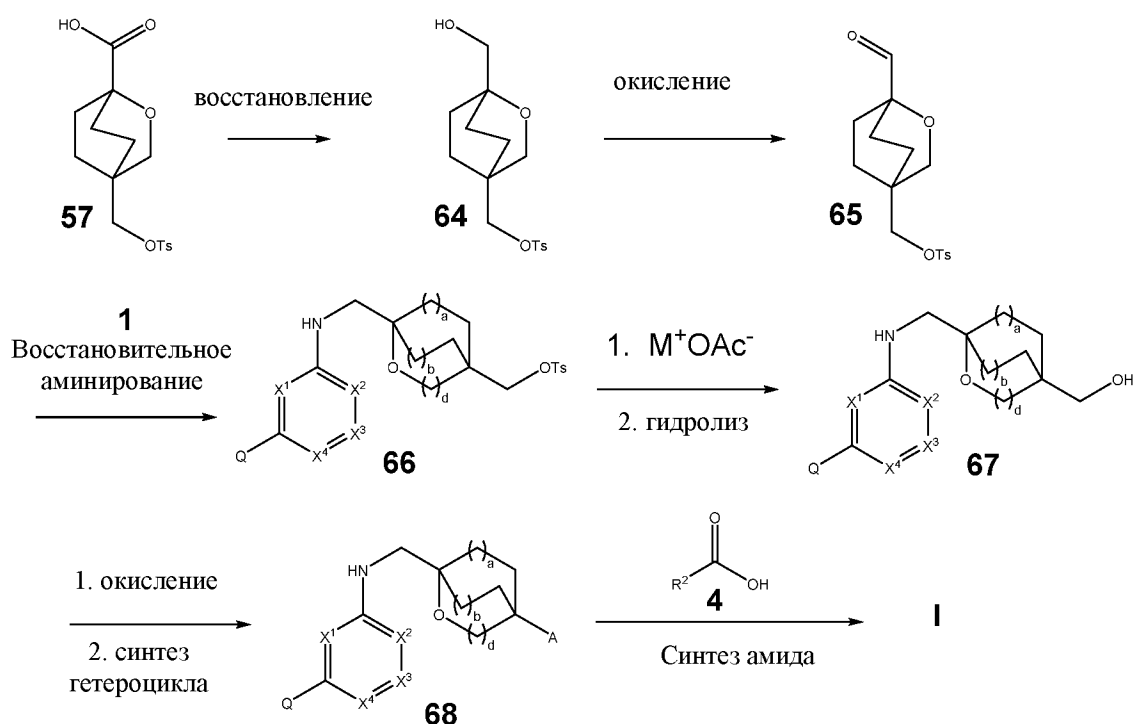
СХЕМА 17



На схеме 17 описан альтернативный синтез промежуточного соединения 2b. Промежуточное соединение 52 может быть синтезировано в соответствии со способами, описанными Singh, S. B. et al. (*ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, 5, 609-614). Галогенированные гетероциклы 60 (коммерчески доступные или полученные способами, известными специалистам в данной области) могут быть обработаны основанием (таким как, например, n-BuLi, s-BuLi, MeLi и др.) в эфирном растворителе (например, THF, 1,4-диоксан и др.) при температуре в диапазоне от -78 °C до 0 °C, а затем подвергнуты реакции с кетоном 52 с получением промежуточного соединения 61. Промежуточное соединение 61 может быть циклизовано в присутствии основания гидроксида щелочного металла при повышенной температуре (70 °C) с получением промежуточного соединения 62. Промежуточное соединение 62 может быть

обработано солью ацетатом (например, CsOAc, KOAc и др.) в полярном апротонном растворителе (например, DMF, NMP и др.) при повышенных температурах (120 °C) с получением соответствующего ацетата, который при последующем гидролизе в кислых условиях (HCl) дает промежуточное соединение 63. Промежуточное соединение 63 может быть окислено методами, признанными специалистом в данной области, с использованием условий окисления (например, периодинан Десса-Мартина, условия окисления по Сверну, PDC или PCC и др.) с получением промежуточного соединения 2b. Промежуточное соединение 2b превращают в соединения формулы I, используя стадии, описанные на схеме 1.

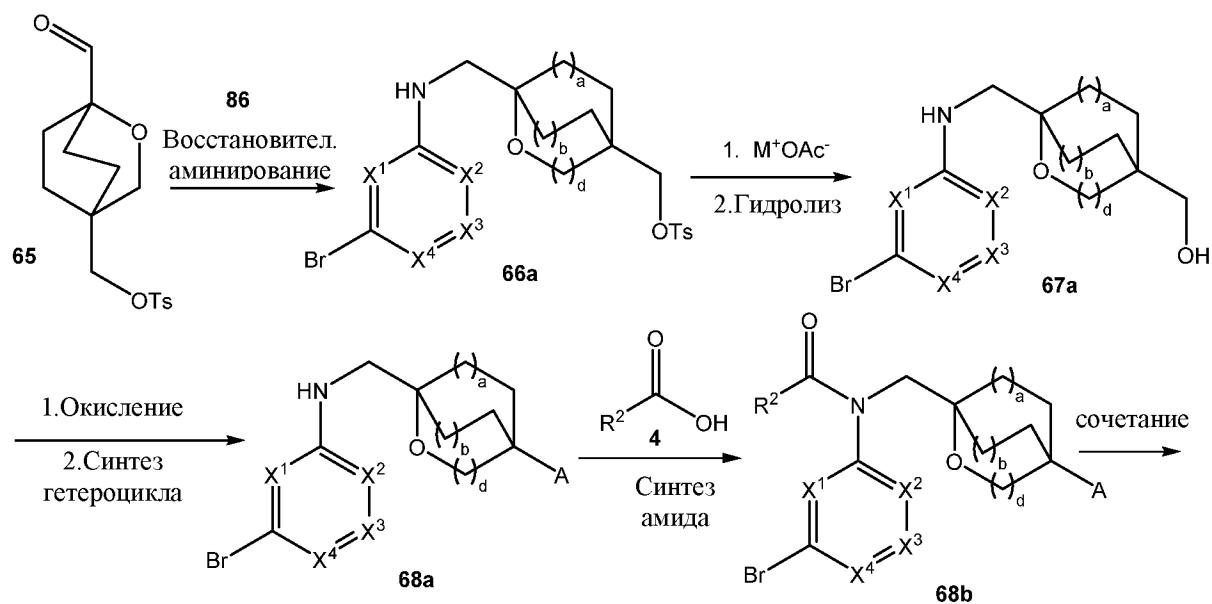
СХЕМА 18А



На схеме 18А описан альтернативный синтез соединений формулы I. Промежуточное соединение 57 (синтез описан на схеме 16) подвергают восстановлению в присутствии восстанавливающего агента на основе гидрида (например, LAH, DIBAL-H, $NaBH_4$ и др.) с получением промежуточного соединения 64. Промежуточное соединение 64 может быть окислено до альдегида 65 по методикам, признанным специалистом в данной области, с использованием условий окисления (например, периодинан Десса-Мартина, условия окисления по Сверну, PDC или PCC и др.). Промежуточное соединение 1 и промежуточное соединение 65 подвергают восстановительному аминированию, используя многочисленные известные

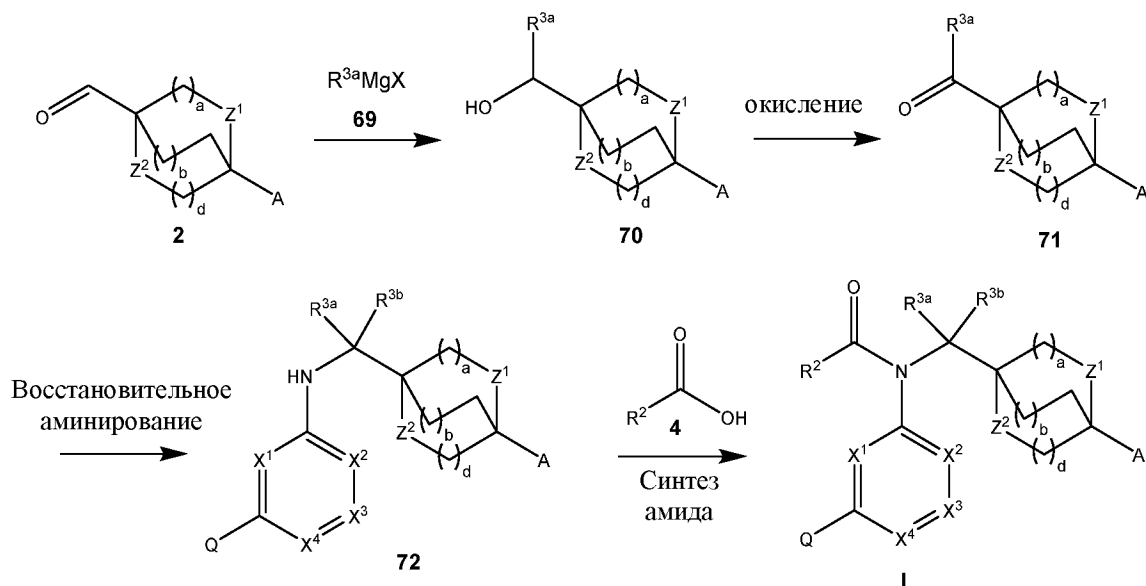
способы, признанные специалистом в данной области, в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, в подходящем полярном протонном растворителе (например, MeOH, EtOH и др.) при комнатной температуре или при температуре кипения с последующим восстановлением имида восстанавливающими агентами (например, цианоборгидрид натрия, триацетоксиборгидрид натрия и др.) с получением промежуточного соединения 66. Промежуточное соединение 66 может быть обработано солью ацетата (например, CsOAc, KOAc и др.) в полярном апротонном растворителе (например, DMF, NMP и др.) при повышенных температурах (120 °C) с получением соответствующего ацетата, который при последующем гидролизе в кислых условиях (HCl) дает промежуточное соединение 67. Промежуточное соединение 67 может быть окислено до кислоты путем использования окисляющего агента (NaClO₂, PCC или PDC, KMnO₄ и др.) с последующим синтезом различных гетероциклов (A), используя многочисленные известные способы, признанные специалистом в данной области, включая, но без ограничения, способы, описанные на схеме 11, с получением промежуточного соединения 68. Промежуточное соединение 4 может быть активировано для ацилирования с использованием любого количества реагентов, признанных специалистом в данной области (например, тионилхлорид, оксихлорид фосфора, оксалилхлорид, метилхлорформиат или этилхлорформиат и др.) в полярном апротонном растворителе (например, DCM или THF) при температурах в диапазоне от -30 °C до температуры кипения. Промежуточное соединение активированной кислоты может взаимодействовать с промежуточным соединением 68 в присутствии основания с образованием соединений формулы I.

СХЕМА 18B



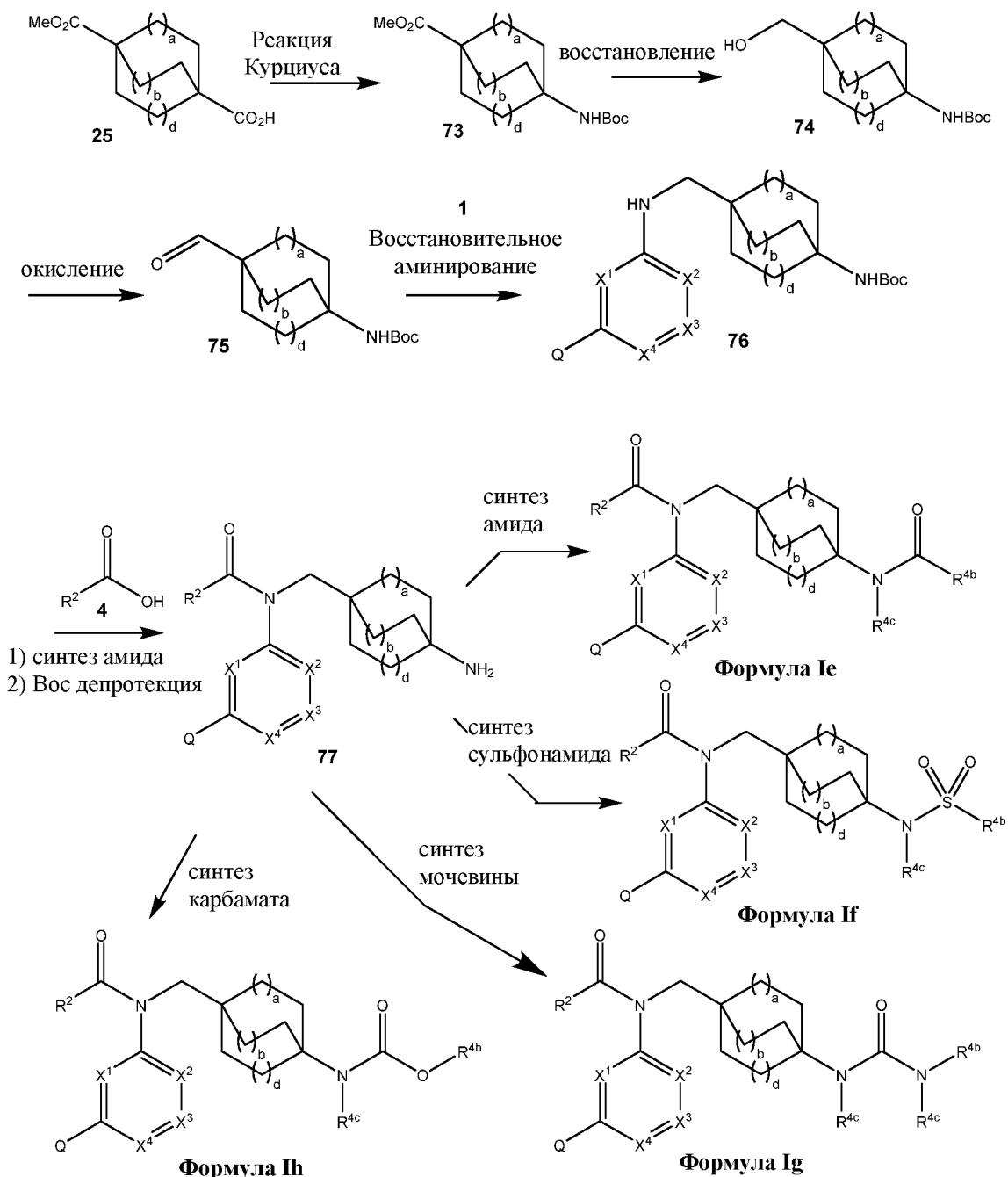
На схеме 18В описан альтернативный синтез соединений формулы I. Промежуточное соединение 86 и промежуточное соединение 65 (как показано на схеме 18А) можно подвергнуть восстановительному аминированию с использованием многочисленных известных способов, признанных специалистом в данной области, в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, в подходящем полярном протонном растворителе (например, MeOH, EtOH и др.) при комнатной температуре или температуре кипения с последующим восстановлением имина восстанавливающими агентами (например, цианоборгидрид натрия или триацетоксиборгидрид натрия) с получением промежуточного соединения 66а. Промежуточное соединение 66а может быть обработано ацетатной солью (например, CsOAc или KOAc) в полярном апротонном растворителе (например, DMF, NMP и др.) при повышенных температурах (120 °С) с получением соответствующего ацетата, который при последующем гидролизе в кислых условиях (HCl) дает промежуточное соединение 67а. Промежуточное соединение 67а может быть окислено до кислоты с помощью окисляющего агента ($NaClO_2$, PCC или PDC, $KMnO_4$ и др.) с последующим синтезом различных гетероциклов (А) с использованием многочисленных известных способов, признанных специалистом в данной области, включая, но без ограничения, способы, описанные на схеме 11, с получением промежуточного соединения 68а. Промежуточное соединение 68а может быть превращено посредством последовательного синтеза амида и сочетания в соединения формулы I, следуя стадиям, описанным на схеме 13.

СХЕМА 19



На схеме 19 описан альтернативный синтез соединений формулы I. Промежуточное соединение 2 может быть подвергнуто обработке магниевыми органическими реагентами в эфирном растворителе (таком как Et₂O или THF) при температуре в диапазоне от -78 °C до 0 °C с получением промежуточного соединения 70. Промежуточное соединение 70 может быть окислено до промежуточного соединения 71 по методикам, признанными специалистом в данной области, в условиях окисления с использованием окисляющих агентов, таких как периодинан Десса-Мартина, PDC или PCC и др. Промежуточное соединение 71 и промежуточное соединение 1 в полярном протонном растворителе, таком как MeOH, EtOH и др., можно обработать триэтилсиланом и хлоридом индия при температуре окружающей среды с получением промежуточных соединений формулы 72. Промежуточное соединение 4 можно активировать для ацилирования с использованием любого количества реагентов, признанных специалистом в данной области (например, тионилхлорид, оксихлорид фосфора, оксалилхлорид, метилхлорформиат или этилхлорформиат и др.) в полярном апротонном растворителе (например, DCM или THF) при температуре в диапазоне от -30 °C до температуры кипения. Промежуточное соединение активированной кислоты может взаимодействовать с промежуточным соединением 72 в присутствии основания с образованием соединений формулы I.

СХЕМА 20



На схеме 20 описан синтез соединений формулы I (e-g) (где «A» представляет собой амид, сульфонамид, мочевины или карбамат). Промежуточное соединение 25 может быть превращено в промежуточное соединение 73 посредством перегруппировки Курциуса (как описано в Shioiri, T. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6203–6205). Промежуточное соединение 73 может быть подвергнуто восстановлению в присутствии восстанавливающего агента на основе гидрида (например, LAH, DIBAL-H, NaBH₄ и др.) с получением промежуточного соединения 74. Промежуточное соединение 74 может быть окислено до альдегида 75 по методикам, признанным

специалистом в данной области, с использованием условий окисления (например, периодинан Десса-Мартина, условия окисления по Сверну, PDC или PCC и др.). Промежуточное соединение 1 и промежуточное соединение 75 можно подвергнуть восстановительному аминированию с использованием многочисленных известных способов, признанных специалистом в данной области, в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, в подходящем полярном протонном растворителе (например, MeOH или EtOH) при комнатной температуре или температуре кипения с последующим восстановлением имина восстанавливающими агентами (например, цианоборгидрид натрия, триацетоксиборгидрид натрия и др.) с получением промежуточного соединения 76. Промежуточное соединение 4 можно активировать для ацилирования с использованием любого количества реагентов, признанных специалистом в данной области (например, тионилхлорид, оксихлорид фосфора, оксалилхлорид, метилхлорформиат или этилхлорформиат и др.), в полярном апротонном растворителе (например, DCM, THF и др.) при температуре в диапазоне от -30 °C до температуры кипения. Промежуточное соединение активированной кислоты может взаимодействовать с промежуточным соединением 76 в присутствии основания с образованием соответствующего амида. Амидное промежуточное соединение может быть подвергнуто удалению Вос-защиты в полярном апротонном растворителе (например, DCM, THF и др.) с помощью трифторуксусной кислоты при комнатной температуре с получением промежуточного соединения 77. Промежуточное соединение 77 может быть подвергнуто множеству различных превращений с использованием многочисленных известных способов, признанных специалистом в данной области, включая, но без ограничения, следующие способы, с получением вариантов формулы I.

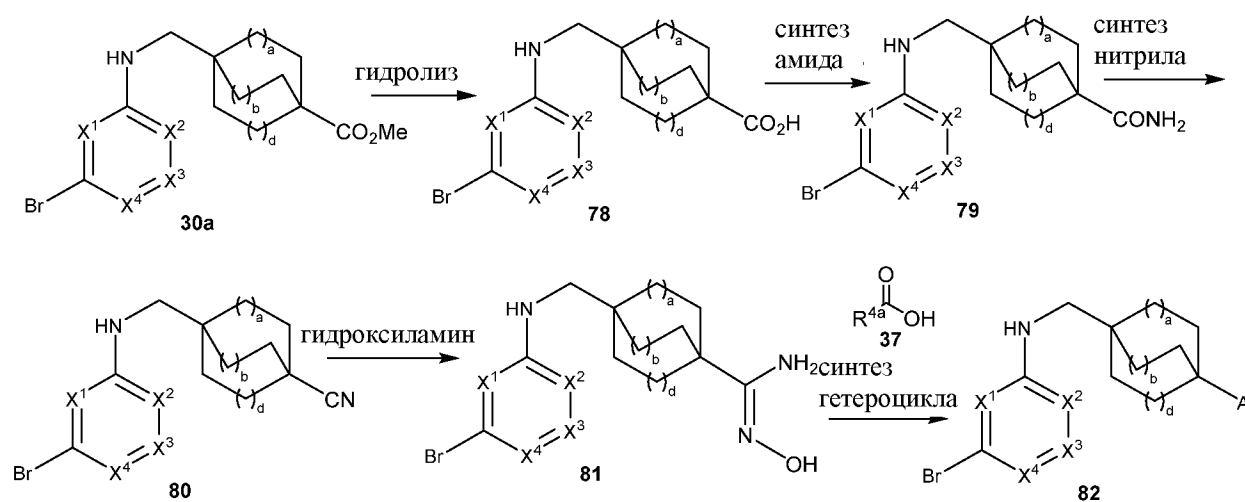
Амиды: промежуточное соединение 77 может вступать в реакцию с промежуточными соединениями активированной кислоты в присутствии основания (например, пиридин, DMAP, 2-(диметиламино)пиридин или N-метилморфолин) в полярном апротонном растворителе (например, DCM, THF и др.) с образованием амидов формулы Ie.

Сульфонамиды: промежуточное соединение 77 может быть обработано сульфонилахлоридами в присутствии основания (например, пиридин, DMAP, 2-(диметиламино)пиридин или N-метилморфолин) в полярном апротонном растворителе (например, DCM или THF) при температуре в диапазоне от 0 °C до 90 °C с образованием сульфонамидов формулы If.

Мочевины: промежуточное соединение 77 может быть подвергнуто обработке изоцианатами в присутствии основания (например, Et₃N, DIPEA, пиридин и др.) в полярном апротонном растворителе (например, DCM, DCE и др.) при комнатной температуре с получением мочевины, представленной формулой Ig. Альтернативно, промежуточное соединение 77 можно активировать обработкой трифосгеном в присутствии основания (например, Et₃N, DIPEA и др.) в растворителе (например, DCM, DCE и др.) при температуре в диапазоне от 0 °С до комнатной температуры. Затем активированное промежуточное соединение 77 может быть обработано замещенным алкилом или арилом, или гетероариламином в присутствии основания (например, Et₃N, DIPEA и др.) в растворителе (например, DCM, DCE и др.) при комнатной температуре с получением мочевины, представленной формулой Ig.

Карбаматы: промежуточное соединение 77 может быть обработано хлорформиатами (или спиртами, активированными как карбонаты) в присутствии основания (например, Et₃N, DIPEA, пиридин, t-BuOK и др.) в полярном апротонном растворителе (например, DCM, DCE, THF и др.) при температуре в диапазоне от 0 °С до комнатной температуры с получением карбаматов, представленных формулой Ih.

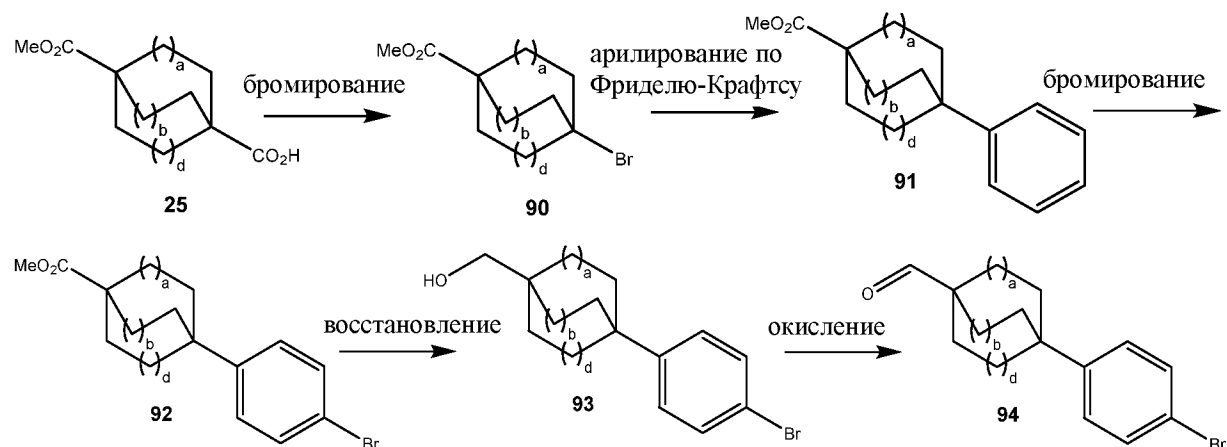
СХЕМА 21

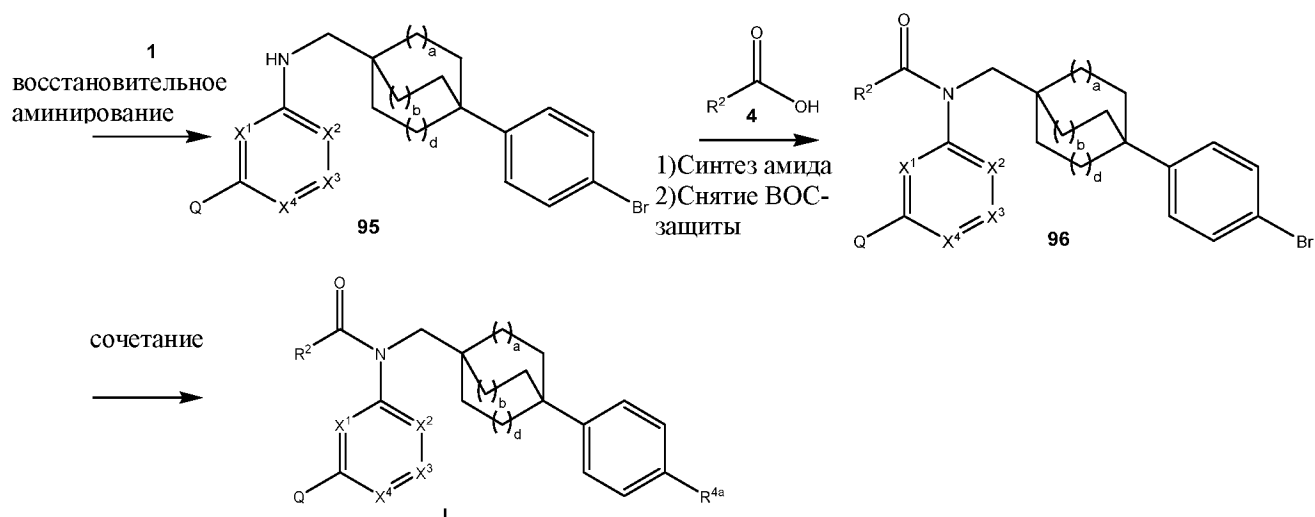


На схеме 21 описан синтез промежуточных соединений 82, где А представляет собой 3-(5-замещенное-1,2,4-оксадиазолильное) кольцо. Промежуточное соединение 30a (синтезированное, как описано на схеме 12) может быть гидролизировано основанием гидроксидом щелочного металла с получением промежуточного соединения 78. Промежуточное соединение 78 может быть подвергнуто синтезу первичного амида

путем активации кислоты с помощью активирующего агента (например, BOP, CDI, HATU и др.) в полярном апротонном растворителе (DCM, DMF и др.) в присутствии основания (например, Et₃N, DIPEA и др.) при температуре окружающей среды в присутствии хлорида аммония с получением промежуточного соединения 79. Промежуточное соединение 79 может быть превращено в промежуточное соединение 80 с использованием различных способов, признанных специалистами в данной области, включая, но без ограничения, обработку реагентом (например, POCl₃, SOCl₂, TFAA и др.) и основанием (имидазол, Et₃N, DIPEA и др.). Промежуточное соединение 81 может быть синтезировано путем реакции промежуточного соединения 80 с гидроксиламином; см. Hirawat, S., et al. WO 2006/110483. Промежуточное соединение 37 может быть получено из коммерческих источников или может быть синтезировано известными способами, безоговорочно признаваемыми специалистом в данной области. Промежуточные соединения 37 могут быть подвергнуты сочетанию с промежуточными соединениями 81 с использованием связующего реагента для образования амидной связи (например, CDI, BOP, EDC и др.) в полярном апротонном растворителе (например, THF, 1,4-диоксан, DMF и др.) при комнатной температуре. Затем ациклическое промежуточное соединение может быть подвергнуто циклизации при повышенной температуре (от 60 °C до 100 °C). Альтернативно, циклизация *in situ* может быть осуществлена путем выполнения сочетания промежуточных соединений 37 с промежуточными соединениями 81 при повышенной температуре (от 60 °C до 100 °C) с получением оксадиазолов 82. Промежуточные соединения 82 можно превратить в соединения формулы I посредством последовательного синтеза амида и сочетания, как описано на схеме 13.

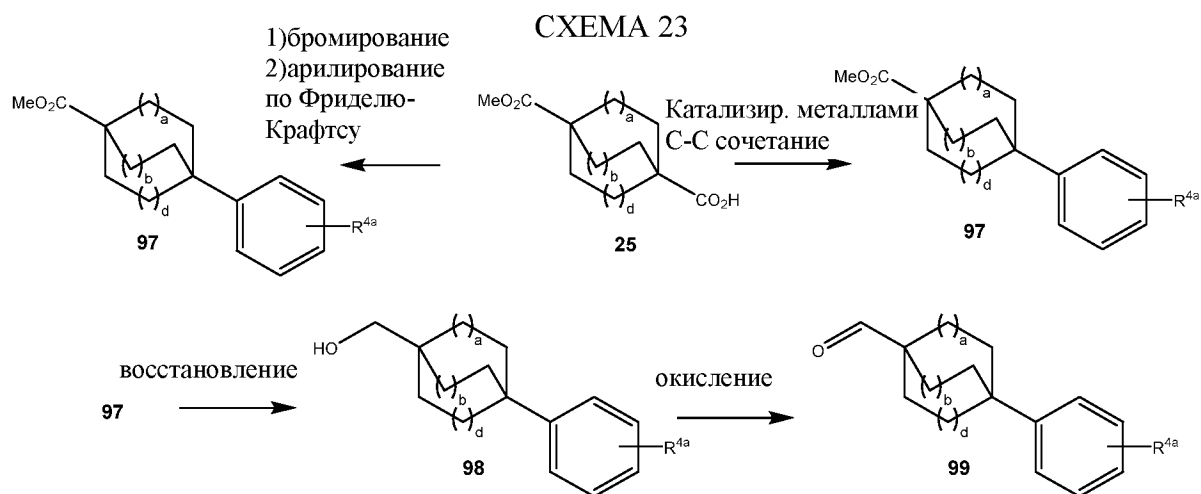
СХЕМА 22





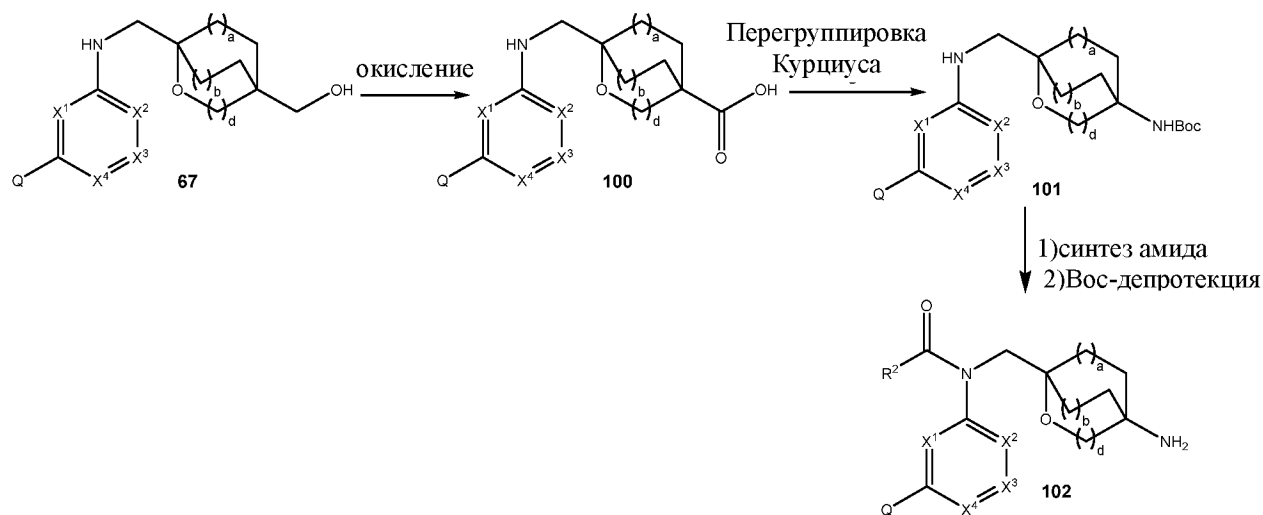
На схеме 22 описан синтез соединений формулы I (где «А» представляет собой фенил). Коммерчески доступная 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота 25 может быть подвергнута реакции бромирования бромом в присутствии оксида ртути в дибромметане в качестве растворителя в условиях нагревания с получением промежуточного соединения 90 (как описано Owen et. al. PCT Int. Appl., 2014113485, 2014). Промежуточное соединение 90 можно превратить в промежуточное соединение 91 в бензоле в присутствии AlCl_3 в условиях, описанных Piyasena et. al. PCT Int. Appl., 2015005901, 2015. Промежуточное соединение 91 можно подвергнуть бромированию в присутствии трифторацетата серебра и брома в CHCl_3 при комнатной температуре с получением промежуточного соединения 92 (описано Piyasena et. al. PCT Int. Appl., 2015005901, 2015). Промежуточное соединение 92 можно подвергнуть восстановлению в присутствии восстанавливающего агента на основе гидрида (например, LAH , DIBAL-H , NaBH_4 и др.) с получением промежуточного соединения 93. Промежуточное соединение 93 можно окислить до альдегида 94 по методикам, признанным специалистом в данной области, с использованием условий окисления (например, периодинан Десса-Мартина, условия окисления по Сверну, PDC или PCC и др.). Промежуточное соединение I и промежуточное соединение 94 можно подвергнуть восстановительному аминированию с использованием многочисленных известных способов, признанных специалистом в данной области, в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, в подходящем полярном протонном растворителе (например, MeOH , EtOH и др.) при комнатной температуре или температуре кипения с последующим восстановлением имина восстанавливающими агентами (например, цианоборгидрид натрия, триацетоксиборгидрид натрия и др.) с получением промежуточного соединения 95. Промежуточное соединение 4 можно активировать

для ацилирования с использованием любого количества реагентов, признанных специалистом в данной области (например, тионилхлорид, оксихлорид фосфора, оксалилхлорид, метилхлорформиат или этилхлорформиат и др.) в полярном апротонном растворителе (например, DCM, THF и др.) при температуре в диапазоне от $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ до температуры кипения. Промежуточное соединение активированной кислоты может взаимодействовать с промежуточным соединением 95 в присутствии основания с образованием промежуточного соединения 96. Промежуточное соединение 96 может быть подвергнуто различным катализируемым металлами реакциям (включая, но без ограничения, реакции, такие как реакции сочетания Ульмана, Сузуки, Бухвальда, Стилле и др.) в присутствии металлического катализатора (например, CuBr , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ и др.) и соответствующего лиганда (включая, но без ограничения, лиганды, такие как трициклогексилфосфин, dppf и др.) при необходимости. Реакции сочетания Ульмана и Бухвальда промежуточного соединения 96 можно осуществлять с различными партнерами сочетания, такими как алкиламины, ариламины, гетероариламины, тиолы и спирты. Реакцию сочетания Сузуки или Стилле промежуточного соединения 96 можно осуществлять с различными партнерами сочетания, такими как алкенилбороновые кислоты, арилбороновые кислоты, гетероарилбороновые кислоты, сложные эфиры бороновой кислоты и оловоорганические реагенты. Реакции сочетания можно осуществлять в присутствии основания, когда это необходимо (включая, но без ограничения, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , NaHCO_3 , K_3PO_4 , NaOtBu и др.), и растворителя (например, диоксан, THF, DME, толуол, метанол, DMF, вода и др., или смесь двух или трех из этих растворителей) в условиях нагревания с получением соединений формулы I.



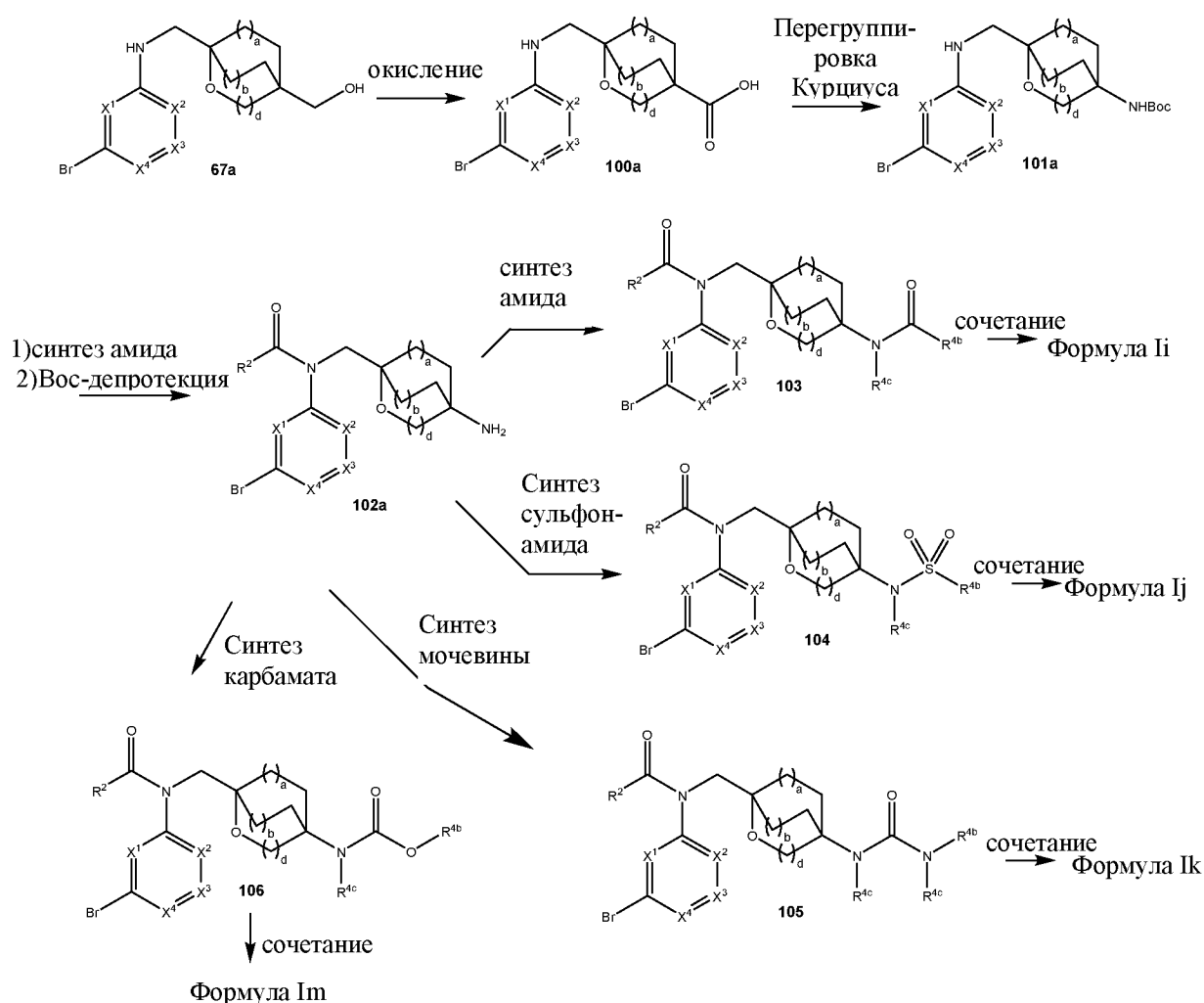
На схеме 23 описан синтез промежуточных соединений 99. Коммерчески доступная 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота 25 может быть подвергнута бромированию с последующим арилированием по Фриделю-Крафтсу в присутствии подходящим образом замещенных аренов, как описано на схеме 22, с получением промежуточного соединения 97. Альтернативно, промежуточное соединение 97 может быть синтезировано посредством реакций декарбоксилирующего перекрестного сочетания типа Негиши или Сузуки. Промежуточное соединение 25 может быть активировано в виде сложного эфира N-гидроксифталимида или сложного эфира N-гидроксibenзотриазола, в виде редокс-активного сложного эфира, и может быть обработано цинкорганическими или борорганическими кислотами, или реактивами Гриньяра по-разному замещенных арилов в присутствии металлических катализаторов (например, $\text{Fe}(\text{acac})_3$, FeCl_3 , $\text{NiCl}_2 \cdot \text{glyme}$ и др.), как описано в работе Torriyama, F. et al *J. Am. Chem. Soc.* 2016, 138, 11132–11135, и цитированных в ней ссылках, с получением промежуточного соединения 97. Промежуточное соединение 97 можно подвергнуть восстановлению в присутствии восстанавливающего агента на основе гидрида (например, LAH , DIBAL-H , NaBH_4 и др.) с получением промежуточного соединения 98. Промежуточное соединение 98 может быть окислено до альдегида 99 по методикам, признанным специалистом в данной области, с использованием условий окисления (например, периодинан Десса-Мартина, условия окисления по Сверну, PDC или PCC и др.). Промежуточное соединение 99 можно превратить в соединения формулы I (где «А» представляет собой фенил), используя стадии, описанные на схеме 1.

СХЕМА 24



На схеме 24 описан альтернативный синтез соединений формулы I (где «А» представляет собой амид, сульфонамид, мочевины или карбамат). Промежуточное соединение 67 (синтезированное, как описано на схеме 18А) можно окислить с помощью окисляющего агента (NaClO_2 , PCC или PDC, KMnO_4 и др.) с получением промежуточного соединения 100. Промежуточное соединение 100 можно превратить в промежуточное соединение 101 посредством перегруппировки Курциуса (как описано в Shioiri, T. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 6203–6205). Промежуточные соединения 101 можно подвергнуть последовательному синтезу амида и снятию *tert*-Boc-защиты, как описано на схеме 20, с получением промежуточного соединения амина 102. Промежуточное соединение 102 можно подвергнуть множеству различных превращений с использованием множества известных способов, признанных специалистом в данной области, включая, но без ограничения, способы, описанные на схеме 20, с получением вариантов формулы I (где «А» представляет собой амид, сульфонамид, мочевины или карбамат).

СХЕМА 25



На схеме 25 описан синтез соединений формулы I (i, j, k, m) (где «А» представляет собой амид, сульфонамид, мочевины или карбамат). Промежуточное соединение 67a (синтезированное, как описано на схеме 18B) можно окислить с помощью окисляющего агента (NaClO_2 , PCC или PDC, KMnO_4 и др.) с получением промежуточного соединения 100a. Промежуточное соединение 100a можно превратить в промежуточное соединение 101a посредством перегруппировки Курциуса (как описано в Shioiri, T. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 6203–6205). Промежуточные соединения 101a можно подвергнуть последовательному синтезу амида и снятию бос-защиты, как описано на схеме 20, с получением промежуточного соединения амина 102a.

Промежуточное соединение 102a можно подвергнуть множеству различных превращений с использованием множества известных способов, признанных специалистом в данной области, включая, но без ограничения, следующие методы, позволяющие получить варианты формулы I:

Амиды: промежуточное соединение 102a может вступать в реакцию с промежуточными соединениями активированной кислоты в присутствии основания (например, пиридин, DMAP, 2-(диметиламино)пиридин, N-метилморфолина и др.) в полярном апротонном растворителе (например, DCM, THF и др.) с образованием промежуточного соединения 103.

Сульфонамиды: промежуточное соединение 102a можно обработать сульфонилхлоридами в присутствии основания (например, пиридин, DMAP, 2-(диметиламино)пиридин, N-метилморфолина и др.) в полярном апротонном растворителе (например, DCM, THF и др.) при температурах в диапазоне от 0 °C до 90 °C с образованием промежуточного соединения 104.

Мочевины: промежуточное соединение 102a можно подвергнуть обработке изоцианатами в присутствии основания (например, Et_3N , DIPEA, пиридин и др.) в полярном апротонном растворителе (например, DCM, DCE и др.) при комнатной температуре с получением промежуточного соединения 105. Альтернативно, промежуточное соединение 102a можно активировать обработкой трифосгеном в присутствии основания (например, Et_3N , DIPEA и др.) в растворителе (например, DCM, DCE и др.) при температуре в диапазоне от 0 °C до комнатной температуры. Затем активированное промежуточное соединение 102a можно обработать замещенным алкиламином, ариламином или гетероариламином в присутствии основания (например,

Et₃N, DIPEA и др.) в растворителе (например, DCM, DCE и др.) при комнатной температуре с получением промежуточного соединения 105.

Карбаматы: промежуточное соединение 102a можно обработать хлорформиатами (или спиртами, активированными как карбонаты) в присутствии основания (например, Et₃N, DIPEA, пиридин, t-BuOK и др.) в полярном апротонном растворителе (например, DCM, DCE, THF и др.) при температуре в диапазоне от 0 °C до комнатной температуры с получением промежуточного соединения 106.

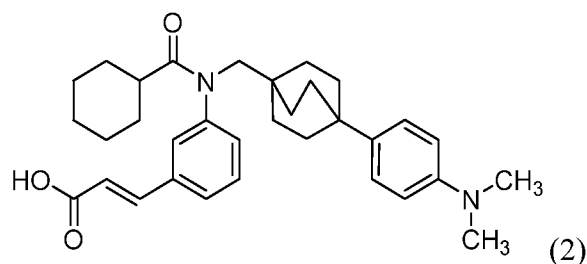
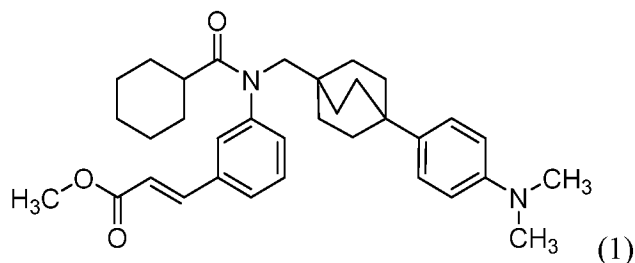
Промежуточные соединения 103-106 могут быть подвергнуты катализируемым металлами реакциям кросс-сочетания, используя многочисленные известные способы, признанные специалистом в данной области, включая, но без ограничения, способы, описанные в книге *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Armin de Meijere, François Diederich, 2 Volumes, Second, Revised and Enlarged Edition, 2004, ISBN: 3-527-30518-1, Wiley-VCH и содержащихся в ней ссылках. Промежуточные соединения 103-106 могут быть подвергнуты катализируемому металлами сочетанию Соногаширы. Эти реакции сочетания можно проводить в присутствии металлического катализатора Pd(PPh₃)₂Cl₂ и CuI в присутствии основания, такого как триэтиламин, в полярном апротонном растворителе, таком как DMF, при 90 °C. Реакции сочетания промежуточных соединений 103-106 можно проводить с различными подходящими партнерами сочетания, такими как замещенные алкины, с получением соединений, представленных формулой I(i, j, k, m). Промежуточное соединение 103-106 может быть подвергнуто катализируемому металлами сочетанию Хека. Эти реакции сочетания можно проводить в присутствии металлического катализатора, такого как дихлорбис(три-о-толилфосфин)палладий (II) и тетрабутиламмония бромид, в присутствии основания (Et₃N, DIPEA и др.) в растворителе (DMAc, DMF и др.) в условиях нагревания. Реакции сочетания промежуточного соединения 103-106 можно проводить с различными подходящими партнерами сочетания, такими как замещенные алкены, алкенилгалогениды или трифлаты, с получением соединений, представленных формулой I(i, j, k, m). Промежуточное соединение 103-106 можно превратить в борорганический реагент, используя бис(пинаcolato)дибор, бис(неопентилглиcolato)дибор и др., в присутствии палладиевого катализатора, такого как Pd(dppf)Cl₂, и основания, такого как ацетат калия, в растворителе (например, диоксан, DMSO и др.) при температуре кипения, который при сочетании с подходящими партнерами сочетания, такими как алкены, алкенилгалогениды или трифлаты и др., в реакции сочетания Сузуки дает соединения, представленные

формулой I(i, j, k, m). Альтернативно, промежуточное соединение 103-106 можно превратить в оловоорганический реагент, используя гексаметилдиолово в присутствии палладиевого катализатора и в растворителе (например, толуол, THF и др.) при температуре кипения, который после реакции сочетания с подходящими партнерами сочетания, такими как алкенилгалогениды или трифлаты и др. в реакции сочетания Стилле (Sherer, B., et al. PCT Int. Appl., 2016/039734, 2016) дает соединения, представленные формулой I(i, j, k, m).

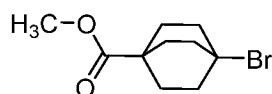
Общие примечания: Последовательность стадий, включающих введение групп «Q» и «A», может быть взаимозаменяемо осуществлена на схемах в зависимости от ситуации. Региоизомеры оксадиазола могут быть образованы путем использования последовательности, описанной на схемах 11 и 14, присоединенной к оксабицикло-кольцевой системе.

ПРИМЕРЫ 1 и 2

Метил (E)-3-(3-(N-((4-(4-(диметиламино)фенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат (1) и (E)-3-(3-(N-((4-(4-(диметиламино)фенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)-фенил)акриловая кислота (2)



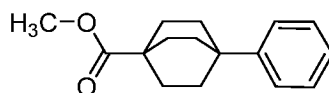
СТАДИЯ А. Промежуточное соединение 1А. Получение метил 4-бромбицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



К перемешиваемому раствору 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (коммерчески доступной) (1 г, 4,71 ммоль) в CH₂Br₂ (10 мл)

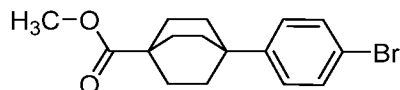
добавляли оксид ртути (1,73 г, 8,01 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 80 °С. К реакционной смеси по каплям добавляли бром (0,36 мл, 7,07 ммоль) при той же температуре и продолжали перемешивание в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1 г, 4,05 ммоль, выход 86%). Это соединение использовали на следующей стадии как таковое. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 3.56 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 6H), 1.94-1.85 (m, 6H).

СТАДИЯ В. Промежуточное соединение 1В. Получение метил 4-фенилбицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



Бензол (12 мл, 142 ммоль) охлаждали до -10 °С и добавляли хлорид алюминия (2,70 г, 20,23 ммоль) в атмосфере азота. Раствор перемешивали в течение 5 мин при той же температуре. К реакционной смеси при -10 °С добавляли промежуточное соединение 1А (1 г, 4,05 ммоль) в виде раствора в бензоле (12 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в колотый лед и разбавляли водой (50 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (2x10 мл), сушили над MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,82 г, 2,10 ммоль, выход 52%). Это соединение использовали на следующей стадии как таковое. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ 7.34-7.30 (m, 4H), 7.21 (dt, $J = 5.8, 2.6$ Гц, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.99-1.84 (m, 12H). MS (ESI) 445 (M+H).

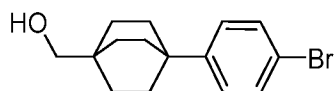
СТАДИЯ С. Промежуточное соединение 1С. Получение метил 4-(4-бромфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



Перемешиваемый раствор промежуточного соединения 1В (0,8 г, 3,27 ммоль) и трифторацетата серебра (0,86 г, 3,93 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин в атмосфере азота. К реакционной смеси добавляли раствор Br_2 (0,17 мл, 3,27 ммоль) в CHCl_3 (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной

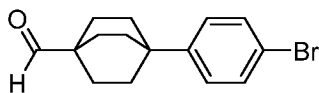
температуре 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток промывали н-гексаном и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (0,74 г, 1,580 ммоль, выход 48%). MS (ESI) 323 (M+H). ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ 7.43 (d, J = 8.7 Гц, 2H), 7.20 (d, J = 8.7 Гц, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.99-1.78 (m, 12H).

СТАДИЯ D. Промежуточное соединение 1D. Получение (4-(4-бромфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



Перемешиваемый раствор промежуточного соединения 1C (0,65 г, 2,011 ммоль) в DCM (5 мл) охлаждали до -78. К реакционной смеси добавляли DIBAL-H (4,0 мл, 4,02 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в колотый лед и разбавляли водой (10 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 24 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 40% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (0,59 г, 1,999 ммоль, выход 99%). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7.44 (d, J = 8.7 Гц, 2H), 7.28 (d, J = 8.7 Гц, 2H), 4.35 (t, J = 5.3 Гц, 1H), 3.08 (d, J = 5.3 Гц, 2H), 1.78-1.66 (m, 6H), 1.51-1.39 (m, 6H).

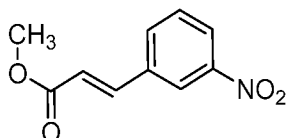
СТАДИЯ E. Промежуточное соединение 1E. Получение 4-(4-бромфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



К перемешиваемому раствору оксалилхлорида (0,12 мл, 1,219 ммоль) в безводном DCM (3 мл) по каплям добавляли раствор DMSO (0,21 мл, 3,05 ммоль) в безводном DCM (2,5 мл) при -78 °С в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Раствор промежуточного соединения 1D (0,3 г, 1,016 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли к реакционной смеси в течение 10 мин. Реакционную

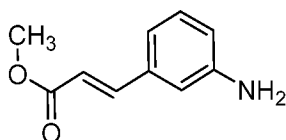
смесь перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 3 ч. К реакционной смеси добавляли Et_3N (0,85 мл, 6,10 ммоль) и продолжали перемешивание еще в течение 5 мин при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь оставляли нагреваться до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в колотый лед и разбавляли холодной водой (20 мл). Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали DCM (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 0,750 ммоль, выход 74%). ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ 9.53 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.20 (d, $J = 8.7$ Гц, 2H), 1.95-1.73 (m, 12H).

СТАДИЯ F. Промежуточное соединение 1F. Получение метил (E)-3-(3-нитрофенил)акрилата



К перемешиваемому раствору метил 2-(диметоксифосфорил)ацетата (коммерчески доступный) (1,29 мл, 7,94 ммоль) в воде (6 мл) добавляли K_2CO_3 (1,82 г, 13,23 ммоль), а затем 3-нитробензальдегид (коммерчески доступный) (1 г, 6,62 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1 г, 4,83 ммоль, выход 73%). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.56 (t, $J = 1.7$ Гц, 1H), 8.27-8.18 (m, 2H), 7.81 (d, $J = 16.2$ Гц, 1H), 7.71 (t, $J = 8.1$ Гц, 1H), 6.87 (d, $J = 16.2$ Гц, 1H), 3.75 (s, 3H).

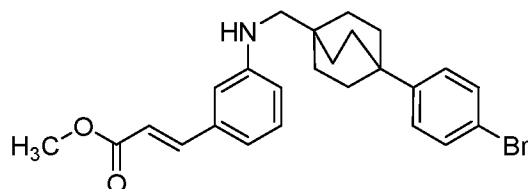
СТАДИЯ G. Промежуточное соединение 1G. Получение метил (E)-3-(3-аминофенил)акрилата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 1F (1,300 г, 6,27 ммоль) в воде (15 мл) добавляли дигидрат хлорида олова(II) (8,50 г, 37,6 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 3 ч.

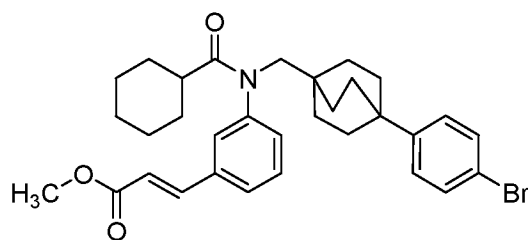
Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакционный объем уменьшали до половины при пониженном давлении и оставшийся раствор выливали в колотый лед. Водный раствор нейтрализовали ($\text{pH} \sim 7$) насыщенным водным раствором Na_2CO_3 и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1 г, 3,84 ммоль, выход 61%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.49 (d, $J = 15.6$ Гц, 1H), 7.12-7.01 (m, 1H), 6.87-6.77 (m, 2H), 6.67-6.59 (m, 1H), 6.41 (d, $J = 16.1$ Гц, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.71 (s, 3H). MS (ESI) 178 (M+H).

СТАДИЯ Н. Промежуточное соединение 1Н. Получение метил (Е)-3-(3-(((4-(4-бромфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)фенил)акрилата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 1Е (150 мг, 0,512 ммоль) в безводном MeOH (3 мл) добавляли промежуточное соединение 1G (100 мг, 0,563 ммоль), затем уксусную кислоту (0,015 мл, 0,256 ммоль) и молекулярные сита 4 Å (15 мг) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли цианоборгидрид натрия (96 мг, 1,535 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 40 г; А = Гексан, В = EtOAc ; градиент 30 мин; от 0% В до 50% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 0,178 ммоль, выход 35%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.53 (d, $J = 16.1$ Гц, 1H), 7.46 (d, $J = 8.00$ Гц, 2H), 7.30 (d, $J = 8.00$ Гц, 2H), 7.09 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.85-6.79 (m, 1H), 6.72 (d, $J = 8.3$ Гц, 1H), 6.50 (d, $J = 15.9$ Гц, 1H), 5.60-5.54 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.18 (d, $J = 5.4$ Гц, 2H), 1.80-1.72 (m, 6H), 1.63-1.53 (m, 6H). MS (ESI) 455 (M+H).

СТАДИЯ I. Промежуточное соединение 1I. Получение метил (E)-3-(3-(N-((4-(4-бромфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилата



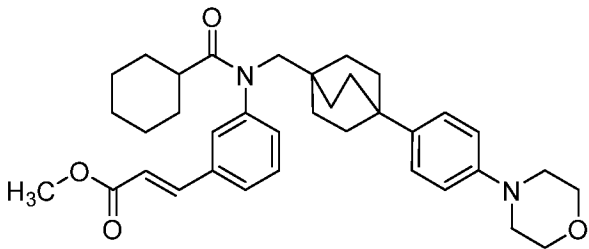
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 1H (100 мг, 0,220 ммоль) в безводном DCM (2 мл) добавляли Et_3N (0,123 мл, 0,880 ммоль), а затем циклогексанкарбонилхлорид (коммерчески доступный) (0,06 мл, 0,440 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали DCM (2 × 50 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 12 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 30% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 0,172 ммоль, выход 78%). MS (ESI) 564 (M+H).

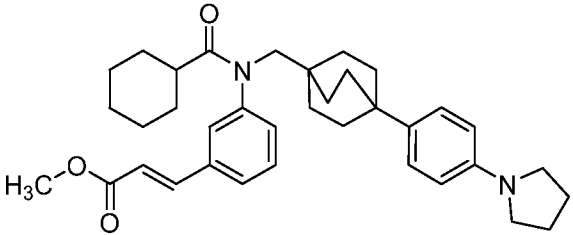
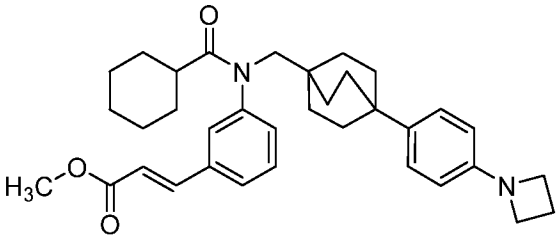
СТАДИЯ J. Пример 1 и пример 2. Получение метил (E)-3-(3-(N-((4-(4-(диметиламино)фенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)-фенил)акрилата и (E)-3-(3-(N-((4-(4-(диметиламино)фенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)акриловой кислоты

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 1I (100 мг, 0,177 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли диметиламин (0,094 мл, 1,771 ммоль), 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (7,52 мг, 0,018 ммоль) и трет-бутоксид натрия (51 мг, 0,531 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали и снова заполняли аргоном. К реакционной смеси добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8 мг, 8,86 мкмоль) и сосуд герметично закрывали (сосуд для сброса давления). Реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном

давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC с использованием следующих условий: (Колонка: waters XBridge C18, 19 x 150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10-мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 40-80 % В в течение 20 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (соединение по примеру 1); (9 мг, 0,016 ммоль, выход 9%); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.79 (s, 1H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.53-7.37 (m, 2H), 7.10-7.00 (m, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.76 (d, $J = 16.1$ Гц, 1H), 6.65-6.58 (m, $J = 8.8$ Гц, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.58 (br. s., 2H), 2.81 (s, 6H), 1.66-1.53 (m, 12H), 1.42-1.28 (m, 8H), 0.86 (d, $J = 6.1$ Гц, 3H). FXR EC_{50} (нМ) 78; MS (ESI) 529 (M+H), и соединения по примеру 2 (2,7 мг, 4,98 мкмоль, выход 3%); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12.44 (bs, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.40 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.06 (d, $J = 9.0$ Гц, 2H), 6.61 (d, $J = 9.0$ Гц, 2H), 3.58 (br. s., 2H), 2.81 (s, 6H), 2.20 (br. s., 1H), 1.65-1.54 (m, 8H), 1.49 (d, $J = 12.2$ Гц, 2H), 1.41-1.33 (m, 7H), 1.32 (br. s., 1H), 1.24 (s, 1H), 1.08 (d, $J = 7.1$ Гц, 1H), 0.94-0.79 (m, 2H). FXR EC_{50} (нМ) 1517, MS (ESI) 515 (M+H).

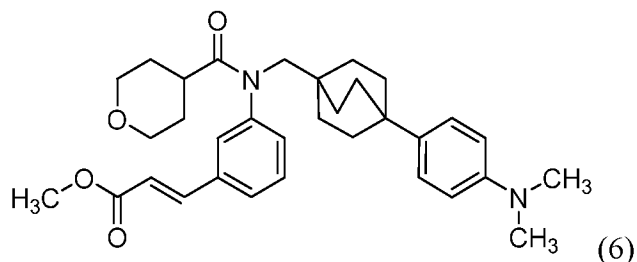
Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 1, путем замены промежуточного соединения II и соответствующих аминов.

Пр. No.	Структура & Название	MS (ESI) (M+H)	FXR EC_{50} (нМ)
3	 (Е)-метил 3-(3-(N-((4-(4-морфолинофенил) бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил) циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат	571	165

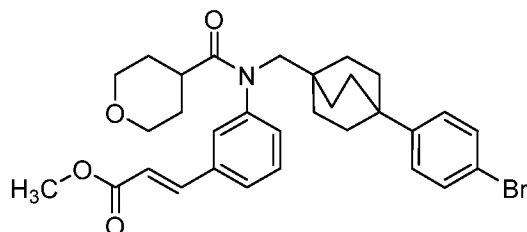
4	 (E)-метил 3-(3-(N-((4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат	555	520
5	 (E)-метил 3-(3-(N-((4-(4-(азетидин-1-ил)фенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат	541	168
3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.64-7.83 (m, 3 H) 7.38-7.54 (m, 2 H) 7.06-7.15 (m, 2 H) 6.70-6.88 (m, 3 H) 3.74 (s, 6 H) 3.55-3.64 (m, 2 H) 2.97-3.07 (m, 4 H) 1.45-1.68 (m, 12 H) 1.24-1.44 (m, 8 H) 1.02-1.14 (m, 1 H) 0.78-0.95 (m, 2 H).		
4	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆) δ 7.78 (s, 1H), 7.73-7.64 (m, 2H), 7.51-7.38 (m, 2H), 7.02 (d, J = 9.0 Гц, 2H), 6.75 (d, J = 16.1 Гц, 1H), 6.41 (d, J = 9.0 Гц, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.57 (br. s., 2H), 3.17-3.10 (m, 4H), 2.23-2.13 (m, 1H), 1.94-1.86 (m, 4H), 1.66-1.53 (m, 10H), 1.48 (d, J = 12.5 Гц, 1H), 1.40-1.31 (m, 7H), 1.31-1.25 (m, 1H), 1.15-1.01 (m, 1H), 0.86 (d, J = 9.0 Гц, 2H).		
5	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆) δ 7.79 (br. s., 1H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.53-7.39 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 6.76 (d, J = 16.1 Гц, 1H), 6.29 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 3.77-3.68 (m, 6H), 3.58 (br. s., 2H), 2.89 (s, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.29-2.14 (m, 3H), 1.66-1.54 (m, 8H), 1.49 (d, J = 11.5 Гц, 1H), 1.41-1.21 (m, 9H), 1.08 (d, J = 11.5 Гц, 1H), 0.86 (d, J = 6.5 Гц, 2H).		

ПРИМЕР 6

Метил (E)-3-(3-(N-((4-(4-(диметиламино)фенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо)фенил)акрилат

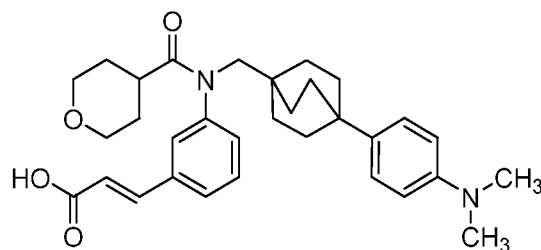


СТАДИЯ А. Промежуточное соединение 6А. Получение метил (Е)-3-(3-(N-((4-(4-бромфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)-фенил)акрилата



К перемешиваемому раствору тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты (коммерчески доступной) (100 мг, 0,768 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли оксалилхлорид (0,13 мл, 1,537 ммоль), а затем DMF (каталитическое количество) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением соответствующего хлорангирида. К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 1Н (120 мг, 0,264 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли TEA (0,64 мл, 4,61 ммоль) и перемешивали в течение 5 мин. Полученный хлорангидрид добавляли к реакционной смеси и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), промывали водой (2 × 20 мл), солевым раствором (2 × 10 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 24 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 45% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 0,077 ммоль, выход 10%). MS (ESI) 568 (M+H).

СТАДИЯ В. Промежуточное соединение 6В. Получение (Е)-3-(3-(N-((4-(4-(диметиламино)фенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)фенил)акриловой кислоты



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 6А (35 мг, 0,062 ммоль) в толуоле (2 мл) добавляли диметиламин (0,927 мл, 0,927 ммоль), 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (2,62 мг, 6,18 мкмоль) и трет-бутоксид натрия (17,81 мг, 0,185 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали и снова заполняли аргоном. В реакционную смесь добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,8 мг, 3,09 мкмоль) и сосуд герметично закрывали (сосуд для сброса давления). Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 0,058 ммоль, выход 94%). MS (ESI) 517 (M+H).

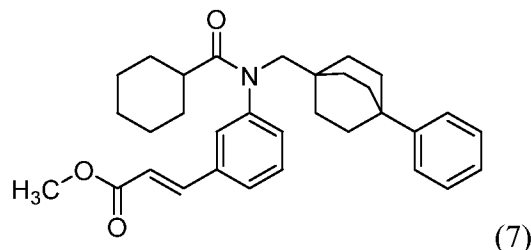
СТАДИЯ С. Пример 6. Получение метил (Е)-3-(3-(N-((4-(4-(диметиламино)-фенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)фенил)-акрилата

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 6В (35 мг, 0,068 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли (триметилсилил)дiazометан (0,17 мл, 0,339 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. Реакцию гасили уксусной кислотой (0,5 мл), и реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: (Колонка: Inertsil ODS, 19 × 250 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10-мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 50-100 % В в течение 24 минут, затем 0-минутное удерживание при 0% В; скорость потока: 17 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (1,1 мг, 1,886 мкмоль, выход 3%) в виде липкой жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.82 (s, 1H), 7.74-7.63 (m, 2H), 7.55-7.44 (m, 2H), 7.20(br. s., 2H), 7.06 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 6.77 (d, $J = 15.9$

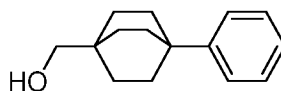
Гц, 1H), 6.61 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.64-3.54 (m, 3H), 3.07-2.91 (m, 2H), 2.89-2.76 (m, 7H), 1.60 (d, $J = 8.8$ Гц, 9H), 1.50-1.31 (m, 9H), 1.23 (s, 2H), 1.13 (t, $J = 7.5$ Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 212; MS (ESI) 531 (M+H).

ПРИМЕР 7

Метил (E)-3-(3-(N-((4-фенилбицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат

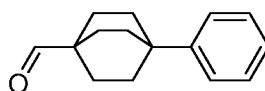


СТАДИЯ А. Промежуточное соединение 7А. Получение (4-фенилбицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1D, путем замены промежуточного соединения 1B там, где это необходимо. (0,2 г, 0,925 ммоль, выход 64%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.39-7.21 (m, 4H), 7.20-7.10 (m, 1H), 4.36 (t, $J = 5.5$ Гц, 1H), 3.09 (d, $J = 5.6$ Гц, 2H), 1.83-1.66 (m, 6H), 1.52-1.38 (m, 6H).

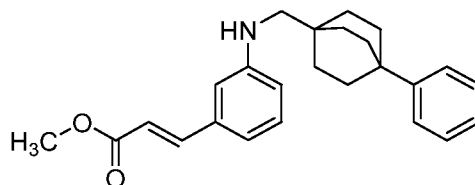
СТАДИЯ В. Промежуточное соединение 7В. Получение 4-фенилбицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



К раствору промежуточного соединения 7А (0,1 г, 0,462 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (0,196 г, 0,462 ммоль) в атмосфере азота при 0 °С. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл), промывали водным 10%-ным раствором NaHCO₃, соевым раствором (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,1 г, 0,397 ммоль, выход

86%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.48 (s, 1H), 7.36-7.25 (m, 4H), 7.19-7.13 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 6H), 1.73-1.66 (m, 6H).

СТАДИЯ С. Промежуточное соединение 7С. Получение (Е)-3-(3-(((4-фенилбицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)фенил)акрилата



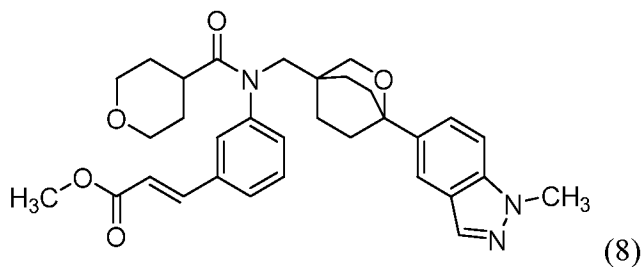
Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1Н, путем замены промежуточного соединения 1G и промежуточного соединения 7В, где это необходимо. (0,05 г, 0,126 ммоль, выход 34%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.53 (d, J = 16.1 Гц, 1H), 7.37-7.23 (m, 4H), 7.19-7.05 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.81 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 6.73 (dd, J = 7.9, 1.6 Гц, 1H), 6.51 (d, J = 15.9 Гц, 1H), 5.58 (t, J = 5.9 Гц, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.87 (d, J = 5.9 Гц, 2H), 1.85-1.71 (m, 6H), 1.65-1.52 (m, 6H). MS (ESI) 376 (M+H).

СТАДИЯ С. Пример 7. Получение метил (Е)-3-(3-(N-((4-фенилбицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилата.

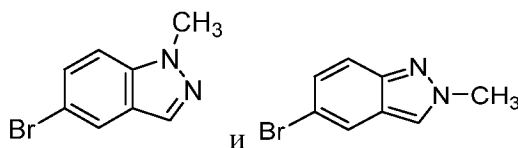
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1I, путем замены промежуточного соединения 7С и соответствующего хлорангидрида, где это необходимо. (9 мг, 0,018 ммоль, выход 27%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.80 (s, 1H), 7.75-7.63 (m, 2H), 7.53-7.38 (m, 2H), 7.32-7.18 (m, 4H), 7.16-7.06 (m, 1H), 6.76 (d, J = 16.1 Гц, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.59 (br. s., 2H), 2.20 (br. s., 1H), 1.73-1.54 (m, 10H), 1.48 (br. s., 1H), 1.44-1.28 (m, 8H), 1.09 (d, J = 13.2 Гц, 1H), 0.88 (br. s., 2H). FXR EC_{50} (nM) 395; MS (ESI) 486 (M+H).

ПРИМЕР 8

(Е)-метил 3-(3-(N-((1-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)фенил)акрилат

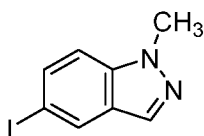


СТАДИЯ А. Промежуточное соединение 8А1 и 8А2. Получение 5-бром-1-метил-1Н-индазола и 5-бром-2-метил-2Н-индазола



К перемешиваемому раствору 5-бром-1Н-индазола (коммерчески доступный) (2 г, 10,15 ммоль) в DMSO (20 мл) добавляли метилиодид (0,82 мл, 13,20 ммоль), а затем карбонат калия (7,0 г, 50,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3 × 20). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 40 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 40% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили *в вакууме* с получением промежуточного соединения 8А1 (1,2 г, 5,40 ммоль, выход 53%) в виде белого твердого вещества и промежуточного соединения 8А2 (0,6 г, 2,70 ммоль, выход 27%) в виде грязно-белого твердого вещества. Требуемое соединение подтверждали исследованиями NOE. MS (ESI) 213(M+H).

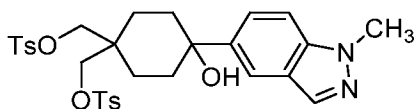
СТАДИЯ В. Промежуточное соединение 8В. Получение 5-иод-1-метил-1Н-индазола



К раствору промежуточного соединения 8А1 (1 г, 4,74 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли иодид натрия (1,42 г, 9,48 ммоль), иодид меди(I) (0,05 г, 0,237 ммоль) и

(1r,2r)-n,n'-диметил-1,2-циклогександиамина (0,07 г, 0,474 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь нагревали при 110 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали DCM (3 × 20 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 40 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 30% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (1 г, 3,60 ммоль, выход 76%) в виде грязно-белого кристаллического твердого вещества. MS (ESI) 259 (M+H).

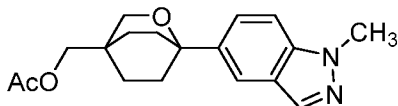
СТАДИЯ С. Промежуточное соединение 8С. Получение (4-гидрокси-4-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)циклогексан-1,1-диил)бис(метилена) бис(4-метилбензолсульфоната)



Перемешиваемый раствор промежуточного соединения 8В (0,3 г, 1,163 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) охлаждали до -78 °С. К реакционной смеси по каплям добавляли n-BuLi (0,93 мл, 2,325 ммоль) в гексане. Реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли раствор (4-оксоциклогексан-1,1-диил)бис(метилена) бис(4-метилбензолсульфоната) (см. *ACS Med. Chem. Lett.*, 5(5), 609-614; 2014) (0,70 г, 1,511 ммоль) в 2 мл сухого THF. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 24 г; А = Нех, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,25 г, 0,397 ммоль, выход 34%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 599 (M+H).

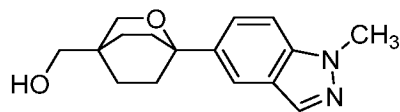
СТАДИЯ D. Промежуточное соединение 8D. Получение (1-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил 4-метилбензолсульфоната

СТАДИЯ Е. Промежуточное соединение 8Е. Получение (1-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метилацетата



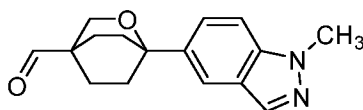
К раствору промежуточного соединения 8D (2,5 г, 5,86 ммоль) в DMF (30 мл) в пробирке для работы под давлением добавляли ацетат натрия (2,88 г, 35,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (50 мл). Водный раствор экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 40 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 50% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (0,6 г, 1,813 ммоль, выход 31%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 315 (M+H).

СТАДИЯ F. Промежуточное соединение 8F. Получение 1-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метанола



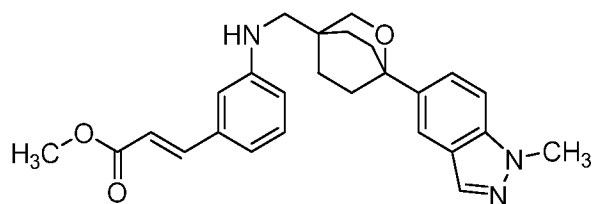
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 8E (0,6 г, 1,909 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли раствор карбоната калия (1,32 г, 9,54 ммоль) в воде (15 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток разбавляли водой (15 мл). Водный раствор экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (0,45 г, 1,570 ммоль, выход 82%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 273 (M+H).

СТАДИЯ G. Промежуточное соединение 8G. Получение 1-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-карбальдегида



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 8F (0,4 г, 1,469 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (0,748 г, 1,762 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли DCM, промывали водой (10 мл), водным раствором бикарбоната натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 24 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 30% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (0,4 г, 1,406 ммоль, выход 96%) в виде полутвердого вещества. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 9.53 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.5 Гц, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.23-2.12 (m, 2H), 2.01-1.85 (m, 6H).

СТАДИЯ H. Промежуточное соединение 8H. Получение (Е)-метил-3-(3-(((1-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)амино)фенил)акрилата



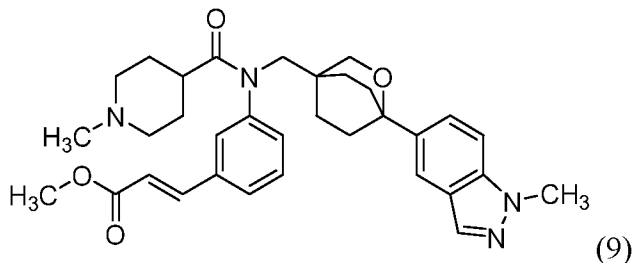
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1H, путем замены промежуточного соединения 8G и промежуточного соединения 1G. (0,035 г, 0,077 ммоль, выход 42%) в виде твердого вещества черного цвета. MS (ESI) 432 (M+H).

СТАДИЯ I. Пример 8. Получение (E)-метил-3-(3-(N-((1-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо)-фенил)акрилата

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 6A, путем замены промежуточного соединения 8H и соответствующей кислоты там, где это необходимо. (4,5 мг, 7,78 мкмоль, выход 10%). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56-7.43 (m, 3H), 7.39 (dd, J = 8.9, 1.6 Гц, 1H), 6.78 (d, J = 15.9 Гц, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.80-3.71 (m, 6H), 3.66 (d, J = 15.9 Гц, 3H), 2.99 (t, J = 11.5 Гц, 2H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.81 (d, J = 5.1 Гц, 2H), 1.69-1.53 (m, 5H), 1.47 (d, J = 11.5 Гц, 4H). FXR EC₅₀ (nM) 1595.92; MS (ESI) 544 (M+H).

ПРИМЕР 9

(E)-Метил 3-(3-(1-метил-N-((1-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]-октан-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоксамидо)фенил)акрилат

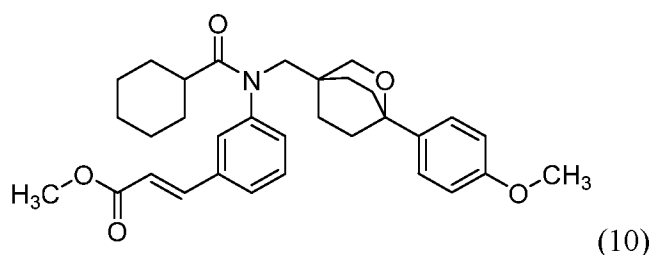


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 6A, путем замены промежуточного соединения 8H и соответствующей кислоты там, где это необходимо. (1,5 мг, 2,64 мкмоль, выход 6%). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ 8.05-7.92 (m, 2H), 7.69

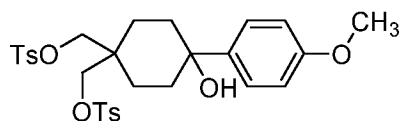
(s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 7.8$ Гц, 3H), 7.44-7.33 (m, 1H), 6.79 (d, $J = 16.1$ Гц, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.71-3.55 (m, 4H), 2.65 (br. s., 1H), 2.12 (br. s., 1H), 2.02 (s, 5H), 1.87-1.73 (m, 2H), 1.68-1.50 (m, 9H), 1.50-1.38 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) 4718; MS (ESI) 557 (M+H).

ПРИМЕР 10

Метил (Е)-3-(3-(N-((1-(4-метоксифенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат

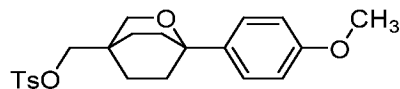


СТАДИЯ А. Промежуточное соединение 10А. Получение (4-гидрокси-4-(4-метоксифенил)циклогексан-1,1-диил)бис(метилден) бис(4-метилбензолсульфоната)



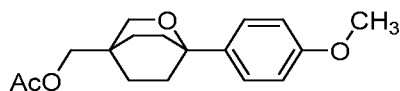
К перемешиваемому раствору (4-оксоциклогексан-1,1-диил)бис(метилден) бис(4-метилбензолсульфоната) (0,5 г, 1,072 ммоль) в THF (15 мл) добавляли (4-метоксифенил)магния бромид (коммерчески доступный) (3,21 мл, 3,21 ммоль) при -78 °С. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 40 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 100% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,6 г, 0,992 ммоль, выход 93%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.81-7.71 (m, 4H), 7.37 (d, $J = 8.5$ Гц, 4H), 7.27-7.24 (m, 2H), 6.90-6.83 (m, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.84-3.77 (m, 5H), 2.49-2.44 (m, 6H), 1.70-1.60 (m, 5H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.30-1.27 (m, 1H).

СТАДИЯ В. Промежуточное соединение 10В. Получение (1-(4-метоксифенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил 4-метилбензолсульфоната



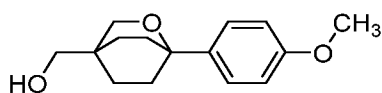
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 8D, путем замены промежуточного соединения 10А, где это необходимо, (0,4 г, 0,944 ммоль, выход 90%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 403 (M+H).

СТАДИЯ С. Промежуточное соединение 10С. Получение (1-(4-метоксифенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метилацетата.



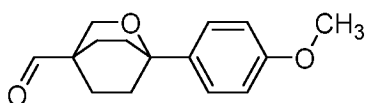
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 8Е, путем замены промежуточного соединения 10В там, где это необходимо, (0,3 г, 0,982 ммоль, выход 99%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 291 (M+H).

СТАДИЯ D. Промежуточное соединение 10D. Получение (1-(4-метоксифенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метанола



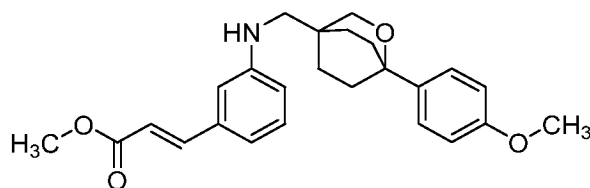
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 8F, путем замены промежуточного соединения 10С, где это необходимо, (0,25 г, 0,906 ммоль, выход 88%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 249 (M+H).

СТАДИЯ Е. Промежуточное соединение 10Е. Получение 1-(4-метоксифенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-карбальдегида



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 8G, путем замены промежуточного соединения 10D, где это необходимо, (0,1 г, 0,386 ммоль, выход 96%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.51 (s, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 6.89-6.81 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.14-2.00 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 6H).

СТАДИЯ F. Промежуточное соединение 10F. Получение (E)-метил 3-(3-(((1-(4-метоксифенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)амино)фенил)акрилата



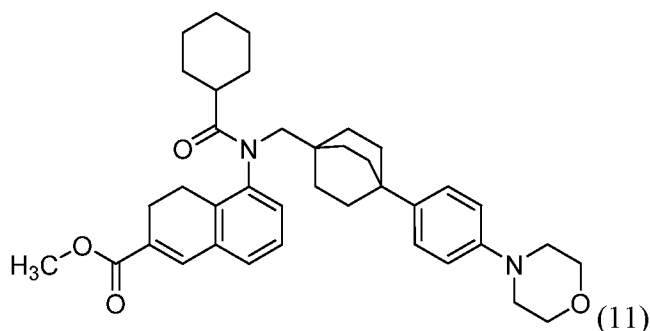
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1H, путем замены промежуточного соединения 10E и промежуточного соединения 1G, где это необходимо, (0,25 г, 0,386 ммоль, выход 96%) в виде твердого вещества черного цвета. MS (ESI) 408 (M+H).

СТАДИЯ G. Пример 10. Получение метил (E)-3-(3-(N-((1-(4-метоксифенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилата.

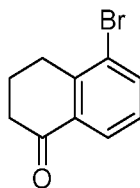
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1I, путем замены промежуточного соединения 10F, где это необходимо, (13 мг, 0,025 ммоль, выход 41%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.83 (s, 1H), 7.76-7.64 (m, 2H), 7.55-7.39 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.87-6.72 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.62 (d, $J = 10.5$ Гц, 4H), 2.19 (br. s., 1H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.75 (br. s., 2H), 1.58 (br. s., 7H), 1.49 (br. s., 3H), 1.33 (d, $J = 13.9$ Гц, 2H), 1.07 (s, 1H), 0.88 (br. s., 2H); FXR EC_{50} (nM) 318.73; MS (ESI) 518 (M+H).

ПРИМЕР 11

Метил 5-(N-((4-(4-морфолинофенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-циклогексанкарбоксамидо)-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилат

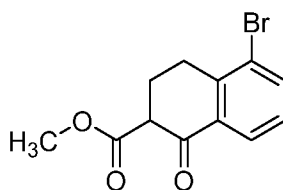


СТАДИЯ А. Промежуточное соединение 11А. Получение 5-бром-3,4-дигидронафталин-1(2Н)-она



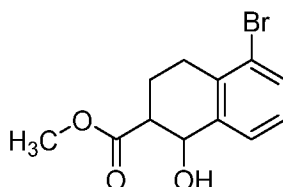
3,4-Дигидронафталин-1(2Н)-он (коммерчески доступный) (8,5 г, 58,1 ммоль) добавляли к хлориду алюминия (19,38 г, 145 ммоль) в 2-горлую колбу на 250 мл при 0 °С в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 45 мин. К реакционной смеси по каплям добавляли бром (3,6 мл, 69,8 ммоль) при той же температуре и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в колотый лед и нейтрализовали водным раствором NaHCO_3 . Водный раствор экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения 3,4-дигидронафталин-1(2Н)-она (8,5 г, 58,1 ммоль), и объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (5,2 г, 15,48 ммоль, выход 27%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.89 (ddd, $J = 9.2, 7.7, 1.3$ Гц, 2H), 7.31 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 2.95 (t, $J = 6.0$ Гц, 2H), 2.67-2.57 (m, 2H), 2.13-2.03 (m, 2H). MS (ESI) 225/227 ($\text{M}+\text{H}$).

СТАДИЯ В. Промежуточное соединение 11В. Получение метил 5-бром-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбоксилата



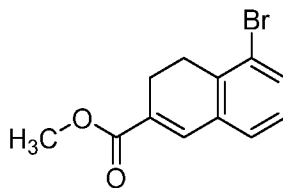
К перемешиваемому раствору NaH (0,88 г, 22,21 ммоль) и диметилкарбоната (4,53 мл, 53,3 ммоль) в сухом толуоле (20 мл) добавляли раствор промежуточного соединения 11А (2 г, 8,89 ммоль) в толуоле (20 мл) при 60 °С. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в колотый лед и экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (2,4 г, 7,63 ммоль, выход 86%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.06-8.00 (m, 1H), 7.81-7.75 (m, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.62 (dd, *J* = 10.3, 4.8 Гц, 1H), 2.59 (t, *J* = 8.00 Гц, 2H), 2.94 (t, *J* = 8.00 Гц, 2H). MS (ESI) 283/285 (M+H).

СТАДИЯ С. Промежуточное соединение 11С. Получение метил 5-бром-1-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбоксилата



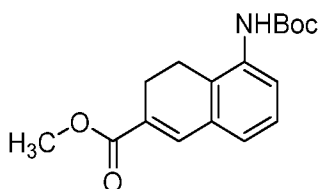
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 11В (2,4 г, 8,48 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли NaBH₄ (0,45 г, 11,87 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток выливали в колотый лед. Водный раствор экстрагировали EtOAc (2 × 150 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г, 5,60 ммоль, выход 66%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.55-7.48 (m, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.5 Гц, 1H), 7.17-7.06 (m, 1H), 5.06-4.97 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.13 (d, *J* = 5.0 Гц, 1H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.79 (dt, *J* = 11.5, 3.3 Гц, 1H), 2.73-2.62 (m, 1H), 2.36-2.21 (m, 1H), 2.17 (ddd, *J* = 6.8, 3.3, 1.0 Гц, 1H). MS (ESI) 304 (M+ NH₃).

СТАДИЯ D. Промежуточное соединение 11D. Получение метил 5-бром-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 11С (1,7 г, 5,96 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,057 г, 0,298 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь нагревали при 110 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (100 мл) и промывали водой (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 24 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 30% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (900 мг, 3,37 ммоль, выход 56%). ¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7.55-7.43 (m, 2H), 7.20-7.04 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.09-2.95 (m, 2H), 2.72-2.61 (m, 2H). MS (ESI) 284 (M+H) аддукт NH₃.

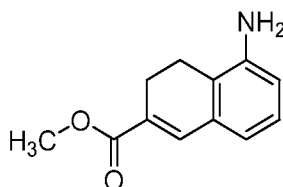
СТАДИЯ Е. Промежуточное соединение 11Е. Получение метил 5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилата



К раствору промежуточного соединения 11D (0,7 г, 2,62 ммоль) в толуоле добавляли трет-бутилкарбамат (0,338 г, 2,88 ммоль), карбонат цезия (2,56 г, 7,86 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,152 г, 0,262 ммоль). Реакционную смесь дегазировали и снова заполняли аргоном. К реакционной массе добавляли Pd₂(dba)₃ (0,120 г, 0,131 ммоль) и сосуд герметично закрывали (сосуд для сброса давления). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (2 × 30 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 40 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 20% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили *в вакууме* с получением

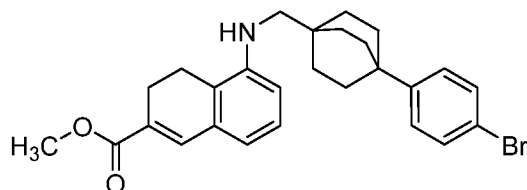
указанного в заголовке соединения (0,42 г, 1,315 ммоль, выход 50%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 304 (M+H).

СТАДИЯ F. Промежуточное соединение 11F. Получение метил 5-амино-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилата



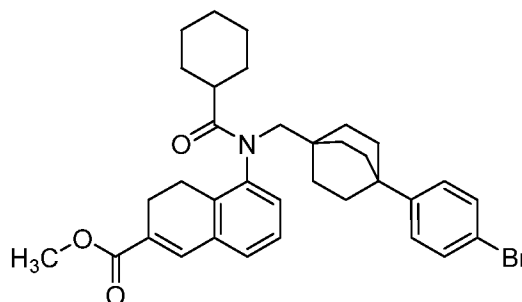
К раствору промежуточного соединения 11E (0,42 г, 1,385 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли TFA (0,53 мл, 6,92 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (10 мл), промывали 10% водным раствором NaHCO_3 , сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 40 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 40% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,28 г, 1,309 ммоль, выход 95%) в виде масла. MS (ESI) 204 (M+H).

СТАДИЯ G. Промежуточное соединение 11G. Получение метил 5-(((4-(4-бромфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1H, путем замены промежуточного соединения 11F и промежуточного соединения 1E (0,21 г, 0,415 ммоль, выход 61%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 482 (M+H).

СТАДИЯ Н. Промежуточное соединение 11Н. Получение метил 5-(N-((4-(4-бромфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилата



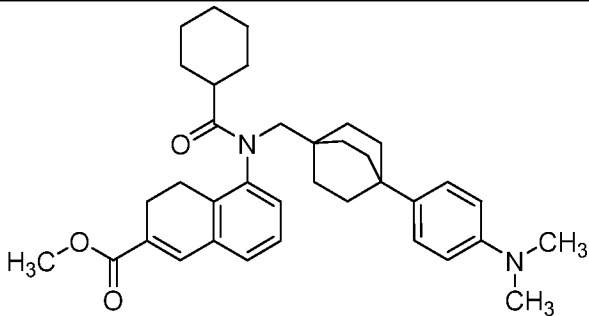
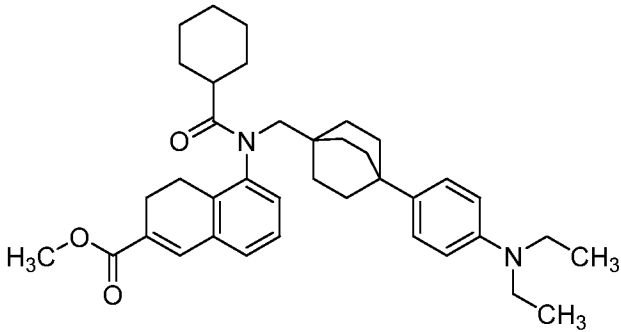
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1I, путем замены промежуточного соединения 11G и соответствующего хлорангидрида (0,18 г, 0,274 ммоль, выход 63%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 590 (M+H).

СТАДИЯ I. Пример 11. Получение метил 5-(N-((4-(4-морфолинофенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилата.

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 11Н (0,02 г, 0,034 ммоль) в толуоле (1 мл) и THF (0,2 мл) добавляли карбонат цезия (0,03 г, 0,102 ммоль), морфолин (5,9 мг, 0,068 ммоль) и 2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (2,88 мг, 6,77 мкмоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали и снова заполняли аргоном. В реакционную смесь добавляли Pd₂(dba)₃ (3,1 мг, 3,39 мкмоль) и сосуд герметично закрывали (сосуд для сброса давления). Реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: (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 и сушили путем центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (5,4 мг, 8,60 мкмоль, выход 25%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.59 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.80 Гц, 2H), 6.82 (d, J = 8.80 Гц, 2H), 3.81 (d, J = 4.80 Гц, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72-3.69 (m, 4H), 3.03-2.97 (m, 5H), 2.74-2.70 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.43-2.40 (m, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.67-1.60 (m, 9H),

1.49-1.47 (m, 3H), 1.41-1.38 (m, 4H), 1.28-1.19 (m, 3H), 1.06 -1.05 (m, 1H), 0.92-0.81 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) 2738; MS (ESI) 597 (M+H).

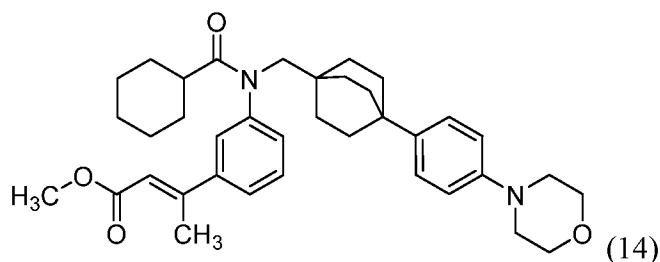
Следующие ниже соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 11 (стадия I), путем замены промежуточного соединения 11Н и соответствующих аминов, где это необходимо.

Пр. No.	Структура & Название	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (нМ)
12	 Метил 5-(N-((4-(4-(диметиламино)фенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилат	555	2581
13	 Метил 5-(N-((4-(4-(диэтиламино)фенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилат	583	912
12	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆) δ 7.59 (s, 1H), 7.49-7.30 (m, 3H), 7.16-7.01 (m, 2H), 6.69 (br. s., 2H), 3.83 (d, J = 13.7 Гц, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.98 (d, J = 13.4 Гц, 1H), 2.84 (s, 6H), 2.73 (dd, J = 15.3, 5.5 Гц, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.41 (d, J = 11.2 Гц, 1H), 1.98 (br. s., 1H), 1.73-1.59 (m, 8H), 1.57 (br. s., 1H), 1.48		

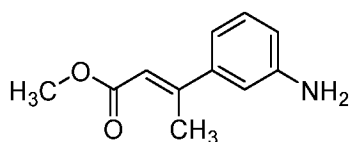
	(d, $J = 7.8$ Гц, 3H), 1.39 (d, $J = 7.8$ Гц, 6H), 1.33-1.19 (m, 2H), 1.07 (d, $J = 12.7$ Гц, 1H), 0.94-0.70 (m, 2H).
13	^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ 7.59 (s, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.07-7.00 (m, $J = 9.0$ Гц, 2H), 6.57-6.51 (m, $J = 9.0$ Гц, 2H), 3.82 (d, $J = 13.6$ Гц, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.25 (q, $J = 6.7$ Гц, 4H), 2.98 (d, $J = 13.6$ Гц, 1H), 2.73 (dd, $J = 15.1, 6.0$ Гц, 1H), 2.62-2.54 (m, 3H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.00 (br. s., 1H), 1.70-1.54 (m, 8H), 1.47 (d, $J = 8.0$ Гц, 4H), 1.37 (s, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.30-1.19 (m, 2H), 1.10-0.99 (m, 5H), 0.94-0.79 (m, 2H).

ПРИМЕР 14

Метил (Е)-3-(3-(N-((4-(4-морфолинофенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-циклогексанкарбоксамидо)фенил)бут-2-еноат



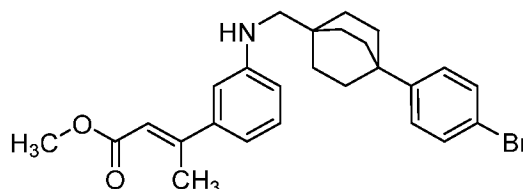
СТАДИЯ А. Промежуточное соединение 14А. Получение метил (Е)-3-(3-аминофенил)бут-2-еноата



К перемешиваемому раствору 3-броманилина (коммерчески доступного) (1 г, 5,81 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли (Е)-метил бут-2-еноат (коммерчески доступный) (1,74 г, 17,44 ммоль), тетрабутиламмоний бромид (0,37 г, 1,163 ммоль) и ТЕА (2,431 мл, 17,44 ммоль) в сосуде для сброса давления. Реакционную смесь дегазировали и снова заполняли аргоном. В реакционную смесь добавляли дихлорбис(три-о-толилфосфин)палладий(II) (0,457 г, 0,581 ммоль) и сосуд герметично закрывали. Реакционную смесь нагревали при 110 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 30 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 24 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент

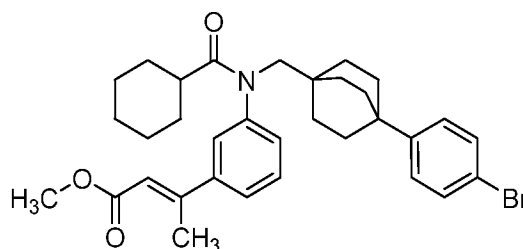
30 мин; от 0% В до 50% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,7 г, 3,48 ммоль, выход 60%) в виде бледно-желтого масла. MS (ESI) 192 (M+H).

СТАДИЯ В. Промежуточное соединение 14В. Получение метил (Е)-3-(3-(((4- (4-бромфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)фенил)бут-2-еноата



Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1Н, путем замены промежуточного соединения 14А и промежуточного соединения 1Е (0,06 г, 0,125 ммоль, выход 22%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 468 (M+H).

СТАДИЯ С. Промежуточное соединение 14С. Получение метил (Е)-3-(3-(N-((4-(4-бромфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)бут-2-еноата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1I, путем замены промежуточного соединения 14В (0,045 г, 0,070 ммоль, выход 54%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 578 (M+H).

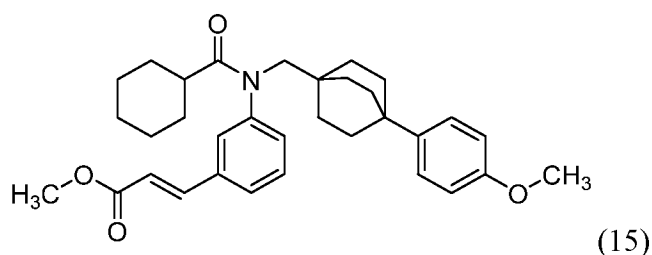
СТАДИЯ D. Пример 14. Получение метил (Е)-3-(3-(N-((4-(4-морфолинофенил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)бут-2-еноата

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 11, путем замены промежуточного соединения 14С и морфолина (12 мг, 0,020 ммоль, выход 47%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.61-7.50 (m, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Гц, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 7.18 (d, *J*

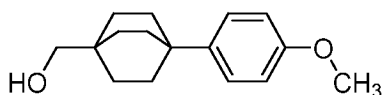
= 8.8 Гц, 2H), 6.90 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 6.23 (s, 1H), 3.74-3.67 (m, 7H), 3.59 (br. s., 2H), 3.07-2.98 (m, 4H), 2.19 (br. s., 1H), 1.70-1.55 (m, 10H), 1.50 (d, J = 10.3 Гц, 1H), 1.43-1.27 (m, 8H), 1.16-0.97 (m, 1H), 0.87 (d, J = 13.7 Гц, 2H). (3 протона метила скрыты под пиком растворителя). FXR EC₅₀ (нМ) 1153. MS (ESI) 585 (M+H).

ПРИМЕР 15

Метил (E)-3-(3-(N-((4-(4-метоксифенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат

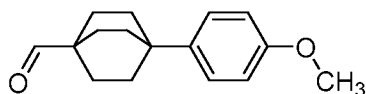


СТАДИЯ А. Промежуточное соединение 15А. Получение (4-(4-метоксифенил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



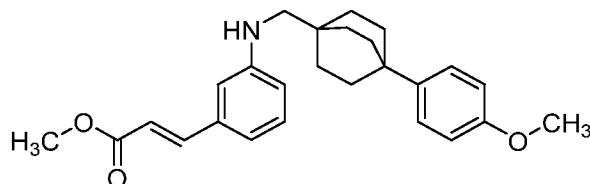
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 1D (0,15 г, 0,508 ммоль) в метаноле (1 мл) и DMF (2 мл) добавляли раствор метоксида натрия (0,08 г, 1,524 ммоль) в метаноле при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при 110 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли бромид меди(I) (0,073 г, 0,508 ммоль). Полученную реакцию смесь нагревали при 110 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3 × 25 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 12 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 30% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (0,1 г, 0,325 ммоль, выход 64%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 7.35-7.25 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.86-6.79 (m, 1H), 4.36 (q, J = 5.4 Гц, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.08 (dd, J = 5.3, 4.3 Гц, 2H), 1.80-1.65 (m, 6H), 1.50-1.39 (m, 6H).

СТАДИЯ В. Промежуточное соединение 15 В. Получение 4-(4-метоксифенил)-бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 8G, путем замены промежуточного соединения 15А, где это необходимо (0,09 г, 0,295 ммоль, выход 86%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9.48 (s, 1H), 7.23 (d, J = 9.0 Гц, 2H), 6.84 (d, J = 9.0 Гц, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.80-1.70 (m, 12H).

СТАДИЯ С. Промежуточное соединение 15 С. Получение метил (Е)-3-(3-(((4-(4-метоксифенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)фенил)акрилата



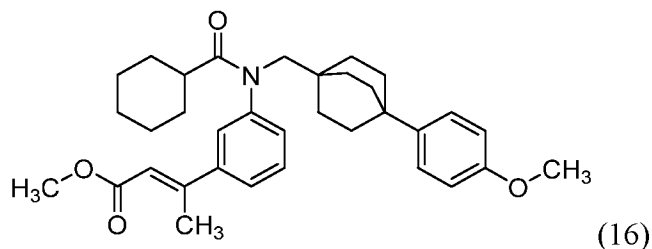
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1H, путем замены промежуточного соединения 15В и промежуточного соединения 1G, где это необходимо (0,03 г, 0,078 ммоль, выход 30%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ESI) 406 (M+H).

СТАДИЯ D. Пример 15. Получение метил (Е)-3-(3-(N-(((4-(4-метоксифенил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилата.

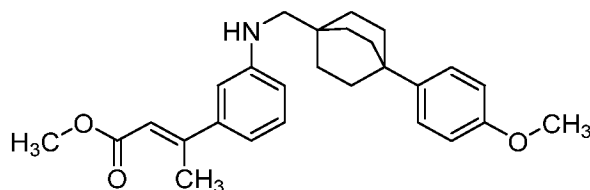
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1I, путем замены промежуточного соединения 15С, где это необходимо (25 мг, 0,048 ммоль, выход 55%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.79 (s, 1H), 7.75-7.60 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.7 Гц, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.21-7.08 (m, 2H), 6.86-6.65 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.71-3.66 (m, 3H), 3.59 (br. s., 2H), 2.20 (br. s., 1H), 1.73-1.53 (m, 10H), 1.48 (br. s., 1H), 1.43-1.26 (m, 8H), 1.08 (d, J = 12.2 Гц, 1H), 0.88 (br. s., 2H). FXR EC₅₀ (nM) 243; MS (ESI) 516 (M+H).

ПРИМЕР 16

Метил (Е)-3-(3-(N-((4-(4-метоксифенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-
циклогексанкарбоксамидо)фенил)бут-2-еноат



СТАДИЯ А. Промежуточное соединение 16А. Получение метил (Е)-3-(3-(((4-(4-метоксифенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)фенил)бут-2-еноата



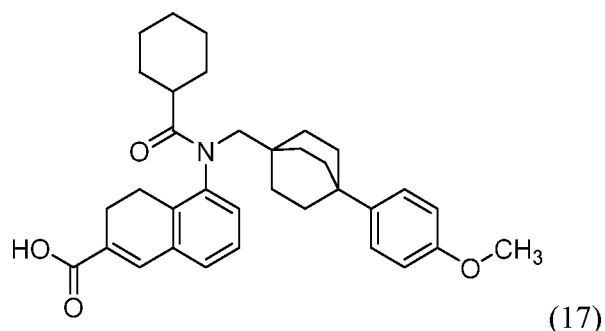
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1Н, путем замены промежуточного соединения 14А и промежуточного соединения 15В, где это необходимо (0,016 г, 0,036 ммоль, выход 36%). MS (ESI) 420 (M+H).

СТАДИЯ В. Пример 16. Получение метил (Е)-3-(3-(N-((4-(4-метоксифенил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)бут-2-еноата

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1I, путем замены промежуточного соединения 16А, где это необходимо (2,8 мг, 5,23 мкмоль, выход 15%). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.62-7.51 (m, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Гц, 1H), 7.45-7.37 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.8 Гц, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Гц, 2H), 6.23 (s, 1H), 3.69 (s, 6H), 3.59 (br. s., 2H), 2.53 (s, 3H), 2.17 – 2.15 (m, 1H), 1.69-1.55 (m, 10H), 1.52 (br. s., 1H), 1.44-1.26 (m, 8H), 1.09 (d, *J* = 11.0 Гц, 1H), 0.87 (d, *J* = 13.7 Гц, 2H). FXR EC₅₀ (nM) 575.63 MS (ESI) 530 (M+H).

ПРИМЕР 17

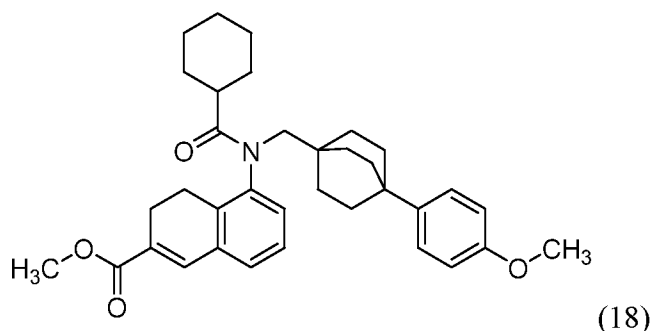
5-(N-((4-(4-метоксифенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-
циклогексанкарбоксамидо)-3,4-дигидронафталин-2-карбоновая кислота



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 11Н (15 мг, 0,025 ммоль) в толуоле (0,5 мл) добавляли метанол (8,14 мг, 0,254 ммоль), карбонат цезия (24 мг, 0,076 ммоль) и 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (2,1 мг, 5,08 мкмоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали и снова заполняли аргоном. К реакционной смеси добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,32 мг, 2,54 мкмоль) и сосуд герметично закрывали (сосуд для сброса давления). Реакционную смесь нагревали при 75 °С в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: (Колонка: Waters XBridge C18, 19 x 150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10-мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 20-80% В в течение 20 минут, затем 10-минутное удерживание при 80% В; скорость потока: 15 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (3 мг, выход 9%). FXR EC_{50} (нМ) 2243. MS (ESI) 528 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.47 (s, 1H), 7.42-7.28 (m, 3H), 7.21-7.16 (m, 2H), 6.83-6.78 (m, 2H), 4.32 (br d, $J=4.0$ Гц, 1H), 3.87-3.74 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.00 (d, $J=13.6$ Гц, 1H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.46-2.33 (m, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.74-1.54 (m, 9H), 1.49 (br d, $J=5.5$ Гц, 4H), 1.39 (br d, $J=14.1$ Гц, 5H), 1.29 (br s, 2H), 0.86 (br d, $J=7.5$ Гц, 2H).

ПРИМЕР 18

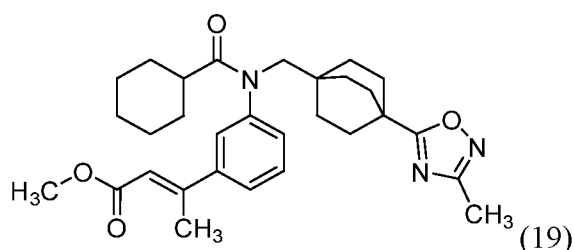
Метил 5-(N-((4-(4-метоксифенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-циклогексанкарбоксамидо)-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилат



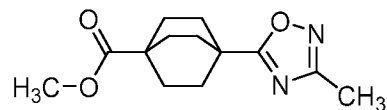
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 11Н (18 мг, 0,030 ммоль) в толуоле (0,5 мл) добавляли метанол (0,02 мл, 0,494 ммоль), карбонат цезия (19 мг, 0,061 ммоль) и 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (2,5 мг, 6,10 мкмоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали и снова заполняли аргоном. К реакционной смеси добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,79 мг, 3,05 мкмоль) и сосуд герметично закрывали (сосуд для сброса давления). Реакционную смесь нагревали при 75 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали и неочищенный материал очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: (Колонка: Waters XBridge C18, 19 x 150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10-мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 25-80% В в течение 20 минут, затем 10-минутное удерживание при 80% В; скорость потока: 15 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (4 мг, выход 9%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.59 (s, 1H), 7.32-7.44 (m, 3H), 7.17 (d, J = 8.40 Гц, 2H), 6.80 (d, J = 8.80 Гц, 2H), 3.80-3.84 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.17 (d, J = 5.20 Гц, 1H), 3.00 (d, J = 13.20 Гц, 1H), 2.71-2.75 (m, 1H), 1.98-1.99 (m, 1H), 1.64-1.67 (m, 9H), 1.28-1.56 (m, 12H), 1.05-1.09 (m, 1H), 0.85-0.91 (m, 2H). FXR EC_{50} (нМ) 1805. MS (ESI) 542 (M+H).

ПРИМЕР 19

Метил (E)-3-(3-(N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)бут-2-еноат

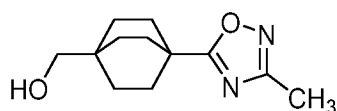


СТАДИЯ А. Промежуточное соединение 19А. Получение метил 4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



К перемешиваемому раствору 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (2 г, 9,42 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли (Е)-N'-гидроксиацетимидамид (коммерчески доступный) (1,39 г, 18,85 ммоль), BOP (4,17 г, 9,42 ммоль) и TEA (3,94 мл, 28,3 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и нагревали при 110 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (2 × 30 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 40 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 40% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (0,6 г, 2,277 ммоль, выход 24%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3.60 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.95-1.86 (m, 6H), 1.86-1.78 (m, 6H).

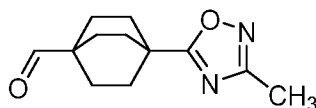
СТАДИЯ В. Промежуточное соединение 19В. Получение метил 4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 19А (0,6 г, 2,397 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли DIBAL-H (6 мл, 5,99 ммоль) при -78 °С в атмосфере азота. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и реакцию гасили водным 1,5 N раствором HCl. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2 × 25 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 24 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 30% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили *в вакууме* с получением

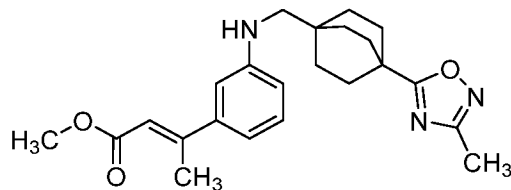
указанного в заголовке соединения (0,58 г, 2,348 ммоль, выход 98%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 4.41 (br. s., 1H), 3.08 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.90-1.80 (m, 6H), 1.50-1.40 (m, 6H).

СТАДИЯ С. Промежуточное соединение 19С. Получение 4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 19В (0,58 г, 2,61 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (2,21 г, 5,22 ммоль) при 0 °С в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, разбавляли DCM (20 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат промывали 10% водным раствором бикарбоната натрия (2 × 20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 24 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 30% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,46 г, 1,98 ммоль, выход 76%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9.46 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.96-1.84 (m, 6H), 1.73-1.66 (m, 6H).

СТАДИЯ D. Промежуточное соединение 19D. Получение 4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



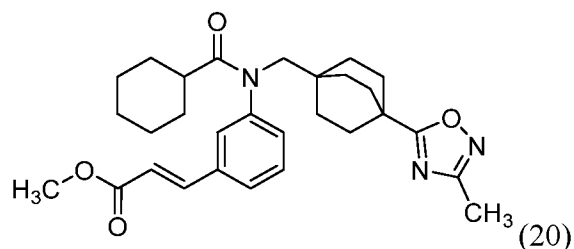
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1Н, путем замены промежуточного соединения 14А и промежуточного соединения 19С, где это необходимо (50 мг, 0,101 ммоль, выход 44%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ESI) 396 (M+H).

СТАДИЯ F. Пример 19. Получение метил (E)-3-(3-(N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)-бут-2-еноата

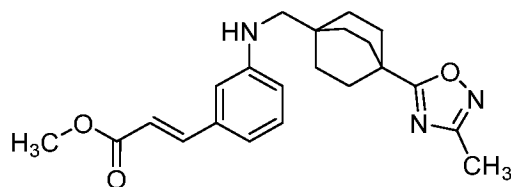
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 19D (50 мг, 0,126 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли TEA (0,053 мл, 0,379 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С. К реакционной смеси добавляли циклогексанкарбонилхлорид (18 мг, 0,126 ммоль) и перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, который очищали препаративной HPLC с использованием следующих условий: (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). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (42 мг, 0,080 ммоль, выход 63%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.58 (s, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.51-7.31 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.60 (br. s., 2H), 2.53 (s, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.18 (br. s., 1H), 1.87-1.70 (m, 6H), 1.60 (d, J = 11.0 Гц, 4H), 1.50 (d, J = 13.7 Гц, 1H), 1.44-1.26 (m, 7H), 1.16-1.01 (m, 1H), 0.87 (d, J = 10.8 Гц, 2H). FXR EC_{50} (nM) 551; MS (ESI) 506 (M+H).

ПРИМЕР 20

Метил (E)-3-(3-(N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат



СТАДИЯ A. Промежуточное соединение 20A. Получение метил (E)-3-(3-(((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)фенил)акрилата



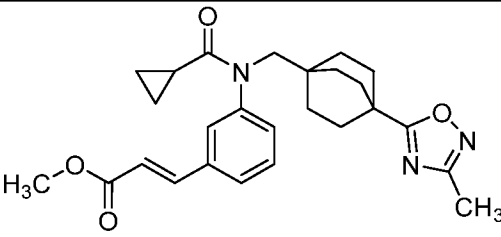
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1H, путем замены промежуточного соединения 1G и промежуточного соединения 19C, где это необходимо (0,18 г, 0,236 ммоль, выход 26%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ESI) 382 (M+H).

СТАДИЯ В. Пример 20. Получение метил (E)-3-(3-(N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)-акрилата

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 19 (стадия F), путем замены промежуточного соединения 20A и циклогексанкарбонилхлорида, где это необходимо, (6 мг, 0,012 ммоль, выход 22%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.80 (s, 1H), 7.75-7.63 (m, 2H), 7.54-7.37 (m, 2H), 6.76 (d, J = 16.1 Гц, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.65-3.53 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.18 (br. s., 1H), 1.83-1.72 (m, 6H), 1.59 (d, J = 11.0 Гц, 4H), 1.47 (br. s., 1H), 1.44-1.35 (m, 6H), 1.35-1.21 (m, 2H), 1.08 (d, J = 12.7 Гц, 1H), 0.87 (br. s., 2H). FXR EC₅₀ (nM) 56; MS (ESI) 492 (M+H).

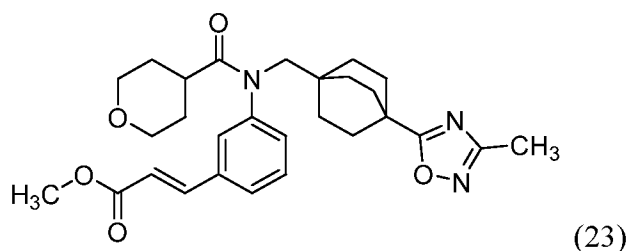
Приведенные ниже соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 19 (стадия F), путем замены промежуточного соединения 20A и соответствующих хлорангидридов, где это необходимо.

Пр. No.	Структура & Название	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (нМ)
21		450	2436

	метил (Е)-3-(3-(N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклопропанкарбоксамидо) фенил)акрилат		
22	 метил (Е)-3-(3-(N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)изобутирамидо)фенил)акрилат	452	849
21	^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ 7.85 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 4.4$ Гц, 2H), 6.76 (d, $J = 16.1$ Гц, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.66 (br. s., 2H), 2.26 (s, 3H), 1.87-1.66 (m, 6H), 1.47-1.26 (m, 7H), 0.78 (br. s., 2H), 0.62 (br. s., 2H)		
22	^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6) δ 7.83 (s, 1H), 7.74-7.60 (m, 2H), 7.53-7.35 (m, 2H), 6.77 (d, $J = 16.4$ Гц, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.89-1.67 (m, 6H), 1.50-1.29 (m, 6H), 0.90 (d, $J = 6.6$ Гц, 6H)		

ПРИМЕР 23

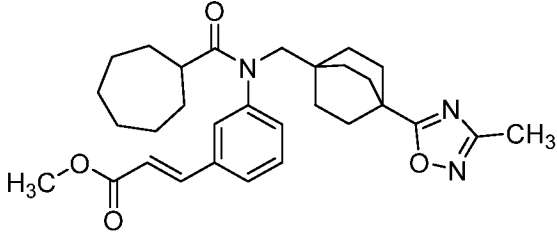
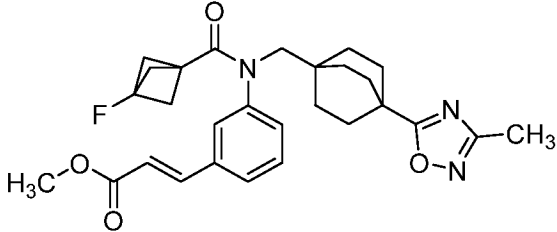
Метил (Е)-3-(3-(N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)фенил)акрилат

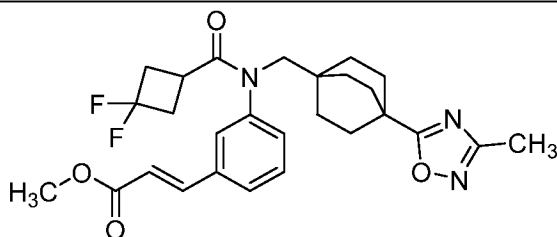


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 20А (0,02 г, 0,052 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновую кислоту (6,8 мг, 0,052 ммоль), а затем пиридин (0,013 мл, 0,157 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и добавляли POCl_3 (9,77 мкл, 0,105 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию гасили водой (5 мл). Реакционную смесь экстрагировали DCM (2×5 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали

препаративной LC/MS с использованием следующих условий: (Колонка: Waters XBridge C18, 19 x 150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10-мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 15-52% В в течение 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (8,8 мг, 0,017 ммоль, выход 33%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.83 (s, 1H), 7.77-7.63 (m, 2H), 7.55-7.41 (m, 2H), 6.77 (d, $J = 16.4$ Гц, 1H), 3.74 (s, 5H), 3.66-3.55 (m, 2H), 2.98 (t, $J = 11.5$ Гц, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.85 -1.73 (m, 7H), 1.65-1.52 (m, 2H), 1.50-1.31 (m, 8H). FXR EC_{50} (нМ) 920; MS (ESI) 494 (M+H).

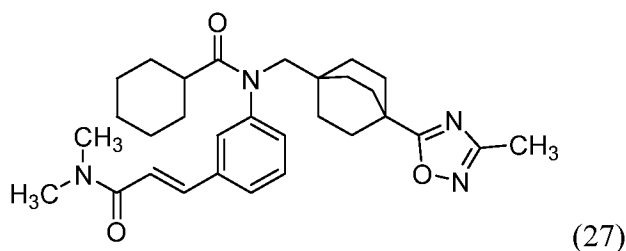
Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 23, путем замены промежуточного соединения 20А и соответствующих кислот, где это необходимо.

Пр. No.	Структура & Название	MS (ESI) (M+H)	FXR EC_{50} (нМ)
24	 Метил (Е)-3-(3-(N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогептанкарбоксамидо)фенил)акрилат	506	150
25	 метил (Е)-3-(3-(3-фтор-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)фенил)акрилат	494	123

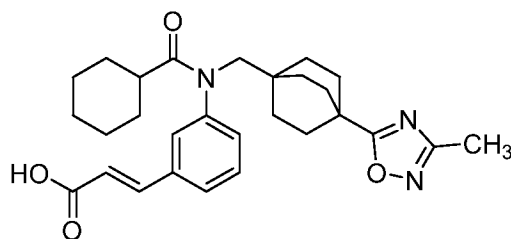
26	 метил (E)-3-(3-(3,3-дифтор-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклобутан-1-карбоксамидо)фенил)акрилат	500	302
24	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆) δ 7.82 (s, 1H), 7.74-7.60 (m, 2H), 7.49 (t, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.3 Гц, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 16.1 Гц, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.85-1.75 (m, 6H), 1.62 (br. s., 3H), 1.59-1.47 (m, 4H), 1.45-1.28 (m, 9H), 1.07 (br. s., 2H).		
25	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆) δ 7.84 (s, 1H), 7.80-7.68 (m, 2H), 7.57-7.48 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 16.1 Гц, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.57 (d, <i>J</i> = 13.2 Гц, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.95-1.68 (m, 12H), 1.48-1.40 (m, 6H).		
26	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆) δ 7.82 (s, 1H), 7.76-7.64 (m, 2H), 7.53-7.40 (m, 2H), 6.79 (d, <i>J</i> = 16.1 Гц, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.89 (d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 2H), 2.75 (d, <i>J</i> = 9.5 Гц, 2H), 2.33-2.19 (m, 4H), 1.93-1.69 (m, 6H), 1.62-1.33 (m, 6H).		

ПРИМЕР 27

(E)-N-(3-(3-(диметиламино)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)фенил)-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид



СТАДИЯ А. Промежуточное соединение 27А. Получение (E)-3-(3-(N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-циклогексанкарбоксамидо)фенил)акриловой кислоты



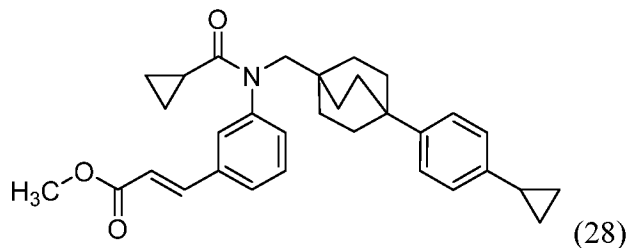
К перемешиваемому раствору соединения по примеру 24 (0,06 г, 0,122 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли раствор LiOH (0,015 г, 0,610 ммоль) в воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток подкисляли до pH ~ 2, используя водный 1,5 N раствор HCl. Осажденное твердое вещество фильтровали и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (0,06 г, 0,119 ммоль, выход 98%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 478 (M+H).

СТАДИЯ В. Пример 27. Получение (E)-N-(3-(3-(диметиламино)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)фенил)-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-циклогексанкарбоксамида

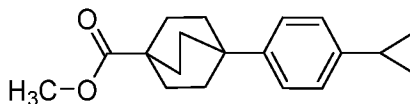
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 27A (15 мг, 0,031 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли DIPEA (0,016 мл, 0,094 ммоль), а затем изобутилхлорформиат (8,25 мкл, 0,063 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли диметиламин (7,08 мг, 0,157 ммоль) и перемешивали в течение 5 минут. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: (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: 20 мл/мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (5,5 мг, 10,68 мкмоль, выход 34%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.76 (s, 1H), 7.67 (d, J = 6.6 Гц, 1H), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 1H), 7.33-7.22 (m, 1H), 3.60 (br. s., 2H), 3.17 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (br. s., 1H), 1.83-1.74 (m, 6H), 1.59 (br. s., 4H), 1.48 (br. s., 1H), 1.44-1.26 (m, 8H), 1.06 (s, 1H), 0.86 (br. s., 2H). FXR EC₅₀ (nM) 4462; MS (ESI) 505 (M+H).

ПРИМЕР 28

Метил (E)-3-(3-(N-((4-(4-циклопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-циклопропанкарбоксамидо)фенил)акрилат

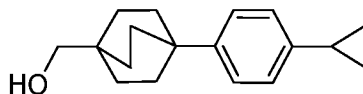


СТАДИЯ А. Промежуточное соединение 28А. Получение метил 4-(4-циклопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 1С (500 мг, 1,547 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли циклопропилбороновую кислоту (200 мг, 2,320 ммоль), трехосновный фосфат калия (985 мг, 4,64 ммоль), ацетат палладия(II) (34,7 мг, 0,155 ммоль) и трициклогексилфосфин (87 мг, 0,309 ммоль). Реакционную смесь дегазировали и снова заполняли аргоном. Реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 10 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 24 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 30% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (330 мг, 0,580 ммоль, выход 37%). MS (ESI) 285 (M+H).

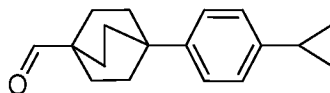
СТАДИЯ В. Промежуточное соединение 28В. Получение (4-(4-циклопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 19В, путем замены

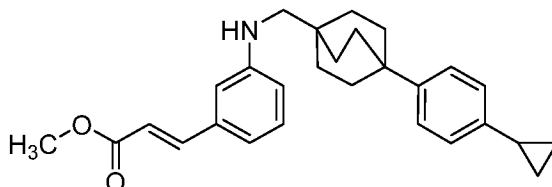
промежуточного соединения 28А там, где это необходимо. (250 мг, 0,975 ммоль, выход 84%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.17 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 6.96 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 4.34 (d, $J = 5.5$ Гц, 1H), 3.07 (d, $J = 5.4$ Гц, 2H), 1.91-1.79 (m, 1H), 1.78-1.64 (m, 6H), 1.49-1.36 (m, 6H), 0.89 (dd, $J = 2.2, 8.4$ Гц, 2H), 0.65-0.51 (m, 2H).

СТАДИЯ С. Промежуточное соединение 28С. Получение 4-(4-циклопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 8G, путем замены промежуточного соединения 28В там, где это необходимо. (200 мг, 0,786 ммоль, выход 78%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 9.61-9.42 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.02 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 1.91-1.83 (m, 7H), 1.81-1.73 (m, 6H), 0.95-0.91 (m, 2H), 0.67 (dd, $J = 1.6, 5.0$ Гц, 2H).

СТАДИЯ D. Промежуточное соединение 28D. Получение метил (Е)-3-(3-(((4-(4-циклопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)фенил)акрилата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1H, путем замены промежуточного соединения 1G и промежуточного соединения 28С, где это необходимо. (40 мг, 0,044 ммоль, выход 22%). MS (ESI) 416 (M+H).

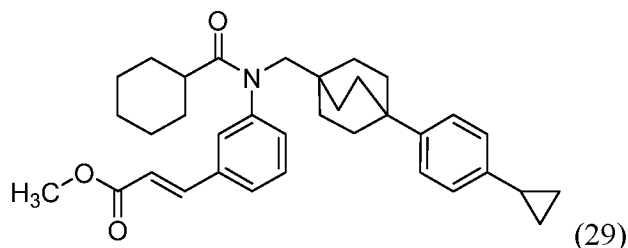
СТАДИЯ Е. Пример 28. Получение метил (Е)-3-(3-(N-(((4-(4-циклопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклопропанкарбоксиамидо)-фенил)акрилата.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 19 (стадия F), путем замены промежуточного соединения 28D и циклопропанкарбонилхлорида, где это необходимо. (4,6 мг, 9,42 мкмоль, выход 19%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.48 (br. s., 2H), 7.11 (d, $J = 8.1$ Гц, 2H), 6.93 (d, $J = 8.3$ Гц, 2H), 6.75 (d,

$J = 16.1$ Гц, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.70-1.52 (m, 6H), 1.48-1.30 (m, 7H), 0.93-0.83 (m, 2H), 0.78 (d, $J = 3.9$ Гц, 2H), 0.69-0.51 (m, 4H). FXR EC₅₀ (nM) 947; MS (ESI) 484 (M+H).

ПРИМЕР 29

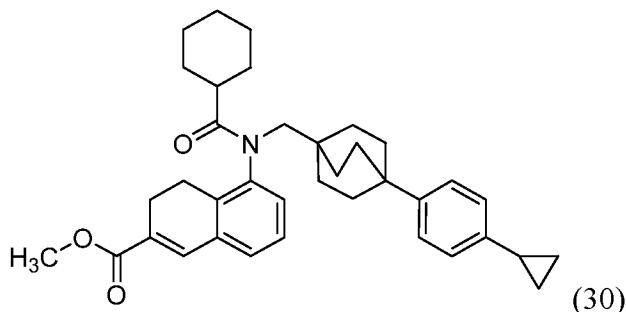
Метил (E)-3-(3-(N-((4-(4-циклопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат



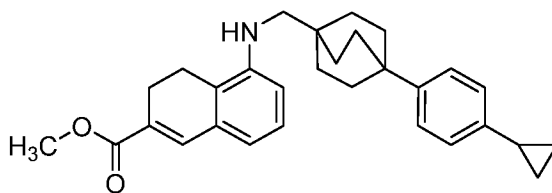
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 19 (стадия F), путем замены промежуточного соединения 28D и циклогексанкарбонилхлорида, где это необходимо. (3,0 мг, 5,68 мкмоль, выход 11%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.79 (s, 1H), 7.74-7.60 (m, 2H), 7.54-7.31 (m, 2H), 7.17-7.06 (m, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.01-6.88 (m, $J = 8.3$ Гц, 2H), 6.76 (d, $J = 16.1$ Гц, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.58 (br. s., 2H), 2.19 (br. s., 1H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.69-1.54 (m, 11H), 1.48 (br. s., 1H), 1.42-1.28 (m, 8H), 1.24 (s, 1H), 1.07 (br. s., 1H), 0.97-0.75 (m, 4H), 0.62-0.54 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) 161; MS (ESI) 526 (M+H).

ПРИМЕР 30

Метил 5-(N-((4-(4-циклопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-циклогексанкарбоксамидо)-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилат



СТАДИЯ А. Промежуточное соединение 30А. Получение метил 5-(((4-(4-циклопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилата

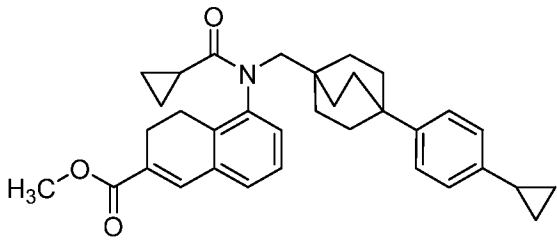


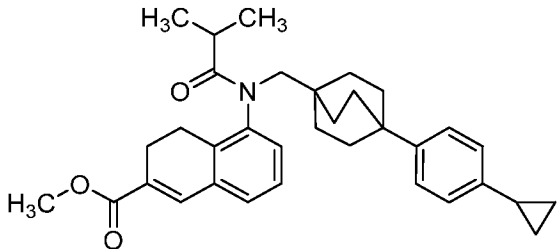
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1H, путем замены промежуточного соединения 11F и промежуточного соединения 28C, где это необходимо (45 мг, 0,043 ммоль, выход 22%). MS (ESI) 442 (M+H).

СТАДИЯ В. Пример 30. Получение метил 5-(N-((4-(4-циклопропилфенил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 19 (стадия F), путем замены промежуточного соединения 30A и циклогексанкарбонилхлорида, где это необходимо (7,0 мг, 0,013 ммоль, выход 28%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.59 (s, 1H), 7.49-7.38 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 1H), 7.21-7.06 (m, J = 8.1 Гц, 2H), 7.02-6.84 (m, J = 8.3 Гц, 2H), 3.83 (d, J = 13.9 Гц, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.99 (d, J = 13.7 Гц, 1H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.00 (br. s., 1H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.71-1.55 (m, 9H), 1.49 (d, J = 5.9 Гц, 4H), 1.41 (br. s., 5H), 1.26 (d, J = 18.3 Гц, 2H), 1.07 (d, J = 13.7 Гц, 1H), 0.94-0.76 (m, 4H), 0.63-0.53 (m, 2H); FXR EC₅₀ (нМ) 195; MS (ESI) 552 (M+H).

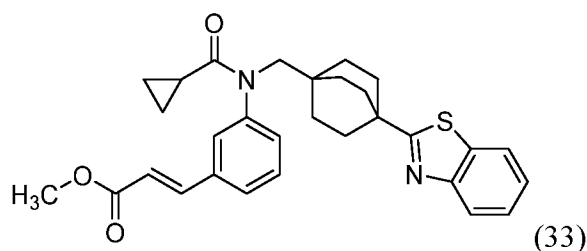
Следующие ниже соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 19 (стадия F), путем замены промежуточного соединения 30A и соответствующих хлорангидридов, где это необходимо.

Пр. No.	Структура & Название	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (нМ)
31	 метил 5-(N-((4-(4-	510	796

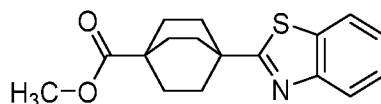
	циклопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклопропанкарбоксамидо)-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилат		
32	 метил 5-(N-((4-(4-циклопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)изобутирамидо)-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилат	512	466
31	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆) δ 7.59 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.42-7.29 (m, 2H), 7.13(d, J = 8.3 Гц, 2H), 6.94 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.66 (d, J = 13.7 Гц, 2H), 3.36 (s, 1H), 2.86-2.75 (m, 1H), 2.71 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.73-1.56 (m, 6H), 1.41 (d, J = 7.6 Гц, 3H), 1.45 (d, J = 7.6 Гц, 3H), 1.27-1.07 (m, 2H), 0.92-0.82 (m, 2H), 0.77 (br. s., 1H), 0.70 (br. s., 1H), 0.65-0.44 (m, 4H)		
32	¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆) δ 7.58 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 1H), 7.19-7.07 (m, J = 8.1 Гц, 2H), 7.00-6.86 (m, J = 8.3 Гц, 2H), 3.87 (d, J = 13.7 Гц, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.97 (d, J = 13.7 Гц, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.56 (d, J = 5.9 Гц, 2H), 2.43 (d, J = 9.3 Гц, 1H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 6H), 1.50 (d, J = 6.6 Гц, 3H), 1.40 (br. s., 3H), 0.93 (d, J = 6.6 Гц, 3H), 0.90-0.80 (m, 2H), 0.62-0.55 (m, 2H)		

ПРИМЕР 33

Метил (Е)-3-(3-(N-((4-(бензо[d]тиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-циклопропанкарбоксамидо)фенил)акрилат

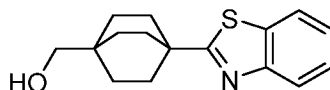


СТАДИЯ А. Промежуточное соединение 33А. Получение метил-4-(бензо[d]-тиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



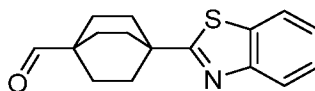
К раствору 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (0,25 г, 1,178 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и воде (10 мл) добавляли бензо[d]тиазол (коммерчески доступный) (0,16 г, 1,178 ммоль), нитрата серебра (0,040 г, 0,236 ммоль) и персульфата калия (1,27 г, 4,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (10 мл), промывали водой (10 мл), солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 12 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 30% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,07 г, 0,232 ммоль, выход 20%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ESI) 302 (M+H).

СТАДИЯ В. Промежуточное соединение 33В. Получение (4-(бензо[d]тиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



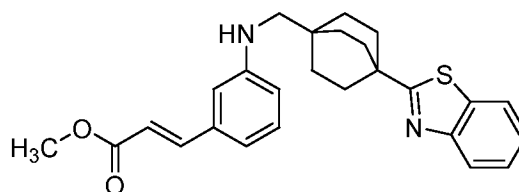
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 19В, путем замены промежуточного соединения 33А, где это необходимо (0,06 г, 0,208 ммоль, выход 90%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 274 (M+H).

СТАДИЯ С. Промежуточное соединение 33С. Получение 4-(бензо[d]тиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 19C, путем замены промежуточного соединения 33B там, где это необходимо (0,07 г, 0,155 ммоль, выход 85%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.50 (s, 1H), 7.65-7.73 (m, 2H), 7.45-7.49 (m, 2H), 1.95-2.12 (m, 6H), 1.82-1.85 (m, 3H), 1.79-1.81 (m, 3H).

СТАДИЯ D. Промежуточное соединение 33D. Получение метил (E)-3-(3-(((4-(бензо[d]тиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)фенил)акрилата



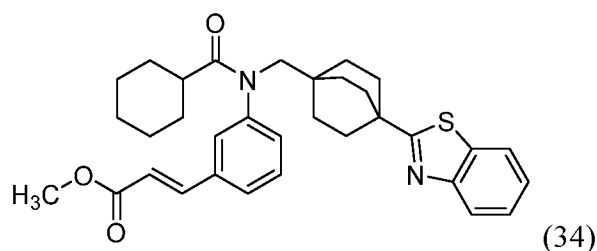
Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1H, путем замены промежуточного соединения 1G и промежуточного соединения 33C, где это необходимо (30 мг, 0,069 ммоль, выход 47%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ESI) 433 (M+H).

СТАДИЯ E. Пример 33. Получение метил (E)-3-(3-(N-(((4-(бензо[d]тиазол-2-ил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклопропанкарбоксамидо)фенил)акрилата.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 19 (стадия F), путем замены промежуточного соединения 33D и циклопропанкарбонилхлорида (2,8 мг, 5,59 мкмоль, выход 20%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.02 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.94-7.81 (m, 2H), 7.77-7.61 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 4.6$ Гц, 2H), 7.45 (t, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.40-7.32 (m, 1H), 6.77 (d, $J = 16.1$ Гц, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.69 (br. s., 2H), 1.96-1.79 (m, 6H), 1.52-1.40 (m, 6H), 1.37 (br. s., 1H), 0.80 (br. s., 2H), 0.62 (br. s., 2H). FXR EC_{50} (nM) 414; MS (ESI) 501 (M+H).

ПРИМЕР 34

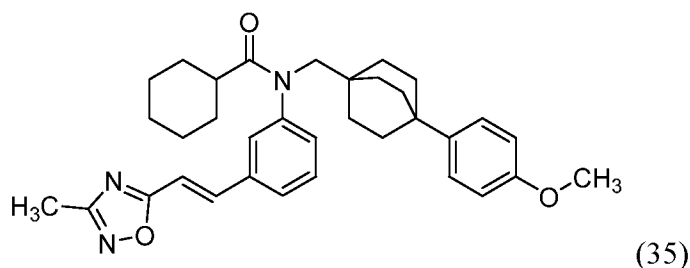
Метил (E)-3-(3-(N-(((4-(бензо[d]тиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат



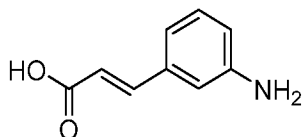
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 19 (стадия F), путем замены промежуточного соединения 33D и циклогексанкарбонилхлорида (3,3 мг, 6,08 мкмоль, выход 22%). ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ 8.02 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.90 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76-7.60 (m, 2H), 7.55-7.42 (m, 3H), 7.37 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 6.77 (d, $J = 16.1$ Гц, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.62 (br. s., 2H), 2.19 (br. s., 1H), 1.92-1.87 (d, $J = 8.6$ Гц, 6H), 1.59 (br. s., 4H), 1.53-1.40 (m, 7H), 1.39-1.27 (m, 2H), 1.07 (br. s., 1H), 0.88 (br. s., 2H). FXR EC_{50} (nM) 222; MS (ESI) 543 (M+H).

ПРИМЕР 35

(E)-N-((4- (4-метоксифенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3- (2- (3-метил-1,2,4-оксадиазол)-5-ил)винил)фенил)циклогексанкарбоксамид



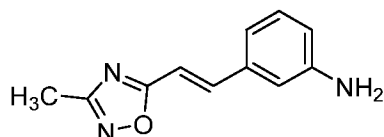
СТАДИЯ А. Промежуточное соединение 35А. Получение (E)-3-(3-аминофенил)акриловой кислоты



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 1G (0,1 г, 0,564 ммоль) в метаноле (1 мл), тетрагидрофуране (1 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (0,041 г, 1,693 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и подкисляли насыщенным водным раствором лимонной кислоты. Водный раствор экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при

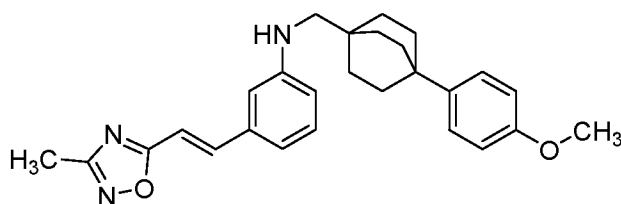
пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,08 г, 0,466 ммоль, выход 83%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12.32 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 16.00$ Гц, 1H), 7.06 (t, $J = 8.00$ Гц, 1H), 6.79 (d, $J = 6.00$ Гц, 2H), 6.61 (d, $J = 7.60$ Гц, 1H), 6.30 (d, $J = 15.60$ Гц, 1H), 5.20 (br. s., 2H). MS (ESI) 164 (M+H).

СТАДИЯ В. Промежуточное соединение 35В. Получение (Е)-3-(2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)винил)анилина



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 35А (0,08 г, 0,490 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли (Е)-N'-гидроксиацетимидамид (0,073 г, 0,981 ммоль), ВОР (0,217 г, 0,490 ммоль), а затем TEA (0,205 мл, 1,471 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и при 100 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 12 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 50% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,055 г, 0,260 ммоль, выход 53%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.65 (d, $J = 16.1$ Гц, 1H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.97-6.86 (m, 2H), 6.68-6.63 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 2.35 (s, 3H). MS (ESI) 164 (M+H).

СТАДИЯ С. Промежуточное соединение 35С. Получение (Е)-N-((4-(4-метоксифенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)винил)анилина



Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1Н, путем замены промежуточного соединения 35В и

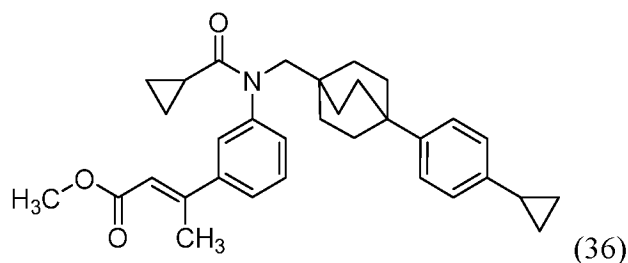
промежуточного соединения 15В, где это необходимо. (0,03 г, 0,035 ммоль, выход 28%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ESI) 430 (M+H).

СТАДИЯ D. Пример 35. Получение (E)-N-((4-(4-метоксифенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)винил)фенил)-циклогексанкарбоксамида

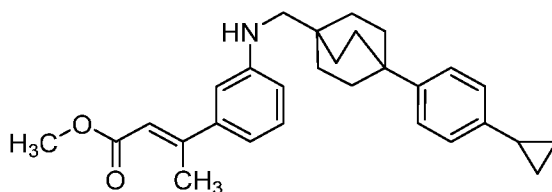
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 19 (стадия F), путем замены промежуточного соединения 35С и циклогексанкарбонилхлорида, где это необходимо. (2,8 мг, 5,19 мкмоль, выход 18%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.96-7.83 (m, 2H), 7.77 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 7.57-7.35 (m, 3H), 7.24 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 6.89 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.60 (br. s., 2H), 2.37 (s, 3H), 2.22 (br. s., 1H), 1.72-1.53 (m, 12H), 1.48 (br. s., 1H), 1.40 (d, J = 8.1 Гц, 6H), 1.09 (d, J = 12.5 Гц, 1H), 0.87 (d, J = 13.2 Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) 446; MS (ESI) 540 (M+H).

ПРИМЕР 36

Метил (E)-3-(3-(N-((4-(4-циклопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-циклопропанкарбоксамидо)фенил)бут-2-еноат



СТАДИЯ А. Промежуточное соединение 36А. Получение метил (E)-3-(3-(((4-(4-циклопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)фенил)бут-2-еноата



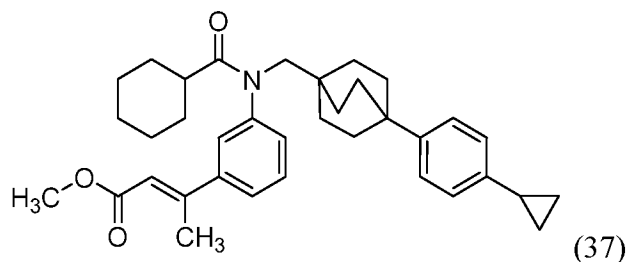
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1Н, путем замены промежуточного соединения 14А и промежуточного соединения 28С, где это необходимо (30 мг, 0,024 ммоль, выход 12%). MS (ESI) 430 (M+H).

СТАДИЯ В. Пример 36. Получение метил (Е)-3-(3-(N-((4-(4-циклопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклопропанкарбоксамидо)-фенил)бут-2-еноата

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 19 (стадия F), путем замены промежуточного соединения 36А и циклопропанкарбонилхлорида, где это необходимо (6,6 мг, 0,013 ммоль, выход 37%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.63 (s, 1H), 7.57-7.40 (m, 3H), 7.11 (d, *J* = 8.3 Гц, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.3 Гц, 2H), 6.24 (s, 1H), 3.78-3.57 (m, 5H), 2.53 (s, 3H), 1.90-1.75 (m, 1H), 1.71-1.53 (m, 6H), 1.45-1.28 (m, 7H), 1.24 (s, 1H), 0.93-0.83 (m, 2H), 0.80 (d, *J* = 2.9 Гц, 2H), 0.69-0.52 (m, 4H); FXR EC₅₀ (нМ) 1785; MS (ESI) 498 (M+H).

ПРИМЕР 37

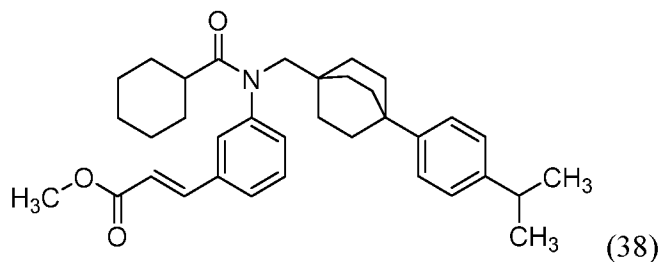
Метил (Е)-3-(3-(N-((4-(4-циклопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-циклогексанкарбоксамидо)фенил)бут-2-еноат



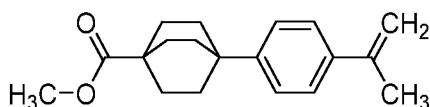
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 19 (стадия F), путем замены промежуточного соединения 36А и циклогексанкарбонилхлорида (7,4 мг, 0,014 ммоль, выход 39%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.60-7.40 (m, 4H), 7.12 (d, *J* = 8.3 Гц, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.6 Гц, 2H), 6.23 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.59 (br. s., 2H), 2.53 (s, 3H), 2.19 (br. s., 1H), 1.89-1.75 (m, 1H), 1.71-1.53 (m, 10H), 1.48 (br. s., 1H), 1.44-1.28 (m, 8H), 1.09 (d, *J* = 13.9 Гц, 1H), 0.95-0.74 (m, 4H), 0.64-0.49 (m, 2H); FXR EC₅₀ (нМ) 498; MS (ESI) 540 (M+H).

ПРИМЕР 38

Метил (Е)-3-(3-(N-((4-(4-изопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат

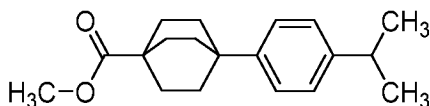


СТАДИЯ А. Промежуточное соединение 38А. Получение метил 4-(4-(проп-1-ен-2-ил)фенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 1С (0,35 г, 1,083 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (1,5 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (0,72 г, 4,33 ммоль), карбонат натрия (0,34 г, 3,25 ммоль). Реакционную смесь дегазировали и снова заполняли аргоном. В реакционную смесь добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,088 г, 0,108 ммоль) и сосуд герметично закрывали (сосуд для сброса давления). Реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 10 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 12 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 30% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,25 г, 0,791 ммоль, выход 73%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.39-7.47 (m, 2H), 7.27-7.30 (m, 2H), 5.37 (d, $J = 0.40$ Гц, 1H), 5.04 (d, $J = 1.60$ Гц, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.72-1.83 (m, 12H).

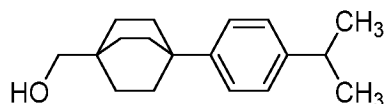
СТАДИЯ В. Промежуточное соединение 38В. Получение метил 4-(4-изопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



Перемешиваемый раствор промежуточного соединения 38А (0,2 г, 0,703 ммоль) в метаноле (3 мл) дегазировали и снова заполняли азотом. К реакционной смеси добавляли палладий на угле (0,075 г, 0,070 ммоль) и гидрировали в атмосфере водорода

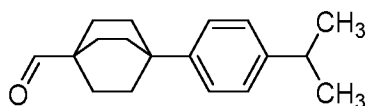
(баллонное давление) при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,18 г, 0,534 ммоль, выход 76%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 287 (M+H).

СТАДИЯ С. Промежуточное соединение 38С. Получение 4-(4-изопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



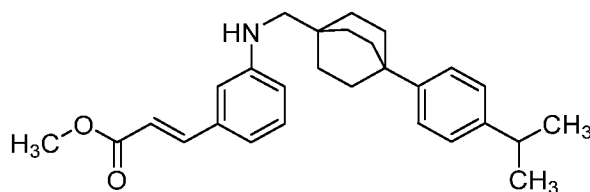
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 19В, путем замены промежуточного соединения 38В там, где это необходимо (0,13 г, 0,478 ммоль, выход 95%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.21-7.24 (m, 2H), 7.11-7.15 (m, 2H), 4.30-4.34 (m, 1H), 3.08 (d, $J = 5.20$ Гц, 2H), 2.80-2.84 (m, 1H), 1.70-1.74 (m, 6H), 1.43-1.46 (m, 6H), 1.18 (d, $J = 17.60$ Гц, 6H).

СТАДИЯ D. Промежуточное соединение 38D. Получение 4-(4-изопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 19С, путем замены промежуточного соединения 38С там, где это необходимо (0,1 г, 0,390 ммоль, выход 78%) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9.48 (s, 1H), 7.21-7.29 (m, 2H), 7.14-7.16 (m, 2H), 2.80-2.84 (m, 1H), 1.66-1.91 (m, 12H), 1.17 (d, $J = 7.20$ Гц, 6H).

СТАДИЯ E. Промежуточное соединение 38E. Получение метил (E)-3-(3-(((4-(4-изопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)фенил)акрилата



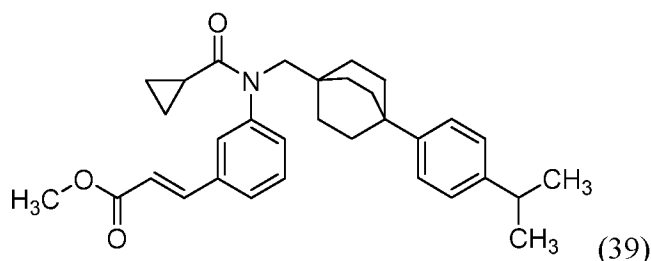
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1H, путем замены промежуточного соединения 1G и промежуточного соединения 38D, где это необходимо (0,07 г, 0,134 ммоль, выход 43%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ESI) 418 (M+H).

СТАДИЯ Е. Пример 38. Получение метил (E)-3-(3-(N-((4-(4-изопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилата.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 19 (стадия F), путем замены промежуточного соединения 38E и циклогексанкарбонилхлорида (6,8 мг, 0,012 ммоль, выход 23%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.79 (s, 1H), 7.76-7.64 (m, 2H), 7.54-7.39 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 6.76 (d, J = 16 Гц, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.59 (br. s., 2H), 2.80 (dt, J = 13.7, 6.8 Гц, 1H), 2.20 (br. s., 1H), 1.76-1.75 (m, 1H), 1.69-1.54 (m, 9H), 1.43-1.34 (m, 7H), 1.32 (br. s., 2H), 1.19 (d, J = 8.4 Гц, 6H), 1.09 (d, J = 9.8 Гц, 1H), 0.85 (br. s., 2H). FXR EC₅₀ (нМ) 196; MS (ESI) 528 (M+H).

ПРИМЕР 39

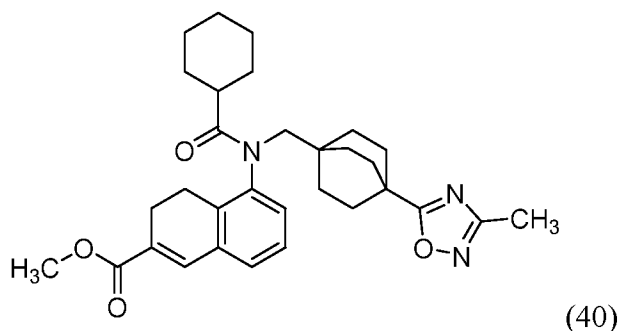
Метил (E)-3-(3-(N-((4-(4-изопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-циклопропанкарбоксамидо)фенил)акрилат



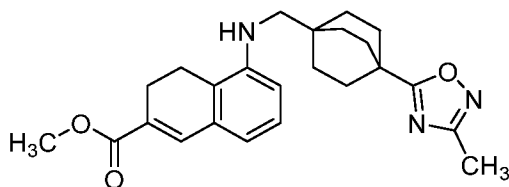
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 19 (стадия F), путем замены промежуточного соединения 38E и циклопропанкарбонилхлорида (2,3 мг, 4,64 мкмоль, выход 9%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.76-7.58 (m, 2H), 7.48 (d, J = 5.4 Гц, 2H), 7.16 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.09 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 6.75 (d, J = 16 Гц, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.66 (br. s., 2H), 2.80 (dt, J = 13.9, 6.9 Гц, 1H), 1.73-1.58 (m, 6H), 1.48-1.27 (m, 7H), 1.15 (d, J = 6.8 Гц, 6H), 0.84-0.74 (m, 2H), 0.62 (br. s., 2H). FXR EC₅₀ (нМ) 1427; MS (ESI) 486 (M+H).

ПРИМЕР 40

Метил 5-(N-(((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)циклогексанкарбоксамидо)-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилат



СТАДИЯ А. Промежуточное соединение 40А. Получение метил 5-(((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилата



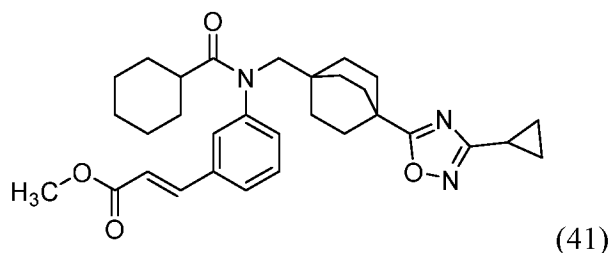
Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1Н, путем замены промежуточного соединения 11F и промежуточного соединения 19С (50 мг, 0,086 ммоль, выход 38%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ESI) 408 (M+H).

СТАДИЯ В. Пример 40. Получение метил 5-(N-(((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилата

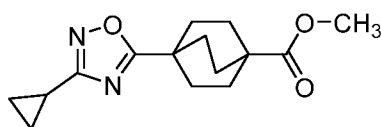
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 19 (стадия F), путем замены промежуточного соединения 40А и циклогексанкарбонилхлорида (27 мг, 0,051 ммоль, выход 69%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.58 (s, 1H), 7.51-7.38 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 1H), 3.84 (d, J = 13.7 Гц, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.17 (d, J = 5.4 Гц, 1H), 2.99 (d, J = 13.9 Гц, 1H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.61-2.53 (m, 2H), 2.43-2.33 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.99 (br. s., 1H), 1.81 (t, J = 7.9 Гц, 6H), 1.71-1.53 (m, 4H), 1.53-1.44 (m, 3H), 1.40 (br. s., 3H), 1.36-1.17 (m, 2H), 1.07 (d, J = 12.2 Гц, 1H), 0.93-0.74 (m, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) 1069; MS (ESI) 518 (M+H).

ПРИМЕР 41

Метил (E)-3-(3-(N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат

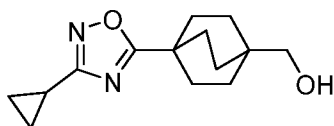


СТАДИЯ А. Промежуточное соединение 41А. Получение метил 4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



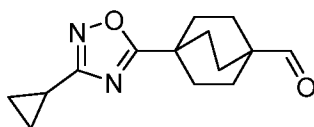
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 19А, путем замены 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты и (Z)-N'-гидроксициклопропанкарбоксимидамида (490 мг, 1,667 ммоль, выход 71%). MS (ESI) 277 (M+H).

СТАДИЯ В. Промежуточное соединение 41В. Получение (4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



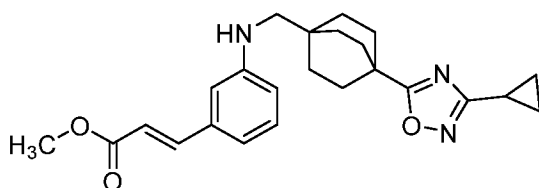
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 19В, путем замены промежуточного соединения 41А, где это необходимо (500 мг, 1,087 ммоль, выход 61%). MS (ESI) 249 (M+H).

СТАДИЯ С. Промежуточное соединение 41С. Получение 4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 8G, путем замены промежуточного соединения 41B, где это необходимо (350 мг, 1,421 ммоль, выход 71%). MS (ESI) 247 (M+H).

СТАДИЯ D. Промежуточное соединение 41D. Получение метил (E)-3-(3-(((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)фенил)-акрилата



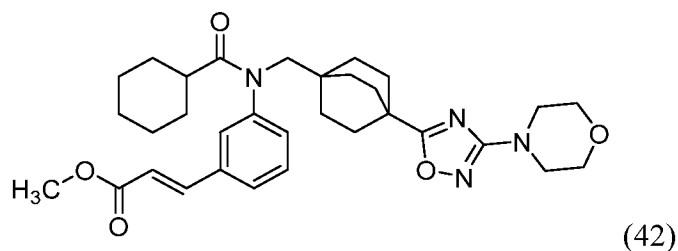
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1H, путем замены промежуточного соединения 1G и промежуточного соединения 41C, где это необходимо (130 мг, 0,319 ммоль, выход 79%) в виде желтой смолистой жидкости. MS (ESI) 408 (M+H).

СТАДИЯ E. Пример 41. Получение метил (E)-3-(3-(N-(((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)-акрилата

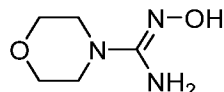
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 19 (стадия F), путем замены промежуточного соединения 41D и циклогексанкарбонилхлорида, где это необходимо (22 мг, 0,042 ммоль, выход 58%); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.79 (s, 1H), 7.74-7.59 (m, 2H), 7.54-7.33 (m, 2H), 6.76 (d, $J = 16.1$ Гц, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 2.17 (br. s., 1H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.84-1.68 (m, 6H), 1.59 (d, $J = 9.0$ Гц, 4H), 1.47 (br. s., 1H), 1.42-1.23 (m, 8H), 1.15-0.97 (m, 3H), 0.93 -0.75 (m, 4H). FXR EC₅₀ (nM) = 47; MS (ESI) 518 (M+H).

ПРИМЕР 42

Метил (E)-3-(3-(N-(((4-(3-морфолино-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат

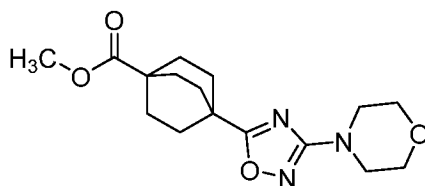


СТАДИЯ А. Промежуточное соединение 42А. Получение (Z)-N'-гидроксиморфолин-4-карбоксимидамида



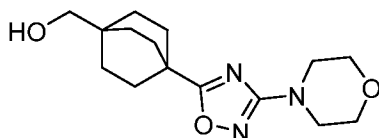
К перемешиваемому раствору морфолин-4-карбонитрила (коммерчески доступный) (0,902 мл, 8,92 ммоль) в этаноле (12 мл) добавляли гидроксилламин (2,73 мл, 44,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре кипения в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 3,41 ммоль, выход 38%) в виде липкой жидкости. MS (ESI) 146 (M+H).

СТАДИЯ В. Промежуточное соединение 42В. Получение метил 4-(3-морфолино-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



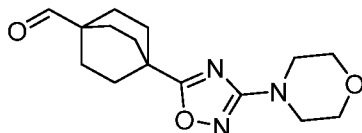
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 19А, путем замены промежуточного соединения 42А, где это необходимо (450 мг, 1,400 ммоль, выход 93%) с незначительными примесями. MS (ESI) 322 (M+H).

СТАДИЯ С. Промежуточное соединение 42С. Получение (4-(3-морфолино-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



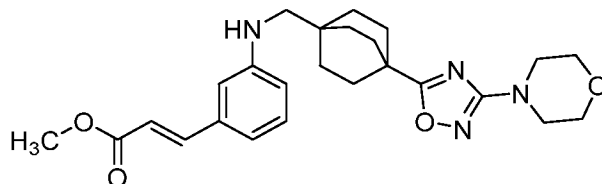
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 19В, путем замены промежуточного соединения 42В там, где это необходимо (200 мг, 0,443 ммоль, выход 57%) в виде твердого вещества желтого цвета. MS (ESI) 294 (M+H).

СТАДИЯ D. Промежуточное соединение 42D. Получение 4-(3-морфолино-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 42С (170 мг, 0,579 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли DMP (295 мг, 0,695 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, разбавляли DCM (10 мл), промывали водным раствором бикарбоната натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 12 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 30% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 0,238 ммоль, выход 41%) в виде липкой жидкости. MS (ESI) 292 (M+H).

СТАДИЯ E. Промежуточное соединение 42E. Получение метил (E)-3-(3-(((4-(3-морфолино-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)фенил)-акрилата



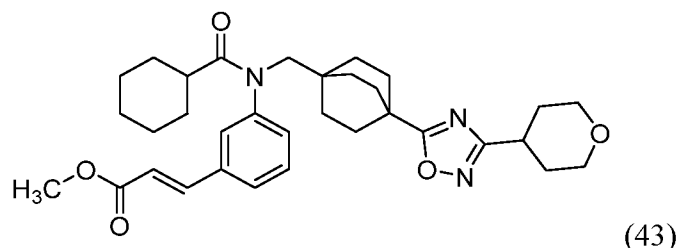
Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1Н, путем замены промежуточного соединения 1G и промежуточного соединения 42D, где это необходимо (100 мг, 0,208 ммоль, выход 67%). MS (ESI) 453 (M+H).

СТАДИЯ F. Пример 42. Получение метил (E)-3-(3-(N-((4-(3-морфолино-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)-акрилата

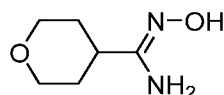
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 19 (стадия F), путем замены промежуточного соединения 42Е и циклогексанкарбонилхлорида (11,56 мг, 0,021 ммоль, выход 31%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.80 (s, 1H), 7.74-7.62 (m, 2H), 7.54-7.37 (m, 2H), 6.76 (d, J = 16.1 Гц, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.68-3.61 (m, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.28-3.20 (m, 4H), 2.17 (br. s., 1H), 1.82-1.70 (m, 6H), 1.59 (d, J = 11.0 Гц, 4H), 1.42-1.18 (m, 9H), 1.08 (d, J = 12.0 Гц, 1H), 0.85 (d, J = 11.5 Гц, 2H) FXR EC₅₀ (нМ) = 118. MS (ESI) 563 (M+H).

ПРИМЕР 43

Метил (E)-3-(3-(N-((4-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат

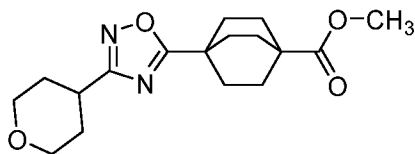


СТАДИЯ A. Промежуточное соединение 43A. Получение N'-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-карбоксимидамида



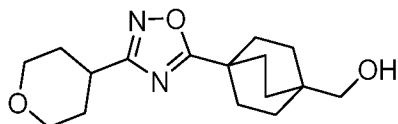
К перемешиваемому раствору тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрила (коммерчески доступный) (0,988 мл, 9,00 ммоль) в этаноле (12 мл) добавляли гидроксилламин (2,7 мл, 45,0 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при температуре кипения в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (20 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Осажденное твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (1280 мг, 6,21 ммоль, выход 69%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 145 (M+H).

СТАДИЯ В. Промежуточное соединение 43В. Получение метил 4-(3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



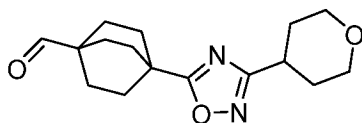
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 19А, путем замены промежуточного соединения 43А там, где это необходимо (350 мг, 0,983 ммоль, выход 42%). MS (ESI) 320 (M+H).

СТАДИЯ С. Промежуточное соединение 43С. Получение (4-(3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



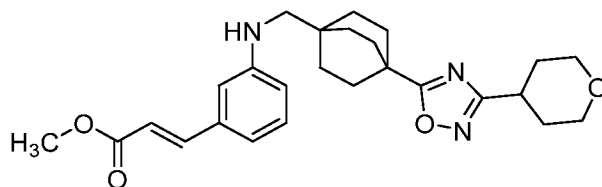
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 19В, путем замены промежуточного соединения 43В там, где это необходимо (160 мг, 0,465 ммоль, выход 43%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 293 (M+H).

СТАДИЯ D. Промежуточное соединение 43D. Получение 4-(3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 28С, путем замены промежуточного соединения 43С, где это необходимо (230 мг, 0,776 ммоль, выход 76%). MS (ESI) 291 (M+H).

СТАДИЯ Е. Промежуточное соединение 43Е. Получение метил (Е)-3-(3-(((4-(3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-амино)фенил)акрилата



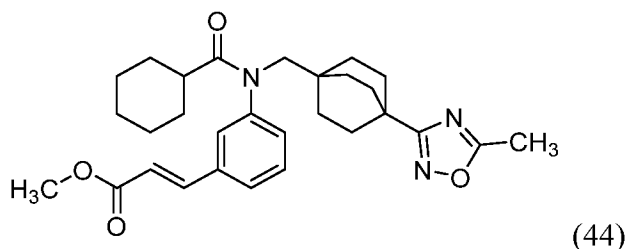
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1H, путем замены промежуточного соединения 1G и промежуточного соединения 43D, где это необходимо (220 мг, 0,487 ммоль, выход 61%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ESI) 453 (M+H).

СТАДИЯ С. Пример 43. Получение метил (E)-3-(3-(N-((4-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилата

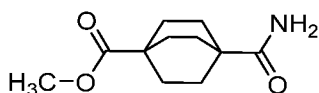
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 19 (стадия F), путем замены промежуточного соединения 43E и циклогексанкарбонилхлорида, где это необходимо. (26 мг, 0,046 ммоль, выход 69%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.80 (s, 1H), 7.76-7.62 (m, 2H), 7.55-7.32 (m, 2H), 6.76 (d, J = 15.9 Гц, 1H), 3.91-3.79 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.49-3.38 (m, 2H), 3.00 (tt, J = 11.5, 3.8 Гц, 1H), 2.18 (br. s., 1H), 1.88-1.72 (m, 8H), 1.71-1.53 (m, 6H), 1.49 (d, J = 11.5 Гц, 1H), 1.44-1.24 (m, 8H), 1.08 (d, J = 13.0 Гц, 1H), 0.86 (d, J = 11.7 Гц, 2H); FXR EC₅₀ (нМ) = 107. MS (ESI) 562 (M+H).

ПРИМЕР 44

Метил (E)-3-(3-(N-((4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат

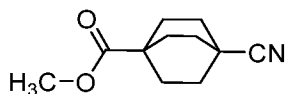


СТАДИЯ А. Промежуточное соединение 44А. Получение метил-4-карбамоилбицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



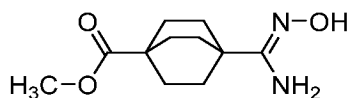
К перемешиваемому раствору 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (0,5 г, 2,356 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли хлорид аммония (1,26 г, 23,56 ммоль), TEA (1,3 мл, 9,42 ммоль) и BOP (1,04 г, 2,356 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 30 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 40 г; A = Гексан, B = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% B до 100% B; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (0,4 г, 1,89 ммоль, выход 80%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 6.95 (br. s., 1H), 6.74 (br. s., 1H), 3.57 (s, 3H), 1.74-1.61 (m, 12H). MS (ESI) 212 (M+H).

СТАДИЯ В. Промежуточное соединение 44В. Получение метил-4-цианобицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



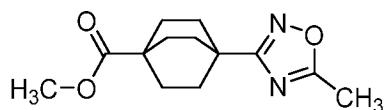
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 44А (0,35 г, 1,657 ммоль) в пиридине (7 мл) по каплям при 0 °С добавляли ангидрид трифторуксусной кислоты (1,74 г, 8,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. Реакцию гасили 10% водным раствором NaHCO₃. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 24 г; A = Гексан, B = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% B до 30% B; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (0,25 г, 1,23 ммоль, выход 74%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3.58 (s, 3H), 1.93-1.83 (m, 6H), 1.78-1.68 (m, 6H).

СТАДИЯ С. Промежуточное соединение 44С. Получение метил 4-цианобицикло-[2.2.2]октан-1-карбоксилата



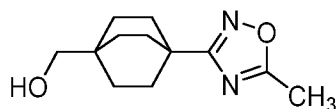
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 44В (0,25 г, 1,294 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли гидроксилламин в воде (0,319 мл, 5,17 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (5 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Осажденное твердое вещество фильтровали, промывали водой, сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (0,28 г, 1,17 ммоль, выход 91%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, chloroform-d) δ 8.88 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 1.73-1.62 (m, 12H). MS (ESI) 227 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 44D. Получение метил 4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



Перемешиваемый раствор промежуточного соединения 44С (0,23 г, 1,016 ммоль) в уксусном ангидриде (1,91 мл, 20,33 ммоль) нагревали при 120 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (5 мл) и перемешивали в течение 5 мин по мере добавления к остатку. Осажденное твердое вещество фильтровали, промывали водой, сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (0,21 г, 0,79 ммоль, выход 78%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 3.59 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.87-1.77 (m, 12H). MS (ESI) 251 (M+H).

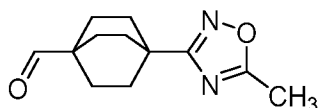
СТАДИЯ Е. Промежуточное соединение 44Е. Получение (4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 19В, путем замены промежуточного соединения 44D, где это необходимо (0,155 г, 0,66 ммоль, выход 79%)

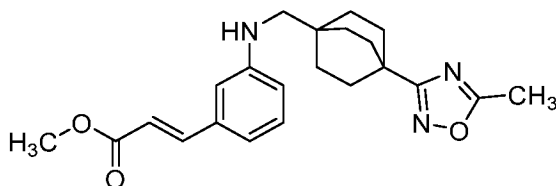
в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 4.37 (t, $J = 5.5$ Гц, 1H), 3.07 (d, $J = 5.5$ Гц, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.82-1.73 (m, 6H), 1.48-1.38 (m, 6H).

СТАДИЯ F. Промежуточное соединение 44F. Получение 4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 19C, путем замены промежуточного соединения 44E там, где это необходимо (0,12 г, 0,218 ммоль, выход 44%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.79-1.87 (m, 6H), 1.66-1.70 (m, 6H).

СТАДИЯ G. Промежуточное соединение 44G. Получение метил (E)-3-(3-(((4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)фенил)акрилата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1H, путем замены промежуточного соединения 1G и промежуточного соединения 44F, где это необходимо (20 мг, 0,050 ммоль, выход 23%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) 382 (M+H).

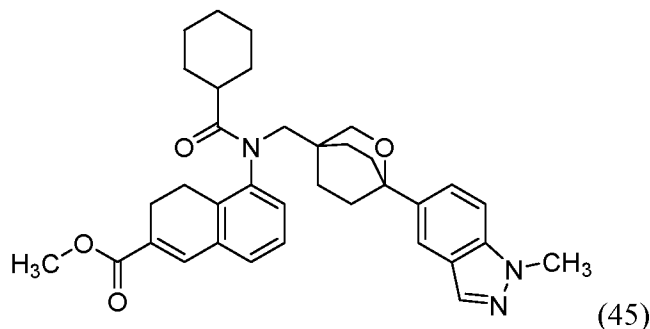
СТАДИЯ H. Пример 44. Получение метил (E)-3-(3-(N-((4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбонилхлоридо)фенил)акрилата.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 19 (стадия F), путем замены промежуточного соединения 44G и циклогексанкарбонилхлорида (9,3 мг, 0,019 ммоль, выход 36%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.80 (s, 1H), 7.75-7.60 (m, 2H), 7.54-7.37 (m, 2H), 6.76 (d, $J = 16.1$ Гц, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.58 (br. s., 2H), 2.18 (br. s., 1H), 1.78-1.66 (m,

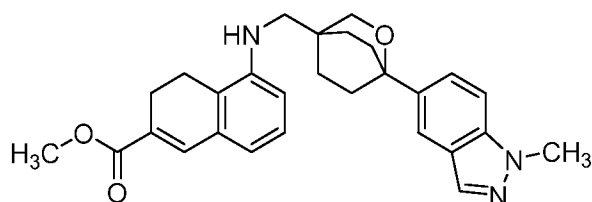
6H), 1.59 (d, $J = 9.8$ Гц, 4H), 1.48 (br. s., 1H), 1.42-1.25 (m, 8H), 1.08 (d, $J = 14.4$ Гц, 1H), 0.87 (br. s., 2H), (3 протона метила скрыты под пиком растворителя). FXR EC₅₀ (нМ) 87; MS (ESI) 492 (M+H).

ПРИМЕР 45

Метил 5-(N-((1-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)-метил)циклогексанкарбоксамидо)-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилат



СТАДИЯ А. Промежуточное соединение 45А. Получение метил 5-(((1-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)амино)-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1Н, путем замены промежуточного соединения 11F и промежуточного соединения 8G, где это необходимо (0,12 г, 0,249 ммоль, выход 33%) в виде твердого вещества черного цвета. MS (ESI) 458 (M+H).

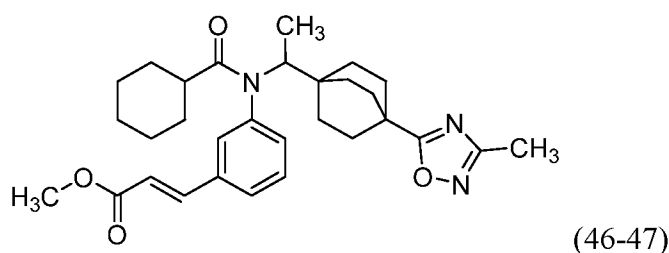
СТАДИЯ В. Пример 45. Получение метил 5-(N-((1-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилата

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 19 (стадия F), путем замены промежуточного соединения 45А и циклогексанкарбонилхлорида (0,06 г, 0,100 ммоль, выход 92%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ

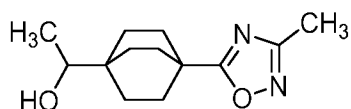
7.95 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.84-3.81 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69-3.67 (m, 1H), 2.97-2.93 (m, 1H), 2.67-2.68 (m, 1H), 2.56-2.55 (m, 2H), 2.45-2.36 (m, 2H), 2.05-2.02 (m, 4H), 1.83-1.25 (m, 10H), 1.12-1.05 (m, 1H), 0.89-0.83 (m, 3H). FXR EC₅₀ (нМ) 1150; MS (ESI) 568.3 (M+H).

ПРИМЕРЫ 46 и 47

Метил (Е)-3-(3-(N-(1-(4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат

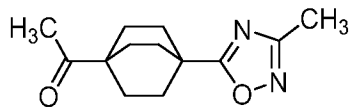


СТАДИЯ А. Промежуточное соединение 46А. Получение 1-(4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этан-1-ола



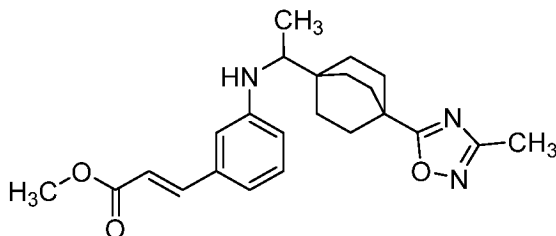
Перемешиваемый раствор промежуточного соединения 19С (0,5 г, 2,270 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (15 мл) охлаждали до -78 °С. К реакционной смеси добавляли метилмагния бромид в диэтиловом эфире (1,135 мл, 3,40 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь оставляли нагреваться до 0 °С. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 24 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 50% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (0,51 г, 2,050 ммоль, выход 90%) в виде масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 4.28 (d, *J* = 5.20 Гц, 1H), 3.24-3.26 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.83-1.87 (m, 6H), 1.40-1.55 (m, 6H), 0.96 (d, *J* = 6.40 Гц, 3H).

СТАДИЯ В. Промежуточное соединение 46В. Получение 1-(4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этан-1-она



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 46А (0,4 г, 1,693 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (1,79 г, 4,23 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (10 мл), промывали 10% водным раствором NaHCO₃ (10 мл), соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 24 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 40% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,3 г, 1,216 ммоль, выход 72%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 2.31 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.89-1.93 (m, 6H), 1.74-1.78 (m, 6H).

СТАДИЯ С. Промежуточное соединение 46С. Получение метил (Е)-3-(3-((1-(4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этил)амино)фенил)акрилата



Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1Н, путем замены промежуточного соединения 1G и промежуточного соединения 46В, где это необходимо (100 мг, 0,152 ммоль, выход 47%) в виде бледно-желтого масла. MS (ESI) 396 (M+H).

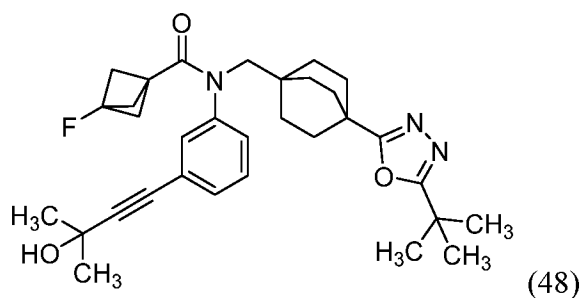
СТАДИЯ D. Примеры 46 и 47. Получение метил (Е)-3-(3-(N-(1-(4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этил)циклогексанкарбоксамидо)-фенил)акрилата

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 46А (70 мг, 0,177 ммоль) в пиридине (2 мл) добавляли DMAP (23 мг, 0,177 ммоль), а затем

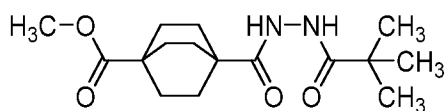
циклогексанкарбонилхлорид (130 мг, 0,885 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли DCM (10 мл), промывали водным 10%-ным раствором NaHCO_3 (10 мл), соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обращенной фазой с последующей хиральной HPLC с использованием следующих условий: (Колонка: DAD-1 Целлюлоза-2 (250 x 4,6) 5,0 мкм; изократический режим, подвижная фаза: MeOH, температура колонки: 30 °С; общая скорость потока: 2 мл/мин). Энантиомер 1 ($R_T = 7,97$ мин). Соединение по примеру 46 (7,5 мг, 0,015 ммоль, выход 8%); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.83-7.27 (m, 5H), 6.76 (dd, $J = 16.3$, 7.2 Гц, 1H), 4.80 (br. s., 1H), 3.75 (d, $J = 2.7$ Гц, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.83 (br. s., 7H), 1.61 (br. s., 3H), 1.53 (br. s., 6H), 1.45 (br. s., 2H), 1.41-1.28 (m, 2H), 1.07 (d, $J = 12.2$ Гц, 2H), 0.97 (br. s., 2H), 0.78 (br. s., 2H). FXR EC_{50} (нМ) 302; MS (ESI) 506 (M+H); и энантиомер 2 ($R_T = 9,7$ мин). Соединение по примеру 47 (9,1 мг, 0,018 ммоль, выход 10%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.83-7.27 (m, 5H), 6.76 (dd, $J = 16.3$, 7.2 Гц, 1H), 4.80 (br. s., 1H), 3.75 (d, $J = 2.7$ Гц, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.83 (br. s., 7H), 1.61 (br. s., 3H), 1.53 (br. s., 6H), 1.45 (br. s., 2H), 1.41-1.28 (m, 2H), 1.07 (d, $J = 12.2$ Гц, 2H), 0.97 (br. s., 2H), 0.78 (br. s., 2H). FXR EC_{50} (нМ) 152. MS (ESI) 506 (M+H).

ПРИМЕР 48

N-((4-(5-(*трет*-Бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

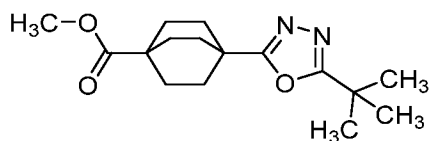


СТАДИЯ А. Промежуточное соединение 48А. Получение метил 4-(2-пивалоилгидразин-1-карбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



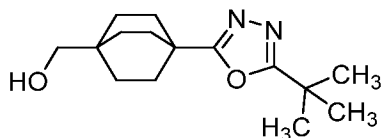
К перемешиваемому раствору 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (1 г, 4,71 ммоль) и пивалогидразида (коммерчески доступный) (0,602 г, 5,18 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли HATU (2,329 г, 6,12 ммоль) и DIPEA (2,469 мл, 14,13 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом (2 x 150 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (30% EtOAc в гексане в качестве элюента, 40 г колонка) с получением указанного в заголовке соединения (900 мг, 2,90 ммоль, выход 62%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9.21 (d, *J* = 0.90 Гц, 1H), 9.15 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 1.85-1.60 (m, 12H), 1.12 (s, 9H). MS (ESI) 311 (M+H).

СТАДИЯ В. Промежуточное соединение 48В. Получение метил-4-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



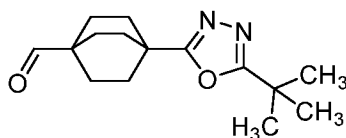
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 48А (700 мг, 2,255 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляли трифенилфосфин (1242 мг, 4,74 ммоль) и CCl₄ (0,239 мл, 2,481 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водой (30 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (колонка с силикагелем 24 г, EtOAc/PE, 0-60% EA, градиентное элюирование) с получением указанного в заголовке соединения (650 мг, 2,223 ммоль, выход 99%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 3.60 (s, 3H), 1.89-1.80 (m, 12H), 1.32 (s, 9H). MS (ESI) 293 (M+H).

СТАДИЯ С. Промежуточное соединение 48С. Получение (4-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



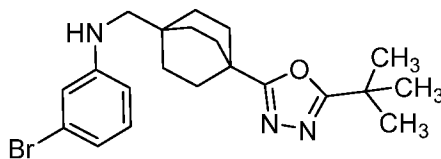
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 19В, путем замены промежуточного соединения 48В там, где это необходимо (720 мг, 2,72 ммоль, выход 100%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 4.40 (t, J = 5.5 Гц, 1H), 3.08 (d, J = 5.5 Гц, 2H), 1.89-1.75 (m, 6H), 1.51-1.37 (m, 6H), 1.38 (s, 9H).

СТАДИЯ D. Промежуточное соединение 48D. Получение 4-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



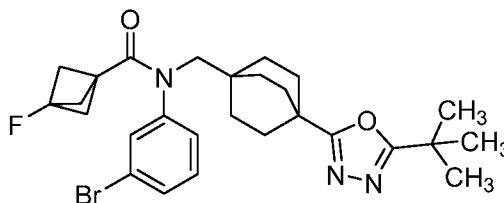
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 19С, путем замены промежуточного соединения 48С, где это необходимо (600 мг, 2,287 ммоль, выход 86%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9.46 (s, 1H), 1.96-1.83 (m, 6H), 1.75-1.63 (m, 6H), 1.33 (s, 9H). MS (ESI) 263 (M+H).

СТАДИЯ E. Промежуточное соединение 48E. Получение 3-бром-N-((4-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1Н, путем замены промежуточного соединения 48D, где это необходимо (200 мг, 0,478 ммоль, выход 33%). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7.00-6.93 (m, 1H), 6.76 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 6.60 (dd, J = 8.1, 2.1 Гц, 2H), 5.76 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 2.80 (d, J = 5.9 Гц, 2H), 1.90-1.80 (m, 6H), 1.60-1.50 (m, 6H), 1.32 (s, 9H). MS (ESI) 418 (M+H).

СТАДИЯ F. Промежуточное соединение 48F. Получение N-(3-бромфенил)-N-((4-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 48E (300 мг, 0,717 ммоль) и 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (112 мг, 0,860 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли пиридин (0,290 мл, 3,59 ммоль) и POCl₃ (0,134 мл, 1,434 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и выливали в ледяную воду. Водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 150 мл), и объединенные органические слои сушили над MgSO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, используя 50% EtOAc в гексане в качестве элюента (колонок 24 г), с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 0,471 ммоль, выход 66%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7.71 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.9 Гц, 2H), 1.87 (br. s., 6H), 1.80-1.72 (m, 6H), 1.45-1.36 (m, 6H), 1.30 (s, 9H). MS (ESI) 530 (M+H).

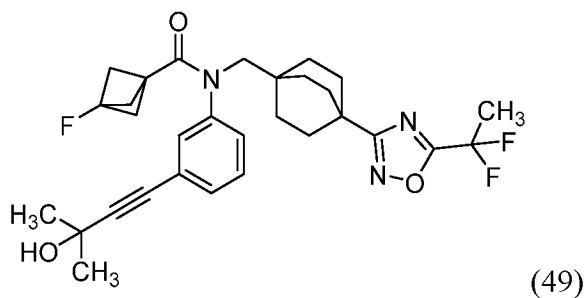
СТАДИЯ G. Пример 48. Получение N-((4-(5-(*трет*-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 48F (20 мг, 0,038 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли 2-метилбут-3-ин-2-ол (3,81 мг, 0,045 ммоль) и Et₃N (0,016 мл, 0,113 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 5 мин и добавляли дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (2,65 мг, 3,77 мкмоль), а затем йодид меди(I) (0,359 мг, 1,885 мкм). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом неочищенный остаток очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 150 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 0-минутное

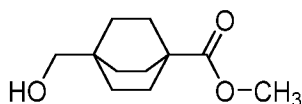
удерживание при 10% В, 10-40% В в течение 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25 °С. Сбор фракций инициировали сигналами. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением указанного в заголовке соединения (3,7 мг, выход 18%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.56-7.27 (m, 4H), 5.51 (s, 1H), 3.72-3.55 (m, 1H), 3.50-3.39 (m, 1H), 1.97-1.63 (m, 12H), 1.54-1.34 (m, 12H), 1.30 (s, 9H). FXR EC_{50} (nM) = 30. MS (ESI) 534 (M+H).

ПРИМЕР 49

N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)-3-фтор-N-(3-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



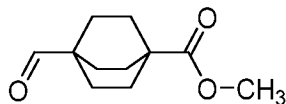
СТАДИЯ А. Промежуточное соединение 49А. Получение метил-4-(гидроксиметил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



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 диметилсульфида борана (2,0 мл, 21 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали. Через 4 ч реакцию гасили MeOH (добавление по каплям в течение 15 минут при охлаждении), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (картридж с силикагелем 80 г; А = РЕ, В = EtOAc; градиент 25 мин; от 0% до 50% В; скорость потока = 60 мл/мин; TLC визуализировали KMnO_4). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 6,6 ммоль, выход 93%) в виде белого твердого вещества.

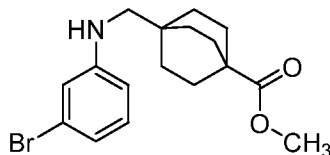
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 3.56 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 3.05 (s, 1H), 1.78-1.64 (m, 6H), 1.37-1.27 (m, 6H).

СТАДИЯ В. Промежуточное соединение 49В. Получение метил 4-формилбицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



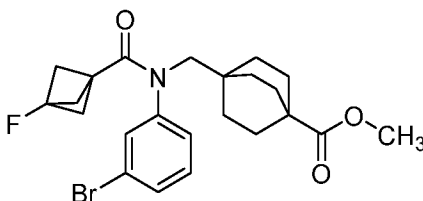
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 19С, путем замены промежуточного соединения 49А, где это необходимо (0,070 г, 0,34 ммоль, выход 67%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ 9.4 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.86-1.82 (m, 7H), 1.69-1.66 (m, 5H)

СТАДИЯ С. Промежуточное соединение 49С. Получение метил 4-(((3-бромфенил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1Н, путем замены промежуточного соединения 49В и 3-броманилина, где это необходимо (900 мг, 2,55 ммоль, выход 44%). MS (ESI) 353 (M+H).

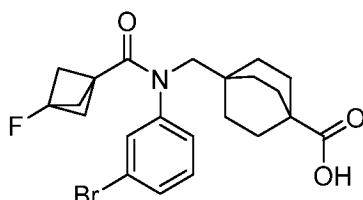
СТАДИЯ D. Промежуточное соединение 49D. Получение метил 4-((N-(3-бромфенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения по примеру 23, путем замены промежуточного

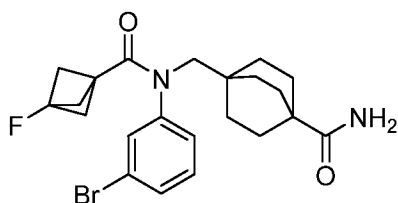
соединения 49С, где это необходимо (850 мг, 1,830 ммоль, выход 71,6%). MS (ESI) 464 (M+H).

СТАДИЯ Е. Промежуточное соединение 49Е. Получение 4-((N-(3-бромфенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 49D (850 мг, 1,830 ммоль) в THF (5 мл), MeOH (5 мл) и H₂O (5 мл) добавляли LiOH (263 мг, 10,98 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. К этому остатку добавляли ледяную воду и водный слой подкисляли водной HCl до тех пор, пока значение pH раствора не достигло около 2. Продукт экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл) и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженное давление с получением указанного в заголовке соединения (750 мг, 1,649 ммоль, выход 90%). MS (ESI) 450 (M+H).

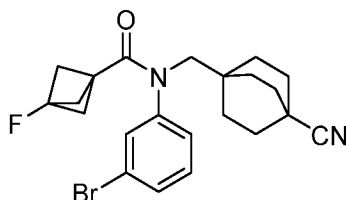
СТАДИЯ F. Промежуточное соединение 49F. Получение 4-((N-(3-бромфенил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамида



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 49Е (1,65 г, 3,66 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли хлорид аммония (235 мг, 4,40 ммоль), TEA (1,5 мл, 10,99 ммоль) и BOP (1,78 г, 4,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным

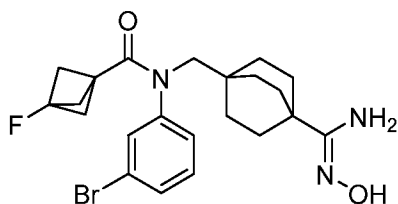
сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, 3,56 ммоль, выход 97%). MS (ESI) 449 (M+H).

СТАДИЯ G Промежуточное соединение 49G. Получение N-(3-бромфенил)-N-((4-цианобикакло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбикакло[1.1.1]пентан-1-карбоксамида



Перемешиваемый раствор промежуточного соединения 49F (1,6 г, 3,56 ммоль) в пиридине (15 мл) охлаждали до 0 °С. К реакционной смеси по каплям добавляли ТФАА (2,51 мл, 17,80 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (картридж с силикагелем 24 г; А = Гексан, В = EtOAc; градиент 30 мин; от 0% В до 40% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения (850 мг, 1,97 ммоль, выход 55%) в виде бледно-коричневого смолистого масла. MS (ESI) 431 (M+H).

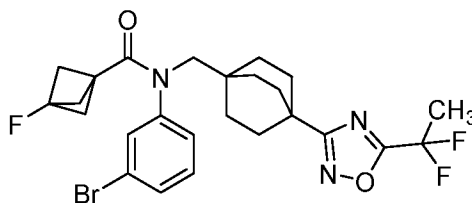
СТАДИЯ Н. Промежуточное соединение 49Н. Получение (Е)-N-(3-бромфенил)-3-фтор-N-((4-(N'-гидроксикарбамимидоил)бикакло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бикакло[1.1.1]пентан-1-карбоксамида



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 49G (0,47 г, 1,090 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли гидросиламин (0,336 мл, 5,45 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением

неочищенного продукта. К этому остатку добавляли ледяную воду, водный слой экстрагировали EtOAc (2×50 мл) и объединенные органические слои сушили над MgSO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 0,844 ммоль, выход 77%). MS (ESI) 464 (M+H).

СТАДИЯ I. Промежуточное соединение 49I. Получение N-(3-бромфенил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамида



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 49H (300 мг, 0,646 ммоль) в DMF (10 мл) при комнатной температуре добавляли 2,2-дифторпропановую кислоту (71,1 мг, 0,646 ммоль), TEA (0,360 мл, 2,58 ммоль), а затем BOP (314 мг, 0,711 ммоль). После перемешивания в течение 3 ч при комнатной температуре реакционную смесь нагревали в течение ночи при 110 °C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на колонке (картридж с силикагелем 4 г, 0-40% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 0,464 ммоль, выход 72%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.74-7.68 (m, 1H), 7.61 (dt, $J = 7.3, 1.7$ Гц, 1H), 7.49-7.36(m, 2H), 3.58 (br. s., 1H), 3.51 (br. s., 1H), 2.23-2.05 (m, 3H), 1.88 (br. s., 6H), 1.82-1.69 (m, 6H), 1.53-1.33 (m, 6H). MS (ESI) 538 (M+H).

СТАДИЯ J. Пример 49. Получение N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамида

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 48, путем замены промежуточного соединения 49I, где это необходимо (13 мг, 0,024 ммоль, выход 51,2%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ

7.50-7.35 (m, 4H), 5.52 (s, 1H), 3.70-3.61 (m, 1H), 3.46 (br s, 1H), 2.14 (t, $J = 19.7$ Гц, 3H), 1.97-1.67 (m, 12H), 1.45-1.33 (m, 6H). FXR EC₅₀ (nM) = 39. MS (ESI) 452 (M+H).

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Приведенные в качестве примера соединения по настоящему изобретению тестировали в анализе репортерного гена люциферазы с применением транзientной конструкции человеческого FXR/Gal4, и результаты анализа представлены в таблице 1 и примерах 1-3 вместе с другими аналитическими данными. Репортерную систему слитой конструкции Gal4-hFXR использовали в качестве первичного анализа для характеристики активности соединения. Конструкция, включающая 5 копий промотор Gal4-чувствительного элемента перед репортерной кДНК люциферазы светлячка, стабильно экспрессировалась в клетках НЕК293. Эту репортерную клеточную линию поддерживали в среде Игла, модифицированной по способу Дульбекко (DMEM; Gibco) с добавлением 1% раствора пенициллина-стрептомицина (P/S), 500 мкг/мл зеоцина и 10% фетальной бычьей сыворотки, обработанной смесью древесный уголь/декстран (cs-FBS) при 37 °C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂. Была сконструирована другая плазмида, в которой промотор цитомегаловируса человека в векторе pcDNA3.1 управляет экспрессией кДНК, кодирующей слитый 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 снимали с планшета с помощью трипсина и помещали в колбу T75 при плотности, достаточной для достижения приблизительно 90% конфлюэнтности на следующее утро. Реагенты для трансфекции получали путем раздельного разбавления 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 затем разбавляли 10 мл раствора, содержащего DMEM, 10% cs-FBS и 1% P/S, непосредственно перед переносом в клетки. Поддерживающую культуральную среду аспирировали из клеток, и конечную смесь для трансфекции добавляли перед инкубацией клеток в течение ночи при 37 °C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂. Этот протокол может быть масштабирован, и транзientно трансфицированные клетки могут быть криоконсервированы в формате, готовом к анализу.

Для тестирования соединений 100 нл соединений (серийные разведения в DMSO) распределяли 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, чтобы 10-25000 клеток в 25 мкл внести в каждую лунку 384-луночного планшета для анализа соединений. Клетки, обработанные соединением, инкубировали в течение ночи при 37 °C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂. На следующее утро в каждую лунку планшета вносили 25 мкл Steady-Glo (Promega), смесь инкубировали в течение 15 мин при встряхивании и люминесценцию измеряли на планшет-ридере Envision (Perkin Elmer). Фоновые подсчеты клеток, обработанных одним DMSO, вычитали из всех грубых показателей, и скорректированные значения конвертировали в процент контрольного ответа, достигнутого с 8 мкМ GW-4064. Эти данные соответствуют 4-параметрическому уравнению log агонист-ответ для расчета значения EC₅₀.

Пример тестирования *in vivo*: PK/PD у мышей с острым заболеванием

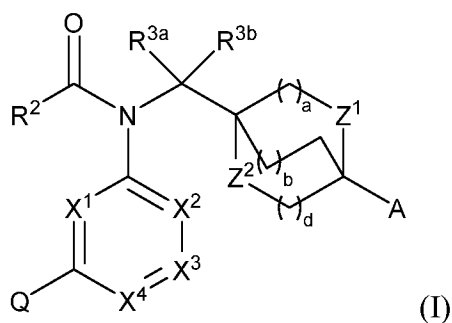
Самцов мышей C57BL6/NTac массой 25-28 г приобретали у Taconic Labs (Hudson, NY) и содержали на 18% белковой диете для грызунов Teklad Global (Harlan Laboratories). После 1 недели акклиматизации мышей разделяли на группы в зависимости от массы тела. Мышам вводят однократную пероральную дозу носителя или экспериментального соединения. Системное воздействие соединения оценивали в плазме, полученной из крови, взятой через поднижнечелюстную вену, через 1 час после введения дозы и по окончании исследования (6 ч). По окончании исследования животных умерщвляли и быстро вскрывали. Медиальную долю печени разделяли: одну половину гомогенизировали и анализировали на предмет воздействия соединения, а другую половину сохраняли в RNeasy (Thermo-Fisher Scientific). Подвздошную кишку также рассекали и сохраняли в RNeasy. Образцы тканей в RNeasy гомогенизировали с помощью шариков MP Biomedicals. РНК экстрагировали с использованием набора MagMax-96 Total RNA Isolation kit (Thermo-Fisher Scientific) в соответствии с протоколом производителя. Концентрацию РНК определяли с помощью спектрофотометра Nano-Drop 8000 (Thermo Fisher). Обратную транскрипцию выполняли с помощью набора для синтеза кДНК SuperScript® VILO от Invitrogen в соответствии с протоколом производителя. ПЦР в реальном времени проводили с использованием мастер-смеси Taqman PCR от Applied Biosystems в соответствии с протоколом производителя. Все праймеры приобретали у Thermo-Fisher Scientific. Анализируемые гены мыши включают Nr0b2 (который кодирует малый

гетеродимерный партнер, SHP), Abcb11 (который кодирует насос экскреции желчных солей, BSEP), Cyp7a1 и Cyp8b1 в печени и Fgf15, Fabp6 (который кодирует белок, связывающий желчные кислоты в подвздошной кишке, I-BABP), Slc51a (который кодирует альфа-субъединицу переносчика органических растворенных веществ, OSTA) и Slc51b (который кодирует бета-субъединицу переносчика органических растворенных веществ, OSTB) в подвздошной кишке. Статистически значимые изменения в экспрессии гена FGF15 выражены в виде кратного увеличения, а экспрессия CYP_{7A1} в виде процентного снижения относительно контроля-носителя.

Другие особенности изобретения должны стать очевидными в ходе приведенного выше описания иллюстративных вариантов осуществления, которые представлены для иллюстрации изобретения и не предназначены для его ограничения. Настоящее изобретение может быть воплощено в других конкретных формах без отклонения от его сущности или существенных атрибутов. Это изобретение охватывает все комбинации предпочтительных аспектов изобретения, отмеченных в настоящем документе. Понятно, что любой и все варианты осуществления настоящего изобретения могут быть взяты вместе с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления. Также понятно, что каждый отдельный элемент вариантов осуществления представляет собой свой собственный независимый вариант осуществления. Кроме того, любой элемент варианта осуществления предназначен для объединения с любыми или всеми другими элементами из любого варианта осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

Формула изобретения

1. Соединение формулы (I):



или его стереоизомер, таутомер, или соль, или сольват, где:

X^1 представляет собой CR^{5a} или N;

X^2 представляет собой CR^{5b} или N;

X^3 представляет собой CR^{5c} или N;

X^4 представляет собой CR^{5d} или N; при условии, что 0, 1 или 2 из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой N;

Z^1 и Z^2 независимо представляют собой CH_2 или O; при условии, что по меньшей мере один из Z^1 и Z^2 представляет собой CH_2 ;

a равно 0 или 1;

b равно 0, 1 или 2;

d равно 0, 1 или 2; при условии, что каждый из Z^1 и Z^2 представляет собой CH_2 , когда каждый из a, b и d равен 0;

Q представляет собой C_{2-6} -алкенил или C_{2-6} -алкинил, при этом каждый замещен 0-2 R^1 ;

каждый R^1 независимо представляет собой $-C(O)OR^x$, $-C(O)NR^xR^x$, C_{1-4} -гидроксиалкил или циклическую группу, выбранную из 3-8-членного карбоциклила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила, где указанная циклическая группа замещена 0-3 R^{1a} ;

каждый R^{1a} независимо представляет собой галогено, оксо, циано, гидроксил, $-NH_2$, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкокси, $-NH(C_{1-6}$ -алкил), $-N(C_{1-6}$ -алкил)₂ или $-NR^xC(O)(C_{1-6}$ -алкил), где каждый из указанного алкила и алкокси замещен 0-6 R^{1b} ;

каждый R^{1b} независимо представляет собой галогено, гидроксил, $-NR^wR^w$, оксо, циано, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -галогеналкокси, $-C(O)OR^x$, $-C(O)NR^wR^w$ или $-NR^xC(O)R^y$;

или когда X^1 представляет собой CR^{5a} , Q и R^{5a} могут быть объединены вместе с образованием мостика $-CR^{1a}=CR^1CH_2CH_2-$;

R^2 представляет собой:

- (i) C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{1-6} -алкокси или $-NR^VR^V$, где каждый из указанного алкила, алкенила, алкинила и алкокси замещен 0-6 R^{2a} ;
- (ii) C_{3-8} -карбоциклил, C_{6-8} -спиробициклил, 4-7-членный гетероциклил, фенил или 5-6-членный гетероарил, где каждый из указанного карбоциклила, спиробициклила, гетероциклила, фенила и гетероарила замещен 0-3 R^{2b} ; или
- (iii) $-CH_2(C_{3-6}$ -циклоалкил), $-CH_2(4-6$ -членный гетероциклил), $-NR^X(CH_2)_{0-2}(C_{3-6}$ -циклоалкил), $-NR^X(CH_2)_{0-2}(C_{5-8}$ -бициклоалкил), $-NR^X(CH_2)_{0-2}(C_{5-8}$ -спиробициклил), $-NR^X(CH_2)_{0-2}(4-6$ -членный гетероциклил), $-NR^X(CH_2)_{0-2}(5-6$ -членный гетероарил), $-NR^X(CH_2)_{0-2}$ (фенил), $-O(CH_2)_{0-2}(C_{3-6}$ -циклоалкил), $-O(CH_2)_{0-2}(C_{5-8}$ -бициклоалкил), $-O(CH_2)_{0-2}(C_{5-8}$ -спиробициклил), $-O(CH_2)_{0-2}(4-6$ -членный гетероциклил), $-O(CH_2)_{0-2}(5-6$ -членный гетероарил) или $-O(CH_2)_{0-2}$ (фенил), где каждый из указанного циклоалкила, гетероциклила, бициклоалкила, спиробициклила, арила и гетероарила замещен 0-3 R^{2b} ;

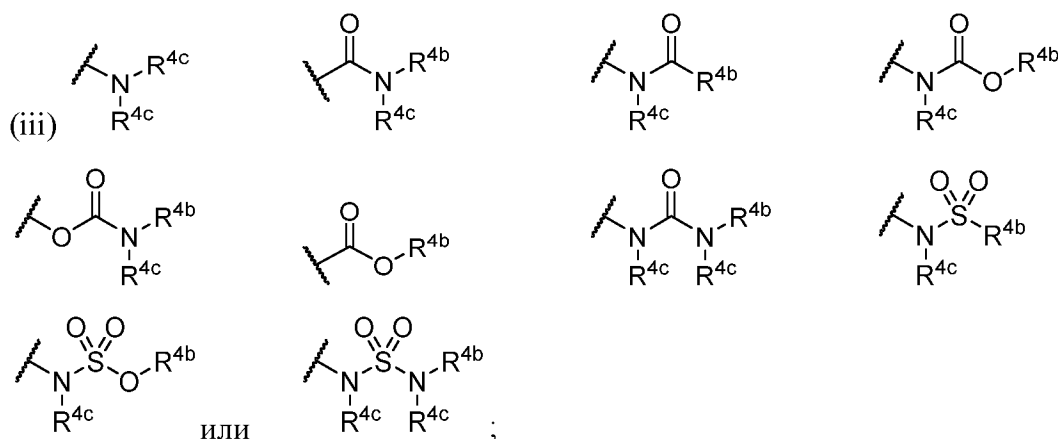
каждый R^{2a} независимо представляет собой галогено, циано, гидроксил, оксо, C_{1-3} -галогеналкил, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -галогеналкокси, $-NR^XR^X$, $-C(O)(C_{1-6}$ -алкил), $-C(O)(C_{3-6}$ -циклоалкил), $-NR^XC(O)R^Y$, $-C(O)(C_{1-6}$ -алкил), $-C(O)OR^X$, $-C(O)NR^WR^W$, $-S(O)_2R^Y$, $-S(O)_2(C_{1-3}$ -фторалкил), $-NR^XS(O)_2(C_{1-3}$ -алкил), $-NR^XS(O)_2(C_{3-6}$ -циклоалкил), $-S(O)_2NR^ZR^Z$ или $-P(O)R^YR^Y$;

каждый R^{2b} независимо представляет собой галогено, циано, гидроксил, оксо, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкокси, $-NR^XR^X$, $-NR^XC(O)O(C_{1-4}$ -алкил), $-C(O)(C_{1-3}$ -алкил) или $-S(O)_2(C_{1-3}$ -алкил), где каждый из указанного алкила и алкокси замещен 0-6 R^{2a} ;

R^{3a} и R^{3b} независимо представляют собой водород, C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -галогеноалкил или C_{3-6} -циклоалкил, или R^{3a} и R^{3b} , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} -циклоалкил;

A представляет собой:

- (i) циано;
- (ii) фенил или 5- или 10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где каждый из указанного фенила и гетероарила замещен 0-3 R^{4a} ; или



каждый R^{4a} независимо представляет собой галогено, циано, гидроксил, $-\text{NH}_2$, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{1-6} -алкокси, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{-алкил})$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-алкил})_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{C}_{3-6}\text{-циклоалкил})$ или $-(\text{CH}_2)_{0-3}(4\text{-}6\text{-членный гетероциклил})$, где каждый из указанного алкила, алкокси, алкенила и алкинила замещен 0-6 R^{4d} , и каждый из указанного циклоалкила и гетероциклила замещен 0-3 R^{4e} ;

R^{4b} представляет собой C_{1-6} -алкил, $-(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{C}_{3-6}\text{-циклоалкил})$ или $-(\text{CH}_2)_{0-3}(4\text{-}6\text{-членный гетероциклил})$, где каждый из указанного алкила замещен 0-6 R^{4d} , и каждый из указанного циклоалкила, гетероциклила замещен 0-3 R^{4e} ;

каждый R^{4c} независимо представляет собой водород, C_{1-6} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, 4-6-членный гетероциклил, фенил или 5-6-членный гетероарил;

каждый R^{4d} независимо представляет собой галогено, гидроксил, $-\text{NR}^x\text{R}^x$, оксо, циано, C_{1-3} -алкокси или C_{1-3} -галогеналкокси;

каждый R^{4e} независимо представляет собой галогено, оксо, циано, гидроксил, $-\text{NH}_2$, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкокси, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{-алкил})$ или $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-алкил})_2$, где каждый из указанного алкила и алкокси замещен 0-6 R^{4d} ;

каждый из R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} и R^{5d} независимо представляет собой водород, галогено, гидроксил, циано, C_{1-6} -алкил, замещенный 0-6 R^{5e} , C_{1-6} -алкокси, замещенный 0-6 R^{5e} , $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^w\text{R}^w$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^y$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^z\text{R}^z$, или фенил, замещенный 0-3 R^{5f} ;

каждый R^{5e} независимо представляет собой галогено, гидроксил, $-\text{NR}^x\text{R}^x$, оксо, циано, C_{1-3} -алкокси или C_{1-3} -галогеналкокси;

каждый R^{5f} независимо представляет собой галогено, оксо, циано, гидроксил, $-NH_2$, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкокси, $-NH(C_{1-6}\text{-алкил})$ или $-N(C_{1-6}\text{-алкил})_2$, где каждый из указанного алкила и алкокси замещен 0-6 R^{5e} ;

каждый R^v независимо представляет собой водород, C_{1-6} -алкил или, альтернативно, два R^v , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный бициклический или спироциклический кольцевой фрагмент, содержащий 0-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где каждое кольцо замещено 0-6 R^{2a} ;

каждый R^w независимо представляет собой водород, C_{1-6} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил; или, альтернативно, два R^w , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный кольцевой фрагмент, содержащий 0-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

каждый R^x независимо представляет собой водород, C_{1-6} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил;

R^y представляет собой C_{1-6} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил; и

каждый R^z независимо представляет собой водород, C_{1-6} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил; или, альтернативно, два R^z , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный кольцевой фрагмент, содержащий 0-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

2. Соединение по п. 1 или его стереоизомер, таутомер, или соль, или сольват, где:

Q представляет собой $-CR^{1c}=CR^{1c}R^1$ или $-C\equiv CR^1$;

R^1 представляет собой $-C(O)OR^x$, $-C(O)NR^xR^x$, C_{1-4} -гидроксиалкил или циклическую группу, выбранную из 5-6-членного гетероарила, где указанная циклическая группа замещена 0-3 R^{1a} ;

каждый R^{1a} независимо представляет собой F, Cl, оксо, циано, гидроксил, $-NH_2$, C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -алкокси, $-NH(C_{1-4}\text{-алкил})$, $-N(C_{1-4}\text{-алкил})_2$ или $-NR^xC(O)(C_{1-4}\text{-алкил})$, где каждый из указанного алкила и алкокси замещен 0-4 R^{1b} ;

каждый R^{1b} независимо представляет собой F, Cl, гидроксил, $-NR^wR^w$, циано, C_{1-3} -алкокси или C_{1-3} -фторалкокси;

каждый R^{1c} независимо представляет собой H или $-CH_3$;

или когда X^1 представляет собой CR^{5a} , X^2 представляет собой CR^{5b} , X^3 представляет собой CR^{5c} , X^4 представляет собой CR^{5d} , то Q и R^{5a} могут быть соединены вместе с образованием мостика $-CR^{1a}=CR^1CH_2CH_2-$;

R^2 представляет собой:

(i) C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{1-6} -алкокси или $-NR^vR^v$, где каждый из указанного алкила, алкенила, алкинила и алкокси замещен 0-6 R^{2a} ;

(ii) C_{3-8} -карбоцикл, C_{6-8} -спиробицикл, 6-7-членный гетероцикл, фенил или 5-6-членный гетероарил, где каждый из указанного карбоцикла, спиробицикла, гетероцикла, фенила и гетероарила замещен 0-3 R^{2b} ; или

(iii) $-CH_2(C_{3-6}$ -циклоалкил), $-CH_2(4-6$ -членный гетероцикл), $-NR^x(CH_2)_{0-2}(C_{3-6}$ -циклоалкил), $-NR^x(CH_2)_{0-2}(C_{5-8}$ -бициклоалкил), $-NR^x(CH_2)_{0-2}(C_{5-8}$ -спиробицикл), $-NR^x(CH_2)_{0-2}(4-6$ -членный гетероцикл), $-NR^x(CH_2)_{0-2}(5-6$ -членный гетероарил), $-NR^x(CH_2)_{0-2}$ (фенил), $-O(CH_2)_{0-2}(C_{3-6}$ -циклоалкил), $-O(CH_2)_{0-2}(C_{5-8}$ -бициклоалкил), $-O(CH_2)_{0-2}(C_{5-8}$ -спиробицикл), $-O(CH_2)_{0-2}(4-6$ -членный гетероцикл), $-O(CH_2)_{0-2}(5-6$ -членный гетероарил) или $-O(CH_2)_{0-2}$ (фенил), где каждый из указанного циклоалкила, гетероцикла, бициклоалкила, спиробицикла, арила и гетероарила замещен 0-3 R^{2b} ;

каждый R^{2a} независимо представляет собой галогено, циано, гидроксил, оксо, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -галогеналкокси, $-NR^xR^x$, C_{1-3} -галогеналкил, $-C(O)(C_{1-6}$ -алкил), $-C(O)(C_{3-6}$ -циклоалкил), $-NR^xC(O)R^y$, $-C(O)(C_{1-6}$ -алкил), $-C(O)OR^x$, $-C(O)NR^wR^w$, $-S(O)_2R^y$, $-S(O)_2(C_{1-3}$ -фторалкил), $-NR^xS(O)_2(C_{1-3}$ -алкил), $-NR^xS(O)_2(C_{3-6}$ -циклоалкил), $-S(O)_2NR^zR^z$ или $-P(O)R^yR^y$;

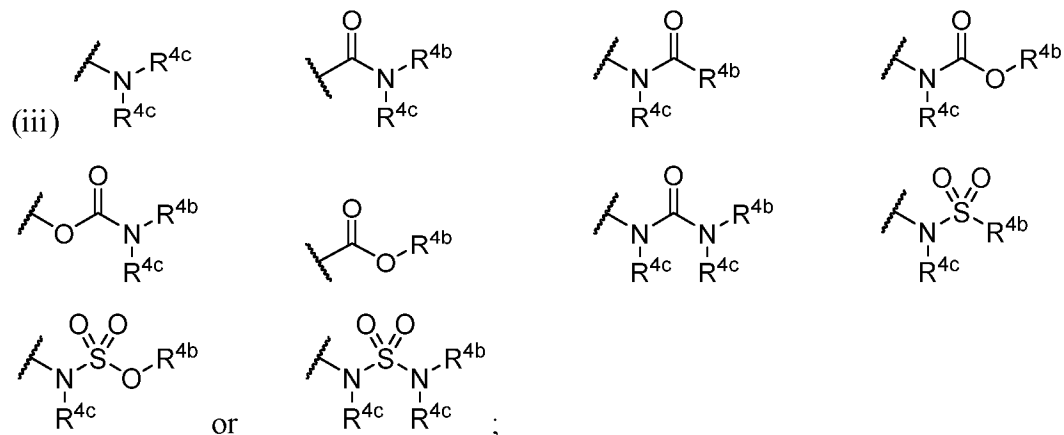
каждый R^{2b} независимо представляет собой галогено, циано, гидроксил, оксо, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкокси, $-NR^xR^x$, $-NR^xC(O)O(C_{1-4}$ -алкил), $-C(O)(C_{1-3}$ -алкил) или $-S(O)_2(C_{1-3}$ -алкил), где каждый из указанного алкила и алкокси замещен 0-6 R^{2a} ;

R^{3a} и R^{3b} независимо представляют собой водород, C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -галогеноалкил или C_{3-6} -циклоалкил, или R^{3a} и R^{3b} , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} -циклоалкил;

A представляет собой:

(i) циано;

(ii) фенил или 5- или 10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где каждый из указанного фенила и гетероарила замещен 0-3 R^{4a} ; или



каждый R^{4a} независимо представляет собой галогено, циано, гидроксил, $-NH_2$, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{1-6} -алкокси, $-(CH_2)_{0-3}NH(C_{1-6}-алкил)$, $-(CH_2)_{0-2}N(C_{1-6}-алкил)_2$, $-(CH_2)_{0-3}(C_{3-6}-циклоалкил)$ или $-(CH_2)_{0-3}(4-6-членный гетероцикл)$, где каждый из указанного алкила, алкокси, алкенила и алкинила замещен 0-6 R^{4d} , и каждый из указанного циклоалкила и гетероцикла замещен 0-3 R^{4e} ;

R^{4b} представляет собой C_{1-6} -алкил, $-(CH_2)_{0-3}(C_{3-6}-циклоалкил)$ или $-(CH_2)_{0-3}(4-6-членный гетероцикл)$, где каждый из указанного алкила замещен 0-6 R^{4d} и каждый из указанного циклоалкила, гетероцикла замещен 0-3 R^{4e} ;

каждый R^{4c} независимо представляет собой водород, C_{1-6} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, 4-6-членный гетероцикл, фенил или 5-6-членный гетероарил;

каждый R^{4d} независимо представляет собой галогено, гидроксил, $-NR^xR^x$, оксо, циано, C_{1-3} -алкокси или C_{1-3} -галогеналкокси;

каждый R^{4e} независимо представляет собой галогено, оксо, циано, гидроксил, $-NH_2$, C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкокси, $-NH(C_{1-6}-алкил)$ или $-N(C_{1-6}-алкил)_2$, где каждый из указанного алкила и алкокси замещен 0-6 R^{4d} ;

каждый из R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} и R^{5d} независимо представляет собой водород, галогено, гидроксил, циано, C_{1-6} -алкил, замещенный 0-6 R^{5e} , C_{1-6} -алкокси, замещенный 0-6 R^{5e} , $-C(O)OR^x$, $-C(O)NR^wR^w$, $-S(O)_2R^y$, $-S(O)_2NR^zR^z$, или фенил, замещенный 0-3 R^{5f} ;

каждый R^{5e} независимо представляет собой галогено, гидроксил, $-NR^xR^x$, оксо, циано, C_{1-3} -алкокси или C_{1-3} -галогеналкокси;

каждый R^{5f} независимо представляет собой галогено, оксо, циано, гидроксил, $-NR^xR^x$, C_{1-6} -алкил, замещенный 0-6 R^{5e} , C_{1-6} -алкокси, замещенный 0-6 R^{5e} , или (C_{1-6} -алкил)амино, замещенный 0-6 R^{5e} ;

каждый R^v независимо представляет собой водород, C_{1-6} -алкил или, альтернативно, два R^v , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный бициклический или спироциклический кольцевой фрагмент, содержащий 0-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где каждое кольцо замещено 0-6 R^{2a} ;

каждый R^w независимо представляет собой водород, C_{1-6} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил; или, альтернативно, два R^w , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный кольцевой фрагмент, содержащий 0-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

каждый R^x независимо представляет собой водород, C_{1-6} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил;

R^y представляет собой C_{1-6} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил; и

каждый R^z независимо представляет собой водород, C_{1-6} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил; или, альтернативно, два R^z , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный кольцевой фрагмент, содержащий 0-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

3. Соединение по п. 1 или его стереоизомер, таутомер, или соль, или сольват, где:

X^1 представляет собой CH;

X^2 представляет собой CH;

X^3 представляет собой CH;

X^4 представляет собой CH;

a равно 1;

b равно 1;

d равно 1;

Q представляет собой $-CH=CHC(O)OH$, $-CH=CHC(O)OCH_3$, $-C(CH_3)=CHC(O)OCH_3$, $-CH=CHC(O)N(CH_3)_2$, $-CH=CH$ (метилоксадиазолил) или $-C\equiv CC(CH_3)_2OH$;

R^2 представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ или циклическую группу, выбранную из циклобутила, циклогексила, циклогептила, бицикло[1.1.1]пентила, пиперидинила и тетрагидропиридила, при этом каждая циклическая группа замещена 0-1 заместителями, независимо выбранными из F и $-\text{CH}_3$;

R^{3a} представляет собой водород или $-\text{CH}_3$;

R^{3b} представляет собой водород;

A представляет собой оксадиазолил, фенил, индазолил или бензотиазолил, каждый из которых замещен 0-1 R^{4a} ; и

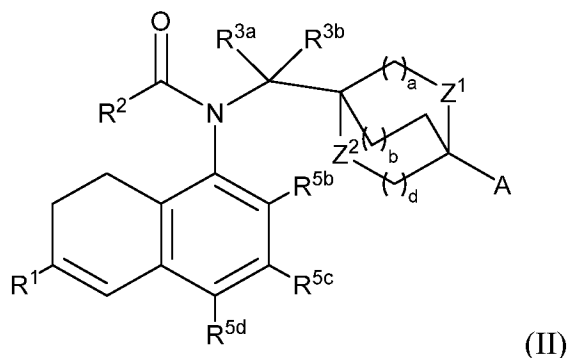
каждый R^{4a} независимо представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ или циклическую группу, выбранную из циклопропила, азетидинила, пирролидинила, тетрагидропиридила и морфолинила.

4. Соединение по п. 1 или его стереоизомер, таутомер, или его соль, или сольват, где Z^1 представляет собой CH_2 ; и Z_2 представляет собой CH_2 .

5. Соединение по п. 1 или его стереоизомер, таутомер, или его соль, или сольват, где один из Z^1 и Z^2 представляет собой CH_2 , а другой из Z^1 и Z^2 представляет собой O.

6. Соединение по п. 1 или его стереоизомер, таутомер, или его соль, или сольват, где A представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где каждый из указанного фенила и гетероарила замещен 0-3 R^{4a} .

7. Соединение по п. 1 или его соль, где соединение имеет структуру формулы (II):



где

R^1 представляет собой $-C(O)OR^x$, $-C(O)NR^xR^x$ или C_{1-4} -гидроксиалкил; и каждый R^x независимо представляет собой водород или $-CH_3$.

8. Соединение по п. 1, или его стереоизомер, таутомер, или соль, или сольват, где А представляет собой оксадиазолил или фенил, каждый из которых замещен 0-1 R^{4a} .

9. Соединение по п. 1 или его стереоизомер, таутомер, или соль, или сольват, где указанное соединение представляет собой:

метил (Е)-3-(3-(N-((4-(4-(диметиламино)фенил)бицикло[2.2.2]-октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат (1);

(Е)-3-(3-(N-((4-(4-диметиламино)фенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)- фенил)акриловая кислота (2);

(Е)-метил-3-(3-(N-((4-(4-морфолинофенил)бицикло-[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат (3);

(Е)-метил 3-(3- (N-((4-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексан-карбоксамидо)фенил)акрилат (4);

(Е)-метил 3-(3-(N-((4-(4-(азетидин-1-ил)фенил)- бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат (5);

метил (Е)-3-(3-(N-((4-(4-(диметиламино)фенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)фенил)акрилат (6);

метил (Е)-3-(3-(N-((4-фенилбицикло-[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат (7);

(Е)-метил 3-(3- (N-((1-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)фенил)акрилат (8);

(Е)-метил 3-(3-(1-метил-N-((1-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоксамидо)-фенил)акрилат (9);

метил (Е)-3-(3-(N-((1-(4-метоксифенил)-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-ил)метил)-циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат (10);

метил (Е)-3-(3-(N-((4-(4-морфолинофенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-циклогексанкарбоксамидо)фенил)-бут-2-еноат (14);

метил (Е)-3-(3-(N-((4-(4-метоксифенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)- метил)-циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат (15);

метил (E)-3-(3-(N-((4-(4-метоксифенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-циклогексанкарбоксамидо)фенил)бут-2-еноат (16);

метил (E)-3-(3-(N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]-октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)бут-2-еноат (19);

метил (E)-3-(3-(N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексан-карбоксамидо)фенил)акрилат (20);

метил (E)-3-(3-(N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклопропанкарбоксамидо)фенил)акрилат (21);

метил (E)-3-(3-(N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-изобутирамидо)фенил)акрилат (22);

метил (E)-3-(3-(N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо)фенил)акрилат (23);

метил (E)-3-(3-(N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогептанкарбоксамидо)фенил)акрилат (24);

метил (E)-3-(3-(3-фтор-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)фенил)-акрилат (25);

метил (E)-3-(3-(3,3-дифтор-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклобутан-1-карбоксамидо)фенил)акрилат (26);

(E)-N-(3-(3-(диметиламино)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-фенил)-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-циклогексанкарбоксамид (27);

метил (E)-3-(3-(N-((4-(4-циклопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклопропанкарбоксамидо)фенил)акрилат (28);

метил (E)-3-(3-(N-((4-(4-циклопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексан-карбоксамидо)фенил)акрилат (29);

метил (E)-3-(3-(N-((4-(бензо[d]тиазол-2-ил)бицикло-[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклопропанкарбоксамидо)фенил)акрилат (33);

метил (E)-3-(3-(N-((4-(бензо[d]тиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексан-карбоксамидо)фенил)акрилат (34);

(E)-N-((4-(4-метоксифенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)винил)фенил)циклогексан-карбоксамид (35);

метил (E)-3-(3-(N-((4-(4-циклопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклопропанкарбоксамидо)фенил)бут-2-еноат (36);

метил (E)-3-(3-(N-((4-(4-циклопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)бут-2-еноат (37);

метил (E)-3-(3-(N-((4-(4-изопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат (38);

метил (E)-3-(3-(N-((4-(4-изопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклопропанкарбоксамидо)фенил)акрилат (39);

метил (E)-3-(3-(N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат (41);

метил (E)-3-(3-(N-((4-(3-морфолино-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат (42);

метил (E)-3-(3-(N-((4-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат (43);

метил (E)-3-(3-(N-((4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат (44);

метил (E)-3-(3-(N-(1-(4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)акрилат (46-47);

N-((4-(5-(*трет*-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (48); или

N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-фтор-N-(3-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)фенил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (49).

10. Соединение по п. 1 или его стереоизомер, таутомер, или соль, или сольват, где указанное соединение представляет собой:

метил 5-(N-((4-(4-морфолинофенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-циклогексанкарбоксамидо)-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилат (11);

метил 5-(N-((4-(4-(диметиламино)фенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилат (12);

метил 5-(N-((4-(4-(диэтиламино)фенил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилат (13);

5-(N-((4-(4-метоксифенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-циклогексанкарбоксамидо)-3,4-дигидронафталин-2-карбоновая кислота (17);

метил 5-(N-((4-(4-метоксифенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-циклогексанкарбоксамидо)-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилат (18);

метил 5-(N-((4-(4-циклопропилфенил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-циклогексанкарбоксамидо)-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилат (30);

метил 5-(N-((4-(4-циклопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)- метил)циклопропанкарбоксамидо)-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилат (31);

метил 5-(N-((4-(4-циклопропилфенил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-изобутирамидо)-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилат (32);

метил 5-(N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-метил)циклогексанкарбоксамидо)-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилат (40); или

метил 5-(N-((1-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксабицикло[2.2.2]-октан-4-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилат (45).

11. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение по любому из пп. 1-10, или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль, или сольват.

12. Соединение по любому из пп. 1-10 или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль, или сольват для применения в терапии.

13. Соединение по любому из пп. 1-10 или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль, или сольват для применения в лечении патологического фиброза, рака, воспалительных нарушений, метаболических или холестатических нарушений.

14. Соединение для применения по п. 13, где патологический фиброз представляет собой фиброз печени, фиброз почек, фиброз желчных путей или фиброз поджелудочной железы.

15. Соединение по любому из пп. 1-10 или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль, или сольват для применения в лечении неалкогольного стеатогепатита (NASH), неалкогольной жировой болезни печени

(NAFLD), хронической болезни почек, диабетической болезни почек, первичного склерозирующего холангита (PSC) и первичного билиарного цирроза (PBC).

16. Соединение по любому из пп. 1-10 или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль, или сольват для применения в лечении идиопатического фиброза легких (IPF).