

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202192263** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.01.27

(22) Дата подачи заявки
2020.02.14

(51) Int. Cl. *C07D 217/06* (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

**(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ БИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ РЕГУЛЯТОРОВ
ФАРНЕЗОИДНОГО X-РЕЦЕПТОРА**

(31) 62/806,402

(32) 2019.02.15

(33) US

(86) PCT/US2020/018210

(87) WO 2020/168148 2020.08.20

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

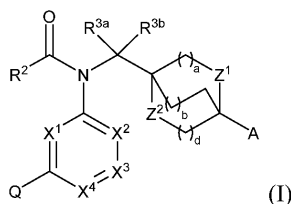
(72) Изобретатель:

**Уокер Дин А. (US), Нара Сушил
Джетхананд, Черуку Сринивас,
Саркунам Кандхасами, Джайпури
Фироз Али, Нарайян Ришикеш,
Бандредди Субба Редди, Джоги
Сринивас (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 стереоизомер, таутомер, или соль, или сольват, где Q представляет собой C₂₋₆алкенил или C₂₋₆алкинил, каждый замещенный R¹ в количестве от 0 до 2; и значения других переменных определены в настоящем документе. Указанные соединения модулируют активность фарнезоидного X-рецептора (FXR), например, в качестве агонистов. Также раскрыты фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения, и способы лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с нарушенной регуляцией FXR, такого как патологический фиброз, отторжение трансплантата, злокачественная опухоль, остеопороз и воспалительные нарушения, посредством применения соединения и фармацевтических композиций.

A1

202192263

202192263

A1

ЗАМЕЩЕННЫЕ БИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ **РЕГУЛЯТОРОВ ФАРНЕЗОИДНОГО X-РЕЦЕПТОРА**

Под данной заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на патент США рег. № 62/806,042, поданной 15 февраля 2019 года, которая включена в настоящий документ во всей своей полноте.

ОПИСАНИЕ

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

FXR или NR1H4 (подсемейство ядерных рецепторов 1, группа H, представитель 4) представляет собой ядерный рецептор, который может активировать экспрессию специфических генов-мишеней лиганд-зависимым образом. FXR экспрессируется в печени, на всей протяженности желудочно-кишечного тракта, в толстой кишке, яичниках, надпочечниках, почках, а также в желчном пузыре и системе желчных протоков у людей. FXR формирует гетеродимер с ретиноидным X-рецептором (RXR) и связывается с специфическими элементами ответа в генах-мишенях для регуляции транскрипции генов (B. M. Forman et al., Cell 1995; 81: 687; W. Seol et al., Mol. Endocrinol. 1995; 9: 72). Гетеродимер FXR/RXR обычно связывается с инвертированным повтором консенсусной гексануклеотидной последовательности (AGGTCA), разделенной единичным нуклеотидом, т. е. последовательностью IR-1. Значимыми физиологическими лигандами FXR являются желчные кислоты, включая хенодезоксихолевую кислоту и ее конъюгат с таурином (D. J. Parks et al., Science 1999; 284: 1365; M. Makishima et al., Science 1999; 284: 1362). Активация FXR регулирует экспрессию множества генов, которые кодируют ферменты и белки-транспортёры, участвующие в синтезе, притоке и оттоке желчных кислот из печени и кишечника, что приводит к суммарному снижению общего количества эндогенных желчных кислот в петле отрицательной обратной связи. FXR участвует в паракринной и эндокринной передаче сигналов посредством активации экспрессии цитокина фактора роста фибробластов 15 (грызуны) или 19 (приматы), что также может вносить вклад в регуляцию концентраций желчных кислот (Holt et al., Genes Dev. 2003; 17: 1581; Inagaki et

al., *Cell Metab* 2005; 2: 217). Поэтому, FXR считается основным регулятором гомеостаза желчных кислот.

Одно из применений агонистов FXR заключается в лечении заболеваний, при которых нарушена регуляция желчных кислот, включая холестатические заболевания (например, первичный билиарный цирроз и первичный склерозирующий холангит), которые могут привести к фиброзу, циррозу печени, 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 пролиферацию бактерий в кишечнике и повреждение слизистой оболочки, что может привести к бактериальной транслокации через слизистый барьер и системной инфекции (Berg, *Trends Microbiol.* 1995; 3: 149-154). Мыши, у которых отсутствует FXR, характеризуются повышенным содержанием бактерий в подвздошной кишке и нарушенным эпителиальным барьером, в то время как активация FXR в кишечнике играет важную роль в предотвращении избыточного бактериального роста и поддержании целостности эпителия кишечника (Inagaki et al., *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103: 3920-3925). Со временем у мышей без FXR спонтанно развивается гепатоцеллюлярная карцинома, и это может быть нейтрализовано путем селективной повторной активации FXR в кишечнике (Degirolamo et al., *Hepatology* 61: 161-170). Фармакологическая активация FXR при помощи низкомолекулярного агониста или трансгенной экспрессии FXR в кишечнике может нормализовать концентрации желчных кислот, уменьшить пролиферацию клеток в печеночных желчных протоках и уменьшить инфильтрацию воспалительными клетками, некротизированную область 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 указанных положительных эффектов, наблюдаемых в доклинических моделях холестаза, были перенесены на пациентов-людей, и агонист FXR обетихолевая кислота (OCA или OCALIVA™) была одобрена для лечения первичного билиарного цирроза (<https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm503964.htm>).

В дополнение к регуляции гомеостаза желчных кислот, агонисты FXR регулируют экспрессию в печени сотен генов, кодирующих белки, участвующие в метаболизме и транспорте холестерина и липидов, гомеостазе глюкозы, воспалении, хемотаксисе и апоптозе среди прочих путей (Zhan et al., *PLoS One* 2014; 9: e105930; Ijssennagger et al., *J Hepatol* 2016; 64: 1158-1166). В соответствии с указанными широкими воздействиями на экспрессию генов, агонисты FXR также были исследованы на доклинических моделях фиброза, злокачественной опухоли, 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 исследуются в клинических испытаниях на людях для лечения NAFLD, более распространенной формы жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита (NASH), и связанных с ними осложнений. В настоящее время NAFLD является одной из наиболее распространенных причин хронических заболеваний печени в мире (Vernon et al., Aliment Pharmacol Ther 2011; 34: 274-285). Факторы риска развития NAFLD включают в себя ожирение, сахарный диабет 2 типа (T2DM), резистентность к инсулину, гипертонию и дислипидемию. В 6-недельном клиническом исследовании у пациентов с T2DM и NAFLD, агонист FXA OCA статистически значительно улучшала чувствительность к инсулину и уменьшала массу тела, демонстрируя положительные эффекты в отношении некоторых из указанных факторов риска (Mudaliar et al., Gastroenterology 2013; 145: 574-582). NASH является наиболее тяжелой и прогрессирующей формой NAFLD и включает в себя гистологические подтверждения стеатоза печени, воспаления и баллонизирующей дистрофии с различными степенями перипеллюлярного фиброза (Sanyal et al., Hepatology 2015; 61:1392-1405). В 72-недельном клиническом испытании у пациентов с NASH, OCA статистически значительно улучшала признаки стеатоза печени, лобулярного воспаления, баллонирования гепатоцитов и фиброза, оцениваемые с помощью гистологических методов анализа биоптата печени (Neuschwander-Tetri et al., Lancet 2015; 385: 956-965). Принимая во внимание, что NASH является второй по значимости причиной гепатоцеллюлярной карциномы (HCC) и трансплантации печени в Соединенных Штатах (Wong et al., Hepatology 2014; 59: 2188-2195), эти данные также дают возможность предположить способность агонистов FXR продемонстрировать положительные результаты в клинике.

Настоящее изобретение относится к новым соединениям для лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с активностью фарнезоидного X-рецептора (FXR), у нуждающегося в этом пациента.

Краткое описание настоящего изобретения

Согласно одному аспекту, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), формулы (II) и формулы (III), а также их подводам и видам, включая их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли и сольваты, которые применимы в качестве модуляторов FXR.

Согласно другому аспекту, настоящее изобретение также относится к способам и промежуточным соединениям для получения соединений согласно настоящему изобретению.

Согласно другому аспекту, настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений согласно настоящему изобретению или его стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

Согласно другому аспекту, соединения согласно настоящему изобретению могут применяться в терапии, либо самостоятельно, либо в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами.

Соединения согласно настоящему изобретению могут применяться при лечении заболевания, нарушения или состояния, связанного с активностью фанезоидного X-рецептора (FXR), у нуждающегося в таком лечении пациента путем введения пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его стереоизомера, таутомера, или фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Заболевание, нарушение или состояние могут быть связаны с патологическим фиброзом. Соединения согласно настоящему изобретению могут применяться самостоятельно, в комбинации с одним или несколькими соединениями согласно настоящему изобретению или в комбинации с одним или несколькими, например с одним-двумя, другими терапевтическими средствами.

Соединения согласно настоящему изобретению могут применяться либо в качестве отдельного средства, либо в комбинации с другими средствами при лечении заболевания, нарушения или состояния, выбранного из неалкогольного стеатогепатита (NASH), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), хронического заболевания почек, диабетической болезни почек, первичного склерозирующего холангита (PSC) и первичного билиарного цирроза (PBC). Соединения согласно изобретению могут применяться либо в качестве отдельного средства, либо в комбинации с другими средствами при лечении идиопатического легочного фиброза (IPF).

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть использованы для производства лекарственного средства для лечения заболевания, нарушения или состояния у нуждающегося в таком лечении пациента.

Другие отличительные признаки и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из последующего подробного описания и формулы изобретения.

Краткое описание чертежей

Настоящее изобретение проиллюстрировано посредством ссылки на прилагаемые чертежи, описанные ниже.

На фиг. 1 представлена общая схема реакций 12.

На фиг. 2 представлена общая схема реакций 13.

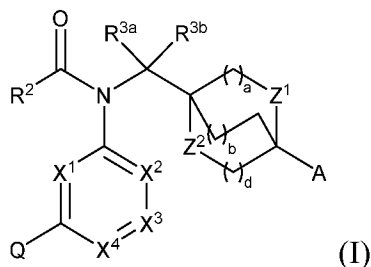
На фиг. 3 представлена общая схема реакций 15.

На фиг. 4 представлена общая схема реакций 23.

Подробное описание настоящего изобретения

Настоящая заявка относится к соединениям, включая все их стереоизомеры, сольваты, пролекарства и фармацевтически приемлемые соли и сольватные формы, в соответствии с формулой (I). Настоящая заявка также относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение в соответствии с формулой (I) или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль или сольват и необязательно по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство. Кроме того, настоящая заявка относится к способам 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 нуждающемуся в таком лечении пациенту терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли или сольвата и необязательно в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим средством.

Первый аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I):



или его стереоизомеру, таутомеру или соли или сольвату, 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 ноль, 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 равен нулю или 1;

b равен нулю, 1 или 2;

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

Q представляет собой циклическую группу, выбранную из 3-8-членного карбоциклила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила, где упомянутая циклическая группа замещена R^1 в количестве от нуля до 4;

каждый R^1 независимо представляет собой водород, галоген, циано, гидроксил, оксо, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$ алкил), $-N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-C(O)(C_{1-6}$ алкил), $-C(O)(C_{3-6}$ циклоалкил), $-NR^x C(O)R^y$, $-C(O)OR^x$, $-C(O)NR^w R^w$, $-S(O)_2(C_{1-6}$ алкил), $-S(O)_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-NR^x S(O)_2(C_{1-6}$ алкил), $-NR^x S(O)_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-S(O)_2 NR^z R^z$, $-P(O)R^y R^y$, $-(CH_2)_{0-3}(C_{3-6}$ карбоциклил), $-O(C_{3-6}$ циклоалкил), $-O(4-6\text{-членный гетероциклил})$, $-(CH_2)_{0-3}(4-6\text{-членный гетероциклил})$ или $-(CH_2)_{0-3}(5\text{- или }6\text{-членный гетероарил})$, где каждый из упомянутых алкила, алкокси, алкенила и алкинила замещен R^{1a} в количестве от нуля до 4, и каждый из упомянутых циклоалкила, гетероциклила и гетероарила замещен R^{1b} в количестве от нуля до 4;

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

каждый R^{1b} независимо представляет собой галоген, 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 $-NR^x C(O)(C_{1-6}$ алкил), где каждый из упомянутых алкила и алкокси замещен R^{1a} в количестве от нуля до 6;

R^2 представляет собой C_{6-8} карбоциклил, 6-7-членный гетероциклил, фенил или 6-членный гетероарил, где каждый из упомянутых карбоциклила, гетероциклила, фенила и гетероарила R^{2b} замещен в количестве от нуля до 3;

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

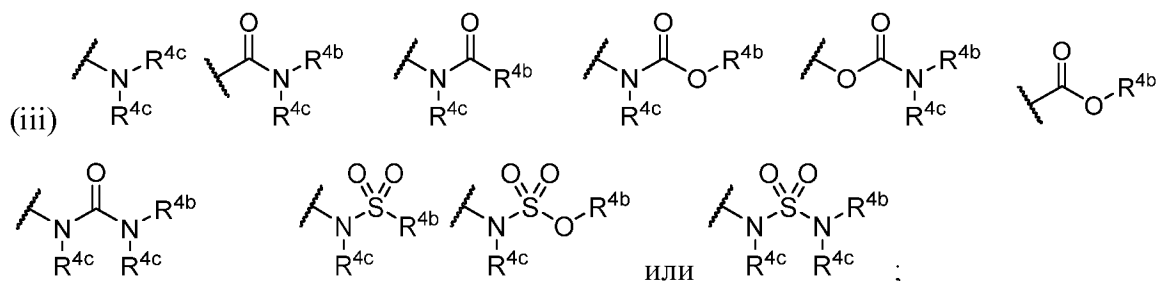
каждый R^{2b} независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, оксо, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, $-NR^xR^x$, $-NR^xC(O)O(C_{1-3}$ алкил), $-C(O)(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)O(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)NR^wR^w$, $-NR^xC(O)R^y$, $-NR^xS(O)_2(C_{1-3}$ алкил), $-NR^xS(O)_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-S(O)_2NR^zR^z$ или $-S(O)_2(C_{1-3}$ алкил), где каждый из упомянутых алкила и алкокси замещен R^{2a} в количестве от нуля до 6;

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

A представляет собой:

(i) циано;

(ii) 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, замещенный R^{4a} в количестве от нуля до 3; или



каждый R^{4a} независимо представляет собой галоген, 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 $-(CH_2)_{0-3}(4-6\text{-членный гетероцикл})$, где каждый из упомянутых алкила, алкокси, алкенила и алкинила замещен R^{4d} в количестве от нуля до 6, и каждый из упомянутых циклоалкила и гетероциклила замещен R^{4e} в количестве от нуля до 3;

R^{4b} представляет собой C_{1-6} алкил, $-(CH_2)_{0-3}(C_{3-6}$ циклоалкил) или $-(CH_2)_{0-3}(4-6\text{-членный гетероцикл})$, где каждый упомянутый алкил замещен R^{4d} в количестве от нуля до 6, и каждый из упомянутых циклоалкила и гетероциклила замещен R^{4e} в количестве от нуля до 3;

каждый R^{4c} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, $-S(O)_2(C_{1-3}$ алкил), 4-6-членный гетероцикл, фенил или 5-6-членный гетероарил;

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

каждый R^{4e} независимо представляет собой галоген, 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 упомянутых алкила и алкокси замещен R^{4d} в количестве от нуля до 6;

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

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

каждый R^{5f} независимо представляет собой галоген, 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 упомянутых алкила и алкокси замещен R^{5e} в количестве от нуля до 6;

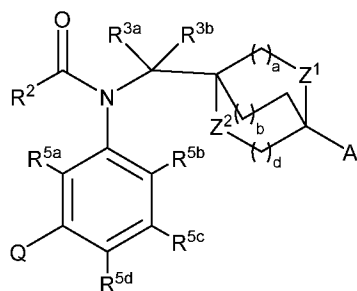
каждый R^w независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил; или, в качестве альтернативы, R^w вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют 4-7-членный кольцевой фрагмент, содержащий от нуля до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

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

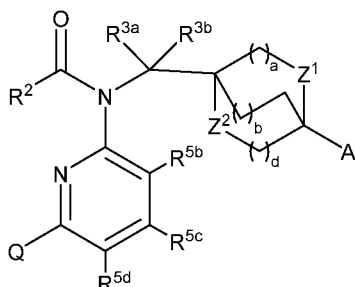
каждый R^z независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил; или, в качестве альтернативы, R^z вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют 4-7-членный кольцевой фрагмент, содержащий от нуля до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру, таутомеру или соли или сольвату, 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 согласно данному варианту осуществления характеризуются структурой:

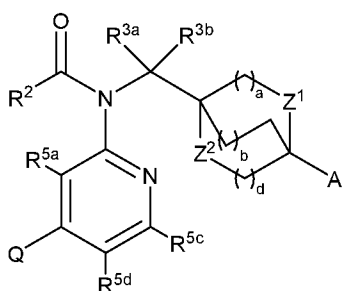


В данный вариант осуществления включены соединения, в которых один из R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} и R^{5d} представляет собой F, Cl, циано или $-\text{OCH}_3$; и три из R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} и R^{5d} представляют собой водород.

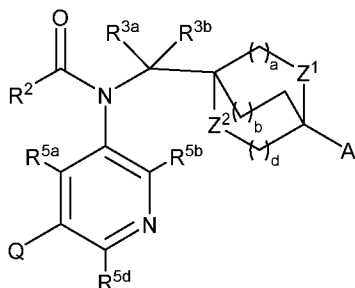
Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где: X^1 представляет собой N; X^2 представляет собой CR^{5b} ; X^3 представляет собой CR^{5c} ; и X^4 представляет собой CR^{5d} . Соединения согласно данному варианту осуществления характеризуются структурой:



Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где: X^1 представляет собой CR^{5a} ; X^2 представляет собой N; X^3 представляет собой CR^{5c} ; и X^4 представляет собой CR^{5d} . Соединения согласно данному варианту осуществления характеризуются структурой:

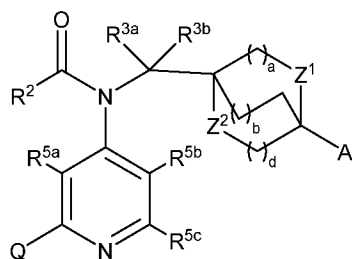


Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где: X^1 представляет собой CR^{5a} ; X^2 представляет собой CR^{5b} ; X^3 представляет собой N; и X^4 представляет собой CR^{5d} . Соединения согласно данному варианту осуществления характеризуются структурой:

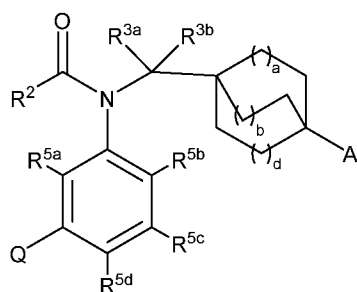


Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где: X^1 представляет собой CR^{5a} ; X^2 представляет собой CR^{5b} ; X^3 представляет собой CR^{5c} ; и X^4

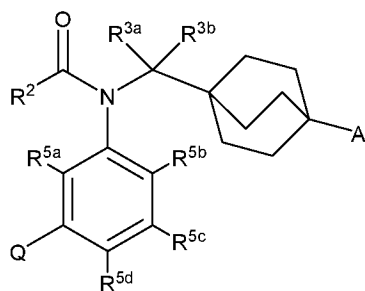
представляет собой N. Соединения согласно данному варианту осуществления характеризуются структурой:



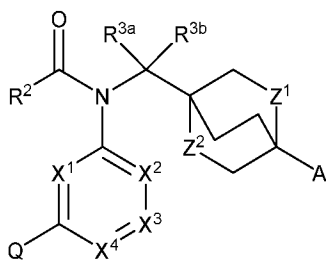
Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где: X^1 представляет собой CR^{5a} ; X^2 представляет собой CR^{5b} ; X^3 представляет собой CR^{5c} ; X^4 представляет собой CR^{5d} ; и каждый из Z^1 и Z^2 представляет собой CH_2 . Соединения согласно данному варианту осуществления характеризуются структурой:



Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, 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} ; каждый из Z^1 и Z^2 представляет собой CH_2 ; и каждый из a, b и d равен 1. Соединения согласно данному варианту осуществления характеризуются структурой:



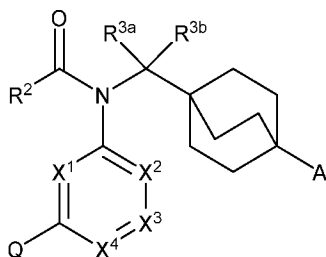
Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где: a равен 1; b равен 1; и d равен 1. Соединения согласно данному варианту осуществления характеризуются структурой:



В данный вариант осуществления включены соединения, в которых X^1 представляет собой CR^{5a} или N; X^2 представляет собой CR^{5b} или N; X^3 представляет собой CR^{5c} или N; и X^4 представляет собой CR^{5d} или N; при условии, что ноль или 1 из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой N.

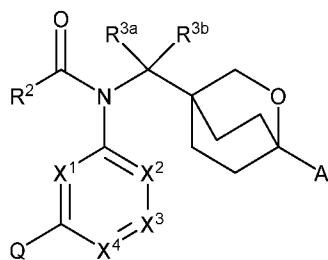
В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых X^1 представляет собой CR^{5a} ; X^2 представляет собой CR^{5b} ; X^3 представляет собой CR^{5c} ; и X^4 представляет собой CR^{5d} . Кроме того, в данный вариант осуществления включены соединения, в которых R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} и R^{5d} выбраны из водорода и F, при условии, что ноль или 1 из R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} и R^{5d} представляет собой F.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где: a равен 1; b равен 1; d равен 1; Z^1 представляет собой CH_2 ; и Z^2 представляет собой CH_2 . Соединения согласно данному варианту осуществления характеризуются структурой:



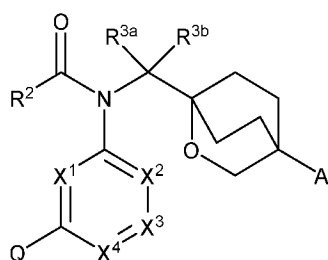
В данный вариант осуществления включены соединения, в которых X^1 представляет собой CR^{5a} или N; X^2 представляет собой CR^{5b} или N; X^3 представляет собой CR^{5c} или N; и X^4 представляет собой CR^{5d} или N; при условии, что ноль или 1 из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой N. В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} и R^{5d} выбраны из водорода и F, при условии, что ноль или 1 из R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} и R^{5d} представляет собой F.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где: a равен 1; b равен 1; d равен 1; Z^1 представляет собой CH_2 ; и Z^2 представляет собой O. Соединения согласно данному варианту осуществления характеризуются структурой:



В данный вариант осуществления включены соединения, в которых X^1 представляет собой CR^{5a} или N; X^2 представляет собой CR^{5b} или N; X^3 представляет собой CR^{5c} или N; и X^4 представляет собой CR^{5d} или N; при условии, что ноль или 1 из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой N. В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых X^1 представляет собой CR^{5a} , X^2 представляет собой CR^{5b} , X^3 представляет собой CR^{5c} ; и X^4 представляет собой CR^{5d} . Кроме того, в данный вариант осуществления включены соединения, в которых R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} и R^{5d} выбраны из водорода и F, при условии, что ноль или 1 из R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} и R^{5d} представляет собой F.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где: a равен 1; b равен 1; d равен 1; Z^1 представляет собой O; и Z^2 представляет собой CH_2 . Соединения согласно данному варианту осуществления характеризуются структурой:



В данный вариант осуществления включены соединения, в которых X^1 представляет собой CR^{5a} или N; X^2 представляет собой CR^{5b} или N; X^3 представляет собой CR^{5c} или N; и X^4 представляет собой CR^{5d} или N; при условии, что ноль или 1 из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой N. В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых X^1 представляет собой CR^{5a} , X^2 представляет собой CR^{5b} , X^3 представляет собой CR^{5c} ; и X^4 представляет собой CR^{5d} . Кроме того, в данный вариант осуществления включены соединения, в которых R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} и R^{5d} выбраны из водорода и F, при условии, что ноль или 1 из R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} и R^{5d} представляет собой F.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где Q представляет собой циклическую группу, выбранную из 3-8-членного карбоциклила, фенила, 4-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила, где упомянутая циклическая группа замещена R^1 в количестве от нуля до 3;

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, Q представляет собой 3-8-членный карбоциклил, замещенный R^1 в количестве от нуля до 4. В данный вариант осуществления включены соединения, в которых Q представляет собой C_{3-6} циклоалкил, замещенный R^1 в количестве от нуля до 4.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где Q представляет собой 6-10-членный арил, замещенный R^1 в количестве от нуля до 4. В данный вариант осуществления включены соединения, в которых Q представляет собой фенил или нафталенил, каждый из которых замещен R^1 в количестве от нуля до 4. В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых Q представляет собой фенил, замещенный R^1 в количестве от нуля до 3.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где Q представляет собой 4-10-членный гетероциклил, замещенный R^1 в количестве от нуля до 4. В данный вариант осуществления включены соединения, в которых Q представляет собой 4-6-членный гетероциклил, замещенный R^1 в количестве от нуля до 4. В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых Q представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперазинил, пиперидинил или морфолинил.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где Q представляет собой 5-10-членный гетероарил, замещенный R^1 в количестве от нуля до 4. В данный вариант осуществления включены соединения, в которых Q представляет собой 5-6-членный гетероарил, замещенный R^1 в количестве от нуля до 4. В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых Q представляет собой пиразолил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, тиазолил, триазолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, индолил, индазолил, индолинил, хинолинил, изохинолинил, [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридинил, [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридинил, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридинил, 2,3-дигидробензо[d]оксазолил, 7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-b]пиридинил, бензо[d][1,3]диоксолил, бензо[d]оксазолил, бензо[d]тиазолил, имидазо[1,2-a]пиридинил, имидазо[1,2-b]пиридазинил, пирроло[2,1-f][1,2,4]триазинил, тиазоло[4,5-b]пиридинил, тиазоло[5,4-b]пиридинил или тиено[3,2-b]пиридинил. Кроме того, в данный вариант осуществления включены соединения, в которых Q представляет собой имидазолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, пиразолил, тиазолил, пиридинил,

пиридазинил, пиримидинил, бензо[d]оксазол, бензо[d]тиазол или пиразоло[1,5-а]пиримидинил, каждый из которых замещен R^1 в количестве от нуля до 2.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где каждый R^1 независимо представляет собой каждый R^1 независимо представляет собой F, Cl, Br, циано, гидроксил, оксо, $-NR^xR^x$, C_{1-5} алкил, C_{1-4} алкокси, $-NR^x(C_{1-4}$ алкил), $-NR^xC(O)R^y$, $-C(O)(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)OR^x$, $-C(O)NR^wR^w$, $-S(O)_2(C_{1-4}$ алкил), $-S(O)_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-NR^xS(O)_2(C_{1-4}$ алкил), $-NR^xS(O)_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-S(O)_2NR^zR^z$, $-P(O)R^yR^y$, $-(CH_2)_{0-3}(C_{3-6}$ карбоцикл), $-O(C_{3-6}$ циклоалкил), $-O(4-6\text{-членный гетероцикл})$, $-(CH_2)_{0-3}(4-6\text{-членный гетероцикл})$ или $-(CH_2)_{0-3}(5\text{- или }6\text{-членный гетероарил})$, где каждый из упомянутых алкила и алкокси замещен R^{1a} в количестве от нуля до 4, и каждый из упомянутых циклоалкила, гетероцикла и гетероарила замещен R^{1b} в количестве от нуля до 3. В данный вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R^{1a} независимо представляет собой F, Cl, гидроксил, $-NR^wR^w$, оксо, циано, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси или $-C(O)OH$; и каждый R^{1b} независимо представляет собой F, Cl, циано, гидроксил, оксо, $-NH_2$, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ или $-NR^xC(O)(C_{1-6}$ алкил), где каждый из упомянутых алкила и алкокси замещен R^{1a} в количестве от нуля до 6. Кроме того, в данный вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R^1 независимо представляет собой F, Cl, оксо, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CHF_2$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCHF_2$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-P(O)(CH_3)_2$, циклопропил, $-CH_2(\text{циклопропил})$, $-O(\text{циклопропил})$ или тетрагидропиранил.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где R^2 представляет собой C_{6-8} карбоцикл, замещенный R^{2b} в количестве от нуля до 3. В данный вариант осуществления включены соединения, в которых R^2 представляет собой C_{6-8} циклоалкил и бицикло[2.2.2]октанил, каждый из которых замещен R^{2b} в количестве от нуля до 3. В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых R^2 представляет собой циклогексил, замещенный R^{3b} в количестве от нуля до 3, где каждый R^{3b} независимо представляет собой F, Cl, гидроксил, оксо, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-C(O)OC(CH_3)_3$ или пиперидинил.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где R^2 представляет собой фенил, замещенный R^{2b} в количестве от нуля до 3. В данный вариант

осуществления включены соединения, в которых каждый R^{2b} независимо представляет собой F, Cl, гидроксил, оксо, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ или пиперидинил.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где R^2 представляет собой 6-7-членный гетероцикл, замещенный R^{2b} в количестве от нуля до 3. В данный вариант осуществления включены соединения, в которых R^2 представляет собой 6-членный гетероцикл, замещенный R^{2b} в количестве от нуля до 3. В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых R^2 представляет собой морфолин, пиперазин, пиперидин, тетрагидропиранил или тетрагидротииопиранил, каждый из которых замещен R^{2b} в количестве от нуля до 3. Кроме того, в данный вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R^{2b} независимо представляет собой F, Cl, гидроксил, оксо, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ или пиперидинил.

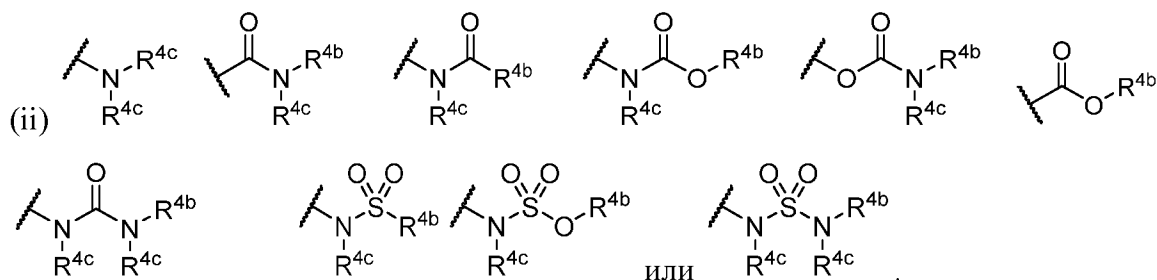
Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где R^2 представляет собой 6-членный гетероарил, замещенный R^{2b} в количестве от нуля до 3.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, 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} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, формируют C_{3-6} циклоалкил. В данный вариант осуществления включены соединения, в которых R^{3a} и R^{3b} независимо представляют собой водород, C_{1-2} алкил, C_{1-2} фторалкил или C_{3-6} циклоалкил. В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых R^{3a} и R^{3b} независимо представляют собой водород, $-\text{CH}_3$ или $-\text{CF}_3$. Кроме того, в данный вариант осуществления включены соединения, в которых один из R^{3a} и R^{3b} представляет собой водород, а другой из R^{3a} и R^{3b} представляет собой водород или $-\text{CH}_3$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где A представляет собой циано.

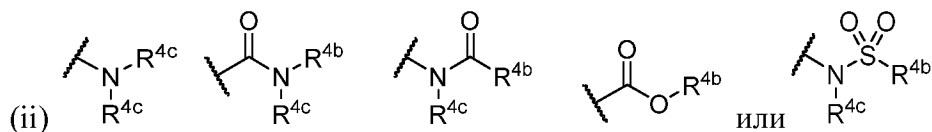
Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где A представляет собой:

(i) 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, замещенный R^{4a} в количестве от нуля до 3; или



В данный вариант осуществления включены соединения, в которых А представляет собой:

(i) 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, замещенный R^{4a} в количестве от нуля до 3; или

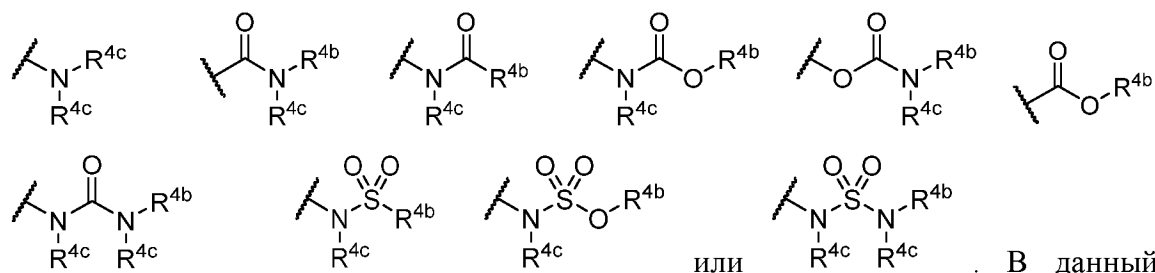


Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где А представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, замещенный R^{4a} в количестве от нуля до 3. В данный вариант осуществления включены соединения, в которых А представляет собой пиразолил, оксазолил, тиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил или тетразолил, каждый из которых замещен R^{4a} в количестве от нуля до 2. В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых каждый R^{4a} независимо представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$, $-\text{CH}_2(\text{циклопропил})$, циклопропил, трифторметилциклобутил, трифторметилгидроксициклобутил или тетрагидропиранил.

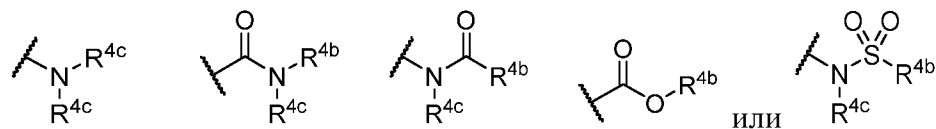
Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где А представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, замещенный R^{4a} в количестве от нуля до 3; каждый R^{4a} независимо представляет собой F, Cl, циано, гидроксил, $-\text{NH}_2$, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})$, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкил})$ или $-(\text{CH}_2)_{0-3}(4-6\text{-членный гетероциклил})$, где каждый из упомянутых алкила и алкокси замещен R^{4d} в количестве от нуля до 4, и каждый из упомянутых циклоалкила и гетероциклила замещен R^{4e} в количестве от нуля до 3; каждый R^{4d} независимо представляет собой F, Cl, гидроксил, $-\text{NR}^x\text{R}^x$, 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 упомянутых алкила и

алкокси замещен R^{4d} в количестве от нуля до 4. В данный вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R^{4a} независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-3} фторалкил, $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), циклопропил, трифторметилциклобутил, трифторметилгидроксициклобутил или тетрагидропиранил.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где А представляет собой:



вариант осуществления включены соединения, в которых А представляет собой:



В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых R^{4b} представляет собой C_{1-4} алкил, $-(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил) или $-(\text{CH}_2)_{0-3}(4-6\text{-членный гетероциклил})$, где каждый упомянутый алкил замещен R^{4d} в количестве от нуля до 4, и каждый из упомянутых циклоалкила и гетероциклила замещен R^{4c} в количестве от нуля до 3; и каждый R^{4c} независимо представляет собой водород, C_{1-3} алкил или C_{3-6} циклоалкил. В данный вариант осуществления дополнительно включены соединения, в которых А представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{циклопропил})$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где каждый R^w независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил; или, в качестве альтернативы, R^w вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют 4-7-членный кольцевой фрагмент, содержащий от нуля до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где каждый R^w независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил. В данный вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R^w независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил. В данный вариант

осуществления также включены соединения, в которых каждый R^w независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где каждый R^x независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил. В данный вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R^x независимо представляет собой водород или C_{1-4} алкил.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где каждый R^y независимо представляет собой C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил. В данный вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R^y независимо представляет собой C_{1-4} алкил.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где каждый R^z независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил; или, в качестве альтернативы, R^z вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют 4-7-членный кольцевой фрагмент, содержащий от нуля до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где каждый R^z независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил. В данный вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R^w независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил. В данный вариант осуществления также включены соединения, в которых каждый R^z независимо представляет собой водород или C_{1-3} алкил.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где:

Q представляет собой циклическую группу, выбранную из 3-8-членного карбоциклила, фенила, 4-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила, где упомянутая циклическая группа замещена R^1 в количестве от нуля до 3;

каждый R^1 независимо представляет собой F, Cl, Br, циано, гидроксил, оксо, $-NR^xR^x$, C_{1-5} алкил, C_{1-4} алкокси, $-NR^x(C_{1-4}$ алкил), $-NR^xC(O)R^y$, $-C(O)(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)OR^x$, $-C(O)NR^wR^w$, $-S(O)_2(C_{1-4}$ алкил), $-S(O)_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-NR^xS(O)_2(C_{1-4}$ алкил), $-NR^xS(O)_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-S(O)_2NR^zR^z$, $-P(O)R^yR^y$, $-(CH_2)_{0-3}(C_{3-6}$ карбоциклил),

$-\text{O}(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-\text{O}(4-6\text{-членный гетероциклил})$, $-(\text{CH}_2)_{0-3}(4-6\text{-членный гетероциклил})$ или $-(\text{CH}_2)_{0-3}(5\text{- или }6\text{-членный гетероарил})$, где каждый из упомянутых алкила и алкокси замещен R^{1a} в количестве от нуля до 4, и каждый из упомянутых циклоалкила, гетероциклила и гетероарила замещен R^{1b} в количестве от нуля до 3;

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

каждый R^{1b} независимо представляет собой F, Cl, циано, гидроксил, оксо, $-\text{NH}_2$, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ алкил), $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкил) $_2$ или $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})$ (C_{1-6} алкил), где каждый из упомянутых алкила и алкокси замещен R^{1a} в количестве от нуля до 6;

R^2 представляет собой циклогексил, фенил или 6-членный гетероциклил, где каждый из упомянутых циклогексила, фенила и гетероциклила замещен R^{2b} в количестве от нуля до 3;

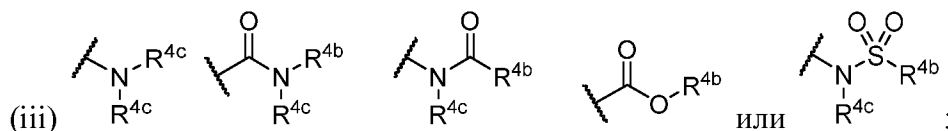
каждый R^{2a} независимо представляет собой F, Cl, циано, гидроксил, оксо, C_{1-3} галогеналкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, $-\text{NR}^x\text{R}^x$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{R}^y$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^w\text{R}^w$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^y$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}$ фторалкил), $-\text{NR}^x\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-\text{NR}^x\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^z\text{R}^z$ или $-\text{P}(\text{O})\text{R}^y\text{R}^y$;

каждый R^{2b} независимо представляет собой F, Cl, циано, гидроксил, оксо, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, $-\text{NR}^x\text{R}^x$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}$ алкил) или $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}$ алкил), где каждый из упомянутых алкила и алкокси замещен R^{2a} в количестве от нуля до 6;

A представляет собой:

(i) циано;

(ii) 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, замещенный R^{4a} в количестве от нуля до 3; или



каждый R^{4a} независимо представляет собой F, Cl, циано, гидроксил, $-\text{NH}_2$, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ алкил), $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алкил) $_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-3}(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил) или $-(\text{CH}_2)_{0-3}(4-6\text{-членный гетероциклил})$, где каждый из упомянутых алкила и алкокси замещен R^{4d} в количестве от нуля до 4, и каждый из упомянутых циклоалкила и гетероциклила замещен R^{4e} в количестве от нуля до 3;

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 упомянутый алкил замещен R^{4d} в количестве от нуля до 4, и каждый из упомянутых циклоалкила и гетероцикла замещен R^{4e} в количестве от нуля до 3;

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 $-NH(C_{1-6}$ алкил) или $-N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, где каждый из упомянутых алкила и алкокси замещен R^{4d} в количестве от нуля до 4;

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

каждый R^w независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил; или, в качестве альтернативы, R^w вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют 4-7-членный кольцевой фрагмент, содержащий от нуля до 2 дополнительных гетероатомов, 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, в качестве альтернативы, R^z вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют 4-7-членный кольцевой фрагмент, содержащий от нуля до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где: X^1 представляет собой CH; X^2 представляет собой CH; X^3 представляет собой CR^{5c} ; X^4 представляет собой CR^{5d} ; а равен нулю или 1; b равен нулю или 1; d равен нулю или 1; каждый из Z^1 и Z^2 представляет собой CH_2 ; Q представляет собой циклическую группу, выбранную из циклопропила, имидазолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, пиразолила, тиазолила, фенила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, бензо[d]оксазолила, бензо[d]тиазолила и пиразоло[1,5-a]пиримидинила, где упомянутая циклическая группа замещена R^1 в количестве от нуля до 2; каждый R^1 независимо

представляет собой F, Cl, оксо, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{P}(\text{O})(\text{CH}_3)_2$, циклопропил, $-\text{CH}_2(\text{циклопропил})$, $-\text{O}(\text{циклопропил})$ или тетрагидропиранил; R^2 представляет собой циклогексил, морфолинил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, тетрагидропиранил или тетрагидротиопиранил, каждый из которых замещен R^{2b} в количестве от нуля до 3; каждый R^{2b} независимо представляет собой F, Cl, гидроксил, оксо, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ или пиперидинил; R^{3a} представляет собой водород или $-\text{CH}_3$; R^{3b} представляет собой водород; A представляет собой: (i) циано; (ii) пиразолил, оксазолил, тиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил или тетразолил, каждый из которых замещен R^{4a} в количестве от нуля до 2; или (iii) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{циклопропил})$; каждый R^{4a} независимо представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$, $-\text{CH}_2(\text{циклопропил})$, циклопропил, трифторметилциклобутил, трифторметилгидроксициклобутил или тетрагидропиранил; и один из R^{5c} и R^{5d} представляет собой водород или F, а другой из R^{5c} и R^{5d} представляет собой водород.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где: X^1 представляет собой CH; X^2 представляет собой CH; X^3 представляет собой CH; X^4 представляет собой CH или CF; каждый из Z^1 и Z^2 представляет собой CH_2 ; каждый из a, b и d равен нулю; или каждый из a, b и d равен 1; Q представляет собой циклическую группу, выбранную из циклопропила, имидазолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, пиразолила, тиазолила, фенила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, бензо[d]оксазолила, бензо[d]тиазолила и пиразоло[1,5-a]пиримидинила, где упомянутая циклическая группа замещена R^1 в количестве от нуля до 2; каждый R^1 независимо представляет собой F, Cl, оксо, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{P}(\text{O})(\text{CH}_3)_2$, циклопропил, $-\text{CH}_2(\text{циклопропил})$, $-\text{O}(\text{циклопропил})$ или тетрагидропиранил; R^2 представляет собой циклогексил, морфолинил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, тетрагидропиранил или тетрагидротиопиранил, каждый из которых замещен R^{2b} в количестве от нуля до 3; каждый R^{2b} независимо представляет собой F, Cl, гидроксил, оксо, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ или пиперидинил; R^{3a} представляет собой водород или $-\text{CH}_3$; R^{3b} представляет собой водород; A представляет собой: (i) циано; (ii) пиразолил, оксазолил, тиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил или тетразолил, каждый из которых замещен R^{4a} в количестве от нуля до 2; или (iii) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{циклопропил})$; и каждый R^{4a} независимо представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$,

–CH₂(циклопропил), циклопропил, трифторметилциклобутил, трифторметилгидроксициклобутил или тетрагидропиранил.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где упомянутое соединение представляет собой: N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (1); метил-5-(3-(N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилат (2); N-(4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид (3); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (4); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (5); N-(3-(2-метоксиоксазол-5-ил)фенил)-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид (6); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-метоксиоксазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (7); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-этоксиоксазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (8); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-этоксиоксазол-5-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (9); N-(3-(2-этоксиоксазол-5-ил)фенил)-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид (10); N-(3-(5-метоксиизоксазол-3-ил)фенил)-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид (11); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-метоксиизоксазол-3-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (12); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (13); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (14); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (15); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-3-карбоксамид, рацемат (16); N-((4-(3-циклопропил-

1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-1-метилпиперидин-4-карбоксамид (17); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-тиопиран-4-карбоксамид-1,1-диоксид (18); этил-2-(3-(N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)оксазол-4-карбоксилат (19); этил-2-(3-(N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)оксазол-4-карбоксилат (20); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)оксазол-2-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (21); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-циклопропилоксазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (22); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-циклопропилоксазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (23); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-циклопропилоксазол-5-ил)фенил)-1-метилпиперидин-4-карбоксамид (24); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-циклопропилоксазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-3-карбоксамид, рацемат (25); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-циклопропилоксазол-5-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (26); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-этоксиизоксазол-3-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (27); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-пропилоксазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (28); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-пропилоксазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (29); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-пропилоксазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-3-карбоксамид, рацемат (30); этил-4-(3-(N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)тиазол-2-карбоксилат (31); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-4-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (32); N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)оксазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (33); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)оксазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (34); N-(3-(3-циклопропил-

1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-N-((4-(5-метилоксазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид (35); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(4-(дифторметил)оксазол-2-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (36); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(4-(дифторметил)оксазол-2-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (37); *трет*-бутил-4-(((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(3-(4-(дифторметил)оксазол-2-ил)фенил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилат (38); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-этокси-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (39); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (40); N-((4-(3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (41); N-((4-(3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (42); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (43); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (44); N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-N-((4-(3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (45); N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-N-((4-(3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (46); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-(метоксиметил)тиазол-4-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (47); *трет*-бутил-4-(((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(3-(2-(метоксиметил)тиазол-4-ил)фенил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилат (48); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-(метоксиметил)тиазол-4-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (49); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (50); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-этил-2-оксо-2,3-дигидрооксазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (51); N-((4-(3-

циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-этил-2-оксо-2,3-дигидрооксазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-3-карбоксамид, рацемат (52); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(4-(метоксиметил)оксазол-2-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (53); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (54); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-3-карбоксамид, рацемат (55); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамид (56); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксамид (57); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-4,4-дифторпиперидин-1-карбоксамид (58); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-4-метилпиперазин-1-карбоксамид (59); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-4-метилпиперидин-1-карбоксамид (60); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксамид (61); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксамид, рацемат (62); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-2,6-диметилморфолин-4-карбоксамид (63); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксамид (64); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксамид, рацемат (65); N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-N-((4-(4-циклопропилтиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-карбоксамид, рацемат (66); N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-N-((4-(5-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-карбоксамид (67); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-циклопропил-1-метил-1Н-имидазол-4-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-3-карбоксамид,

рацемат (68); N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (69); N-(3-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-N-(1-(4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этил)циклогексанкарбоксамид (70-71); N-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид (72); N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид (73); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклогексанкарбоксамид (74); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (75); N-(4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид (76); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(4-этоксипиридин-2-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (77); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (78); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (79); N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)-N-((4-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид (80); N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)-N-((4-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (81); 4,4-дифтор-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)-N-((4-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексан-1-карбоксамид (82); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (83); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-метоксипиримидин-4-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (84); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,4-дифтор-N-(3-(2-метоксипиримидин-4-ил)фенил)циклогексан-1-карбоксамид (85); N-(3-(2-циклопропоксипиримидин-4-ил)фенил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (86); N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (87); N-((4-(5-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (88); N-((4-(5-(*трет*-бутил)-1,2,4-

оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид (89); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (90); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид (91); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбоксамид, рацемат (92); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,4-дифтор-N-(3-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)фенил)циклогексан-1-карбоксамид (93); N-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(1-(4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этил)циклогексанкарбоксамид (94-95); N-((3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (96); N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)-N-((3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид (97); N-циклопропил-4-((N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)циклогексанкарбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид (98); N-((4-цианобицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (99); N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)-N-((4-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид (100); Метил-2-(3-(N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)циклопропан-1-карбоксилат (101-102); N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (103); N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид (104); N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-этокси-6-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (105); N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)-4-фторфенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (106); N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,4-дифтор-N-(6-фтор-4'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклогексан-1-карбоксамид (107); N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,4-дифтор-N-(4-фтор-3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)циклогексан-1-карбоксамид (108); N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-

ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (109); N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)тетрагидро-2Н-тиопиран-4-карбоксамид-1,1-диоксид (110); N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (111); N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (112); N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (113); N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-5-фторфенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (114); N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-5-фторфенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (115); N-((4-(5-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (116); N-((4-(5-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-тиопиран-4-карбоксамид-1,1-диоксид (117); N-((4-(5-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-1-метилпиперидин-4-карбоксамид (118); N-(3-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)фенил)-4,4-дифтор-N-((4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексан-1-карбоксамид (119); N-(3-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)фенил)-4,4-дифтор-N-((4-(5-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексан-1-карбоксамид (120); N-((4-(5-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (121); N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-(диметилфосфорил)-6-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (122); N-((4-(5-(*трет*-Бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (123); N-((4-(5-(*трет*-Бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (124); N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3,5-дихлор-N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)бензамид (125); N-((4-(3-(*трет*-Бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-хлор-N-(3-(2-этоксипиримидин-5-

ил)фенил)бензамид (126); N-((4-(3-(*трет*-Бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,4-дифтор-N-(3-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)фенил)циклогексан-1-карбоксамид (127); N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (128); N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (129); N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,4-дифтор-N-(4'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклогексан-1-карбоксамид (130); N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)тетрагидро-2Н-тиопиран-4-карбоксамид-1,1-диоксид (131); N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (132); N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)-1-метилпиперидин-4-карбоксамид (133); N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (134); N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)тетрагидро-2Н-тиопиран-4-карбоксамид-1,1-диоксид (135); N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-1-метил-N-(4'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид (136); N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,4-дифтор-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)циклогексан-1-карбоксамид (137); N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-тиопиран-4-карбоксамид-1,1-диоксид (138); N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (139); N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)фенил)-1-метилпиперидин-4-карбоксамид (140); N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(6-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (141); N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,4-дифтор-N-(3-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)фенил)циклогексан-1-карбоксамид (142); N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4-метоксибензамид (143); 4-(диформетокси)-N-(3-(2-

этоксипиримидин-5-ил)фенил)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бензамид (144); N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-метоксициклогексан-1-карбоксамид (145-146); N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (147); N-((4-(5-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (148); N-(3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)фенил)-4,4-дифтор-N-((4-(5-(1-(трифторметил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексан-1-карбоксамид (149); N-(3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)фенил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (150); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (151); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-тиопиран-4-карбоксамид-1,1-диоксид (152); N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (153); N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (154); N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)тетрагидро-2Н-тиопиран-4-карбоксамид-1,1-диоксид (155); N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (156); N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексан-1-карбоксамид (157-158); N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (159); N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)тетрагидро-2Н-тиопиран-4-карбоксамид-1,1-диоксид (160); N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (161); N-((4-(5-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (162); N-((4-(3-

циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (163); N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-этокси-6-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексан-1-карбоксамид (164-165); или N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-этокси-6-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-гидрокси-4-метилциклогексан-1-карбоксамид (166).

Настоящее изобретение может быть воплощено в других конкретных формах без отклонения от его сущности или существенных признаков. Настоящее изобретение охватывает все комбинации аспектов и/или вариантов осуществления настоящего изобретения, отмеченных в настоящем документе. Следует понимать, что с целью описания дополнительных вариантов осуществления все без исключения варианты осуществления настоящего изобретения могут приниматься во взаимосвязи с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления. Также подразумевается, что с целью описания дополнительного варианта осуществления, каждый отдельный элемент вариантов осуществления может быть объединен со всеми без исключения другими элементами.

Определения

Отличительные признаки и преимущества настоящего изобретения могут быть более легко поняты специалистами в данной области техники при прочтении последующего подробного описания. Следует понимать, что определенные отличительные признаки настоящего изобретения, которые в целях лучшего понимания описаны выше и ниже в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть объединены с формированием индивидуального варианта осуществления. В то же время, различные отличительные признаки настоящего изобретения, которые в целях краткости изложения описаны в контексте индивидуального варианта осуществления, также могут быть объединены с тем, чтобы сформировать их подкомбинации. Подразумевается, что варианты осуществления, определенные в настоящем документе как типовые или предпочтительные, являются иллюстративными и неограничивающими.

Если в настоящем документе особым образом не определено иное, то ссылки, приведенные в единственном числе, также могут включать в себя множественное число. Например, неопределенная форма единственного числа может относиться либо к форме «один», либо к форме «один или несколько».

Используемое в настоящем документе выражение «соединения и/или их соли» относится по меньшей мере к одному соединению, по меньшей мере к одной соли соединений или к их комбинации. Например, соединения формулы (I) и/или их соли

включают в себя соединение формулы (I); два соединения формулы (I); соль соединения формулы (I); соединение формулы (I) и одну или более солей соединения формулы (I); и две или более соли соединения формулы (I).

Если не указано иное, то считается, что любой атом с ненасыщенными валентностями содержит атомы водорода в количестве, достаточном для насыщения валентностей.

Определения, приведенные в настоящем документе, имеют преимущественную силу относительно определений, приведенных в любом патенте, заявке на выдачу патента и/или публикации заявки на выдачу патента, включенных в настоящий документ посредством ссылки.

Ниже приведен перечень определений различных терминов, использованных для описания настоящего изобретения. Указанные определения применяются в отношении терминов в том их виде, который фактически используется по ходу изложения настоящего описания (если они не ограничены в каких-либо специальных случаях) в отдельности или в качестве части большей группы.

По ходу изложения настоящего описания, с целью получения устойчивых фрагментов и соединений специалистом в данной области техники могут быть выбраны группы и их заместители.

В соответствии с правилом, используемым в данной области техники,



используется в настоящем документе в структурных формулах для отображения связи, которая является точкой присоединения фрагмента или заместителя к основной или каркасной структуре.

Используемые в настоящем документе термины «галоген-» или «галоген» 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 как к разветвленным, так и к неразветвленным насыщенным алифатическим углеводородным группам, 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 в себя без ограничения метил (Me), этил (Et), пропил (например, *n*-пропил и изопропил), бутил (например, *n*-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. Если после символа «С» в нижнем индексе приведены числа, то приведенные в нижнем индексе числа с большей определенностью указывают число атомов углерода, которое может содержать определенная группа. Например, «С₁₋₄ алкил» служит обозначением неразветвленных или разветвленных алкильных групп с одним-четырьмя атомами углерода.

Подразумевается, что используемый в настоящем документе термин «галогеналкил» включает в себя как разветвленные, так и неразветвленные насыщенные алифатические углеводородные группы, замещенные одним или несколькими атомами галогена. Например, подразумевается, что «С₁₋₄ галогеналкил» включает в себя С₁, С₂, С₃ и С₄ алкильные группы, замещенные одним или несколькими атомами галогена. Типичные примеры галогеналкильных групп включают в себя без ограничения -CF₃, -CCl₃, -CHF₂ и -CF₂CCl₃.

Подразумевается, что используемый в настоящем документе термин «фторалкил» включает в себя как разветвленные, так и неразветвленные насыщенные алифатические углеводородные группы, замещенные одним или несколькими атомами фтора. Например, подразумевается, что «С₁₋₄ фторалкил» включает в себя С₁, С₂, С₃ и С₄ алкильные группы, замещенные одним или несколькими атомами фтора. Типичные примеры фторалкильных групп включают в себя без ограничения -CF₃ и -CH₂CF₃.

Термин «алкенил» относится к неразветвленному или разветвленному углеводородному радикалу, содержащему от 2 до 12 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Примеры таких группы включают в себя этенил или аллил. Например, «С₂₋₆ алкенил» служит обозначением неразветвленных и разветвленных алкенильных групп с двумя-шестью атомами углерода.

Термин «алкинил» относится к неразветвленному или разветвленному углеводородному радикалу, содержащему от 2 до 12 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Примеры таких группы включают в себя этинил. Например, «С₂₋₆ алкинил» служит обозначением неразветвленных и разветвленных алкинильных групп с двумя-шестью атомами углерода.

Используемый в настоящем документе термин «алкокси» относится к алкильной группе, присоединенной к основному молекулярному фрагменту посредством атома кислорода, например, к метоксигруппе (-OCH₃). Например, «С₁₋₃ алкокси» служит обозначением алкоксигрупп с одним-тремя атомами углерода.

Термины «галогеналкокси» и «-О(галогеналкил)» представляют собой определенную выше галогеналкильную группу, присоединенную посредством

кислородной связи (-O-). Например, подразумевается, что «C₁₋₄ галогеналкокси» включает в себя C₁, C₂, C₃ и C₄ галогеналкоксигруппы.

Термины «фторалкокси» и «-O(фторалкил)» представляют собой определенную выше фторалкильную группу, присоединенную посредством кислородной связи (-O-). Например, подразумевается, что «C₁₋₄ фторалкокси» включает в себя C₁, C₂, C₃ и C₄ фторалкоксигруппы.

Используемый в настоящем документе термин «циклоалкил» относится к группе, полученной из неароматической моноциклической или полициклической углеводородной молекулы путем одного атома водорода из насыщенного кольцевого атома углерода. Типичные примеры циклоалкильных групп включают в себя без ограничения циклопропил, циклопентил и циклогексил. Если после символа «C» в нижнем индексе приведены числа, то приведенные в нижнем индексе числа с большей определенностью указывают число атомов углерода, которое может содержать определенная циклоалкильная группа. Например, «C₁₋₄ циклоалкил» служит обозначением циклоалкильных групп с тремя-шестью атомами углерода.

Термины «карбоцикло», «карбоциклический» или «карбоциклил» могут использоваться взаимозаменяемо и относятся к циклическим группам, содержащим по меньшей мере одно насыщенное или частично насыщенное неароматическое кольцо, в которых все атомы всех колец представляют собой атомы углерода, и включают в себя группы, содержащие одно или несколько связанных мостиковой связью колец, в которых связанное мостиковой связью кольцо возникает, когда один или несколько атомов углерода связывают два несмежных атома углерода. Указанный термин включает в себя неароматические кольца, например, такие как циклоалкил и циклоалкенил, бицикло[1.1.1]пентил, бицикло[2.2.2]октанил, адамантил и тетрагидронафтил.

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

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

Термины «гетероцикло», «гетероциклический» или «гетероциклил» могут использоваться взаимозаменяемо и относятся к циклическим группам, содержащим по меньшей мере одно насыщенное или частично насыщенное неароматическое кольцо, где одно или несколько из колец содержат по меньшей мере один гетероатом (O, S или N),

причем гетероатом-содержащее кольцо предпочтительно содержит от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, S и/или N. Кольцо указанной гетероатом-содержащей группы может содержать один или два атома кислорода или серы и/или от одного до четырех атомов азота при условии, что общее число гетероатомов в каждом кольце не превышает четырех, и при дополнительном условии, что кольцо содержит по меньшей мере один атом углерода. Атомы азота и серы могут быть необязательно окислены, и атомы азота могут быть необязательно кватернизованы. Гетероциклическая группа может быть присоединена по любому доступному атому азота или углерода. Гетероциклическое кольцо может быть незамещенным или может содержать один или несколько заместителей в рамках разрешенной валентности.

Иллюстративные моноциклические гетероциклические группы включают в себя пирролидинил, имидазолинил, оксазолидинил, изоксазолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 2-оксоазепанил, азепанил, 4-пиперидонил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиаморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид, тиаморфолинилсульфон, 1,3-диоксолан, тетрагидро-1,1-диоксотииенил, дигидроизоиндолил и тетрагидрохинолинил.

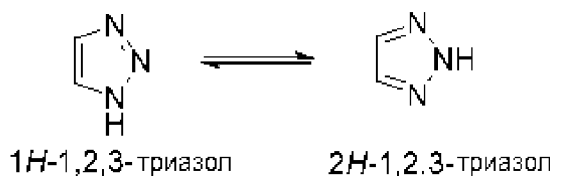
Термин «гетероарил» относится к замещенным и незамещенным ароматическим 5- или 6-членным моноциклическим группам и 9- или 10-членным бициклическим группам, которые содержат по меньшей мере один гетероатом (O, S или N) по меньшей мере в одном из колец, причем упомянутое гетероатом-содержащее кольцо предпочтительно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из O, S и/или N. Каждое кольцо гетероатом-содержащей гетероарильной группы может содержать один или два атома кислорода или серы и/или от одного до четырех атомов азота при условии, что общее число гетероатомов в каждом кольце не превышает четырех, и при дополнительном условии, что кольцо содержит по меньшей мере один атом углерода. Конденсированные кольца, формирующие бициклическую группу, являются ароматическими и могут содержать только атомы углерода. Атомы азота и серы могут быть необязательно окислены, и атомы азота могут быть необязательно кватернизованы. Бициклические гетероарильные группы должны включать в себя только ароматические кольца. Гетероарильная может быть присоединена по любому доступному атому азота или углерода в любом кольце. Гетероарильная кольцевая система может быть незамещенной или может содержать один или несколько заместителей.

Иллюстративные моноциклические гетероарильные группы включают в себя пирролил, пиразолил, пиразолинил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил,

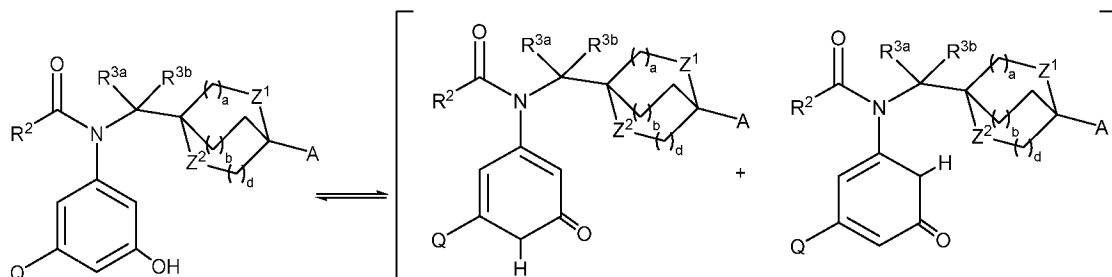
тиадиазолил, изотиазолил, фуранил, тиофенил, оксадиазолил, пиридилил, пиазинил, пиримидинил, пиридазинил и триазинил.

Иллюстративные бициклические гетероарильные группы включают в себя индолил, бензотиазолил, бензодиоксолил, 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 являются легко взаимозаменяемыми посредством миграции атома или группы в пределах молекулы. Например, специалисту в данной области техники сможет без труда понять, что 1,2,3-триазол существует в двух таутомерных формах, определенных выше:



Таким образом предусмотрено, что настоящее раскрытие охватывает все возможные таутомеры, даже если структура отражает лишь один из них. Например, соединения формулы (Ia), где R^{5c} представляет собой гидроксигруппу, и каждый из R^{5a} , R^{5b} и R^{5d} представляет собой водород, может существовать в таутомерных формах:



Выражение «фармацевтически приемлемый» используется в настоящем документе для ссылки на те соединения, материалы, композиции и/или лекарственные формы, которые в рамках здравого медицинского суждения пригодны для применения в контакте с тканями людей и животных без проявления чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа и/или другой проблемы или осложнения, соразмерных с разумным соотношением пользы и риска.

Соединения формулы (I) могут формировать соли, которые также подпадают под объем настоящего изобретения. Если не указано иное, то подразумевается, что ссылка на соединение согласно настоящему изобретению включает в себя ссылку на одну или несколько его солей. Термин «соль(и)» служит для обозначения солей кислот и/или

оснований, образованных с неорганическими и/или органическими кислотами или основаниями. Кроме того, термин «соль(и)» может включать в себя цвиттерионы (внутренние соли), например, если соединение формулы (I) содержит как фрагмент основания, такой как амин или пиридиновое или имидазольное кольцо, и фрагмент кислоты, такой как карбоновая кислота. Предпочтительными являются фармацевтически приемлемые (т.е., нетоксичные, физиологически приемлемые) соли, например, такие как приемлемые соли металла и амина, в которых катион не вносит значимого вклада в токсичность и биологическую активность соли. Тем не менее, другие соли могут быть применимы, например, на стадиях выделения и очистки, которые могут применяться в процессе получения, а потому предусмотрены объемом настоящего изобретения. Соли соединений формулы (I) могут формироваться, например, посредством осуществления взаимодействия соединения формулы (I) с количеством кислоты или основания, таким как эквивалентное количество, в среде, такой как среда, в которой соль выпадает в осадок, или в водной среде с последующей лиофилизацией. Перечни подходящих солей могут быть найдены в документе *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), раскрытие которого включено в настоящий документ посредством ссылки.

Иллюстративные кислотно-аддитивные соли включают в себя ацетаты (такие как ацетаты, 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, глюкогоптанаты, глицерофосфаты, гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидрохлориды (образованные с соляной кислотой), гидробромиды (образованные с бромоводородом), гидройодиды, 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 сульфаты, образованные с серной кислотой), сульфонаты (такие как сульфонаты, упомянутые в настоящем документе), тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты, такие как тозилаты, ундеканоаты, и т. п.

Иллюстративные основно-аддитивные соли включают в себя соли аммония, соли щелочных металлов, такие как соли натрия, лития и калия; соли щелочно-земельных металлов, такие как соли кальция и магния; соли бария, цинка и алюминия; соли с органическими основаниями (например, с органическими аминами), такими как

триалкиламины, такие как триэтиламин, прокаин, дибензиламин, N-бензил-β-фенэтиламин, 1-эфенамин, N,N'-дибензилэтилендиамин, дегидроабиэтиламин, N-этилпиперидин, бензиламин, дициклогексиламин или сходные фармацевтически приемлемые амины, и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин, и т. п. Основные азотсодержащие группы могут быть кватернизованы таким агентами, как низшие алкилгалогениды (например, метил-, этил-, пропил- и бутилхлориды, бромиды или йодиды), диалкилсульфаты (например, диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфаты), длинноцепочечные галогены (например, децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, бромиды или йодиды), аралкилгалогениды (например, бензил- и фенэтилбромиды), и др. Предпочтительные соли включают в себя монохлориды, гидросульфаты, метансульфонаты, фосфаты или нитраты.

Соединения формулы (I) могут быть предоставлены в виде аморфных твердых веществ или кристаллических твердых веществ. Для получения соединений формулы (I) в виде твердого вещества может применяться лиофилизация.

Дополнительно следует понимать, что сольваты (например, гидраты) соединений формулы (I) также подпадают под объем настоящего изобретения. Термин «сольват» означает физическое взаимодействие соединения формулы (I) с одной или несколькими молекулами растворителя, органического или неорганического. Такое физическое взаимодействие включает в себя формирование водородных связей. В некоторых случаях сольват может быть выделен, например, если одна или несколько молекул растворителя включена в кристаллическую структуру кристаллического твердого вещества. «Сольват» охватывает как сольваты в жидкой фазе, так и поддающиеся выделению сольваты. Иллюстративные сольваты включают в себя гидраты, этаноляты, метаноляты, изопропаноляты, сольваты с ацетонитрилом и сольваты с этилацетатом. Способы сольватации известны из уровня техники.

Различные формы пролекарств являются хорошо известными из уровня техники и описаны в документах:

- 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); and
- 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, после их получения, соединения формулы (I) могут быть выделены и очищены с получением композиции, содержащей соединение формулы (I) в количестве, равном или большем 99 масс.% («по существу чистое»), которое затем используют или включают в состав смеси, как описано в настоящем документе. Такие «по существу чистые» соединения формулы (I) также предусмотрены в настоящем документе как часть настоящего изобретения.

Подразумевается, что «стабильное соединение» и «стабильная структура» указывают на соединение, которое в достаточной мере устойчиво, что чтобы успешно преодолеть выделение из реакционной смеси с пригодной степенью чистоты и включение в состав эффективного терапевтического средства. Предполагается, что настоящее изобретение воплощает стабильные соединения.

Подразумевается, что «терапевтически эффективное количество» включает в себя количество соединения согласно настоящему изобретению в отдельности или количество комбинации заявленных соединений, или количество соединения согласно настоящему изобретению в комбинации с другими активными ингредиентами, эффективно действующими в качестве агониста FXR или эффективными при лечении или профилактике нарушений, связанных с нарушенной регуляцией желчных кислот, таких как патологический фиброз, злокачественная опухоль, воспалительные нарушения, метаболические или холестатические нарушения.

Предполагается, что соединения согласно настоящему изобретению включают в себя все изотопы атомов, содержащихся в соединениях согласно настоящему изобретению. Изотопы включают в себя такие атомы, которые характеризуются тем же атомным числом, но различными массовыми числами. В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода включают в себя дейтерий (D) и тритий (T). Изотопы углерода включают в себя ^{13}C и ^{14}C . Меченые изотопами соединения согласно настоящему изобретению, как правило, могут быть получены традиционными методиками, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными описанным в настоящем документе, с использованием соответствующего меченого изотопом реагента вместо немеченого реагента, используемого в ином случае. Такие соединения имеют целый ряд потенциальных применений, например, в качестве стандартов и реагентов для определения способности потенциального фармацевтического соединения связываться с целевыми белками или рецепторами или для визуализации соединений согласно настоящему изобретению, связанных с биологическими рецепторами *in vivo* или *in vitro*.

Согласно другому варианту осуществления, настоящее изобретение относится композиции, содержащей по меньшей мере одно из соединений согласно настоящему

изобретению или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Согласно другому варианту осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений согласно настоящему изобретению или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Согласно другому варианту осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений согласно настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Согласно другому варианту осуществления, настоящее изобретение относится к способу получения соединения согласно настоящему изобретению.

Согласно другому варианту осуществления, настоящее изобретение относится к промежуточному соединению для получения соединения согласно настоящему изобретению.

Согласно другому варианту осуществления, настоящее изобретение относится к определенной выше фармацевтической композиции, дополнительно содержащей одно или несколько дополнительных терапевтических средств.

Полезность

Согласно одному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с нарушением регуляции желчных кислот, у нуждающегося в таком лечении пациента, причем способ включает в себя введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Согласно другому варианту осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с активностью фарнезоидного X-рецептора (FXR), у нуждающегося в таком лечении пациента, включающему в себя введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Согласно другому варианту осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, нарушения или состояния, включающему в себя введение нуждающемуся в таком лечении пациенту терапевтически эффективного количества по

меньшей мере одного из соединений согласно настоящему изобретению отдельно или, необязательно, в комбинации с другим соединением согласно настоящему изобретению и/или по меньшей мере другим типом терапевтического средства.

Согласно другому варианту осуществления, настоящее изобретение относится к способу индукции агонистического эффекта в отношении фарнезоидного X-рецептора (FXR) у пациента, включающему в себя введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Согласно некоторым вариантам осуществления, заболевание, нарушение или состояние, связанное с нарушением регуляции FXR, включает в себя патологический фиброз, злокачественную опухоль, воспалительные нарушения, метаболические или холестатические нарушения.

Согласно некоторым вариантам осуществления, заболевание, нарушение или состояние связаны с фиброзом, включая фиброз печени, билиарный фиброз, почечный фиброз, фиброз миокарда, кожи, глаз и поджелудочной железы.

Согласно другим вариантам осуществления, заболевание, нарушение или состояние связано с клеточно-пролиферативными нарушениями, такими как злокачественная опухоль. Согласно некоторым вариантам осуществления, злокачественная опухоль включает рост солидной опухоли или неоплазию. Согласно другим вариантам осуществления, злокачественная опухоль включает в себя метастазирование опухоли. Согласно некоторым вариантам осуществления, злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль печени, желчного пузыря, тонкой кишки, толстой кишки, почки, предстательной железы, мочевого пузыря, крови, кости, головного мозга, молочной железы, центральной нервной системы, шейки матки, ободочной кишки, эндометрия, пищевода, половых органов, мочеполового тракта, головы, гортани, легкого, мышечной ткани, шеи, слизистой оболочки полости рта или носа, яичника, поджелудочной железы, кожи, селезенки, желудка, яичка или щитовидной железы. Согласно другим вариантам осуществления, злокачественная опухоль представляет собой карциному, саркому, лимфому, лейкоз, меланому, мезотелиому, множественную миелому или саркому.

Примеры заболеваний, нарушений или состояний, связанных с активностью FXR, которые можно предупреждать, модулировать или лечить в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя без ограничения введение трансплантата, фиброзные нарушения (например, фиброз печени, почечный фиброз), воспалительные нарушения (например, острый гепатит, хронический гепатит, неалкогольный стеатогепатит (NASH), синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD)),

а также клеточно-пролиферативные расстройства (например, злокачественную опухоль, миелому, фиброму, гепатоцеллюлярную карциному, колоректальную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль предстательной железы, лейкоз, саркому Капоши, солидные опухоли).

Фиброзные нарушения, воспалительные нарушения, а также клеточно-пролиферативные нарушения, которые являются подходящими для предотвращения или лечения соединениями согласно настоящему изобретению, включают в себя без ограничения неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), алкогольный или неалкогольный стеатогепатит (NASH), острый гепатит, хронический гепатит, цирроз печени, первичный билиарный цирроз печени, первичный склерозирующий холангит, лекарственный гепатит, билиарный цирроз печени, портальную гипертензию, регенеративную недостаточность, гипофункцию печени, нарушение печеночного кровотока, нефропатию, синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), аномальную секрецию поджелудочной железы, доброкачественную гиперплазию предстательной железы, невропатическую болезнь мочевого пузыря, диабетическую нефропатию, фокально-сегментарный гломерулосклероз, IgA-нефропатию, нефропатию, вызванную лекарствами или трансплантацией, аутоиммунную нефропатию, волчаночный нефрит, фиброз печени, почечный фиброз, хроническое заболевание почек (CDD), диабетическое заболевание почек (DKD), фиброз кожи, келоиды, системный склероз, склеродермию, вирус-индуцированный фиброз, идиопатический легочный фиброз (IPF), интерстициальное заболевание легких, неспецифическую интерстициальную пневмонию (NSIP), обычную интерстициальную пневмонию (UIP), радиационно-индуцированный фиброз, семейный легочный фиброз, фиброз дыхательных путей, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), опухоль спинного мозга, грыжу межпозвоночного диска, стеноз позвоночного канала, сердечную недостаточность, фиброз миокарда, фиброз сосудов, периваскулярный фиброз, эпизоотический стоматит, злокачественную опухоль, миелому, фиброму, гепатоцеллюлярную карциному, колоректальную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль простаты, лейкоз, хронический лимфолейкоз, саркому Капоши, солидные опухоли, ишемический инфаркт, внутримозговое кровоизлияние, нейропатическую боль, периферическую нейропатию, возрастную макулярную дегенерацию (AMD), глаукому, фиброз глаза, рубцевание роговицы, диабетическую ретинопатию, пролиферативную витреоретинопатию (PVR), рубцующий пемфигоид, рубцевание после операции фильтрующего типа при глаукоме, болезнь Крона или системную красную волчанку; формирование келоида в результате аномального

заживления ран; фиброз, возникающий после трансплантации органов, миелофиброз и фиброиды. Согласно одному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения фиброзного нарушения, воспалительного нарушения или клеточно-пролиферативного нарушения, включающему в себя введение нуждающемуся в таком лечении пациенту терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного из соединений согласно настоящему изобретению отдельно или, необязательно, в комбинации с другим соединением согласно настоящему изобретению и/или по меньшей мере с одним другим типом терапевтического средства.

Согласно другому варианту осуществления, настоящее изобретение относится к соединению согласно настоящему изобретению для применения в терапии.

Согласно другому варианту осуществления, настоящее изобретение относится к соединению согласно настоящему изобретению для применения в терапии для лечения у него фиброзного нарушения, воспалительного нарушения или клеточно-пролиферативного нарушения.

Согласно другому варианту осуществления, настоящее изобретение также относится к использованию соединения согласно настоящему изобретению для производства лекарственного средства для лечения у него фиброзного нарушения, воспалительного нарушения или клеточно-пролиферативного нарушения.

Согласно другому варианту осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения фиброзного нарушения, воспалительного нарушения или клеточно-пролиферативного нарушения, включающему в себя введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества первого и второго терапевтического средства, где первое терапевтическое средство представляет собой соединение согласно настоящему изобретению.

Согласно другому варианту осуществления, настоящее изобретение относится к комбинированному препарату, состоящему из соединения согласно настоящему изобретению и дополнительного(ых) терапевтического(их) средства(средств) для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии.

Согласно другому варианту осуществления, настоящее изобретение относится к комбинированному препарату, состоящему из соединения согласно настоящему изобретению и дополнительного(ых) терапевтического(их) средства(средств) для одновременного, раздельного или последовательного применения при лечении фиброзного нарушения, воспалительного нарушения или клеточно-пролиферативного нарушения.

Соединения согласно настоящему изобретению могут применяться в комбинации с дополнительным(и) терапевтическим(и) средством(вами), таким(и) как одно или несколько противофиброзных и/или противовоспалительных терапевтических средств.

Согласно одному варианту осуществления, дополнительное(ые) терапевтическое(ие) средство(а), используемое(ые) в комбинированных фармацевтических композициях или комбинированных способах или комбинированных применениях, выбраны из одного или нескольких, предпочтительно одного-трех следующих терапевтических средств: ингибиторы TGF β рецептора (например, галунисертиб), ингибиторы синтеза TGF β (например, пирфенидон), ингибиторы рецепторных киназ фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и фактора роста фибробластов (FGF) (например, нинтеданиб), гуманизированное моноклональное антитело к $\alpha\upsilon\beta 6$ -интегрину (например, 3G9), рекомбинантный пентраксин-2 человека, рекомбинантный сывороточный амилоид Р человека, рекомбинантное антитело к TGF β -1, -2 и -3 человека, антагонисты рецептора эндотелина (например, мацитентан), гамма-интерферон, ингибитор с-Jun аминокс-терминальной киназы (JNK) (например, 4-[[9-[(3S)-тетрагидро-3-фуранил]-8-[(2,4,6-трифторфенил)амино]-9H-пурин-2-ил]амино]-*транс*-циклогексанол, 3-пентилбензол-уксусная кислота (PBI-4050), марганец (III)-содержащее тетразамещенное производное порфирина, моноклональное антитело к эотаксину-2, антитело к интерлейкину-13 (IL-13) (например, лебрикизумаб, тралокинумаб), биспецифическое антитело к интерлейкину-4 (IL-4) и интерлейкину-13 (IL-13), агонист рецептора тахикинина NK1 (например, [Sar⁹, Met(O₂)¹¹-субстанция Р), цинтредекин бесудотокс, полученное по технологии рекомбинантных ДНК моноклональное антитело IgG1-каппа к фактору роста соединительной ткани и полностью человеческое антитело IgG1-каппа, селективное в отношении СС-хемокинового лиганда 2 (например, карлумаб, CCX140), антиоксиданты (например, N-ацетилцистеин), ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (PDE5) (например, силденафил), средства для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, таких как антагонисты мускариновых рецепторов (например, тиотропий, ипратропия бромид), агонисты $\beta 2$ -адренергических рецепторов (например, сальбутамол, сальметерол), кортикостероиды (например, триамцинолон, дексаметазон, флутиказон), иммуносупрессирующие средства (например, такролимус, рапамицин, пимекролимус) и терапевтические средства, применимые для лечения фиброзных состояний, таких как фиброз печени, желчевыводящих путей и почечный фиброз, неалкогольная жировая болезнь печени (NALFD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), фиброз миокарда, идиопатический легочный фиброз (IPF) и системный склероз.

Терапевтические средства, применяемые для лечения таких фиброзных состояний, включают в себя без ограничения агонисты FXR (например, OCA, GS-9674 и LJN452), ингибиторы LOXL2 (например, симтузумаб), антагонисты LPA1 (например, BMS-986020 и SAR 100842), модуляторы PPAR (например, элафибранор, пиоглитазон и сароглитазар, IVA337), ингибиторы SSAO/VAP-1 (например, PXS-4728A и SZE5302), ингибиторы ASK-1 (например, GS-4997 или селонсертиб), ингибиторы ACC (например, CP-640186 и NDI-010976 или GS-0976), миметики FGF21 (например, LY2405319 и BMS-986036), ингибиторы каспаз (например, эмрикасан), ингибиторы NOX4 (например, GKT137831), ингибитор MGAT2 (например, BMS-963272), ингибиторы α V-интегрина (например, абитузумаб) и конъюгаты желчной кислоты/жирной кислоты (например, арамхол). Агонисты FXR различных вариантов осуществления настоящего изобретения также могут применяться в комбинации с одним или несколькими терапевтическими средствами, такими как ингибиторы CCR2/5 (например, ценикривирок), ингибиторы галектина-3 (например, TD-139, GR-MD-02), антагонисты лейкотриеновых рецепторов (например, типелукаст, монтелукаст), ингибиторы SGLT2 (например, дапаглифлозин, ремоглифлозин), агонисты рецептора GLP-1 (например, лираглутид и семаглутид), ингибиторы FAK (например, GSK-2256098), обратные агонисты CB1 (например, JD-5037), агонисты CB2 (например, APD-371 и JBT-101), ингибиторы аутотаксина (например, GLPG1690), ингибиторы пролил-тРНК-синтетазы (например, галофугенон), агонисты FPR2 (например, ZK-994) и агонисты THR (например, MGL:3196). Согласно другому варианту осуществления, дополнительное(ые) терапевтическое(ие) средство(а), используемое(ые) в комбинированных фармацевтических композициях или комбинированных способах или комбинированных применениях, выбрано из одного или нескольких, предпочтительно одного-трех, из иммуно-онкологических средств, таких как алемтузумаб, атезолизумаб, ипилимумаб, ниволумаб, офатумумаб, пембролизумаб и ритуксимаб.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены для любого из применений, описанных в настоящем документе, любыми подходящими способами, например, перорально, в виде таблеток, капсул (каждая из которых содержит составы с замедленным или пролонгированным высвобождением), пилюли, порошки, гранулы, эликсиры, настойки, суспензии, сиропы и эмульсии; сублингвально; буккально; парентерально, например, путем подкожных, внутривенных, внутримышечных или интратеральных инъекционных или инфузионных методик (например, в виде стерильных инъеклируемых водных или неводных растворов или суспензий); назально, включая введение в носовые перегородки, как например при помощи ингаляционного спрея; местно, как например в форме крема или мази; или ректально, как например в форме

суппозиториев. Они могут быть введены отдельно, но, как правило, вводятся с фармацевтическим носителем, выбранным на основе выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики.

Термин «фармацевтическая композиция» означает композицию, содержащую соединение согласно изобретению в комбинации, по меньшей мере, с одним дополнительным фармацевтически приемлемым носителем. «Фармацевтически приемлемый носитель» относится к средам, общепринятым в данной области техники для доставки биологически активных средств животным, в частности млекопитающим, включая, например, адъювант, вспомогательное вещество или несущую среду, такие как разбавители, консерванты, наполнители, регуляторы скорости потока, разрыхлители, смачивающие агенты, эмульгаторы, суспендирующие агенты, подсластители, вкусоароматизаторы, отдушки, антибактериальные средства, противогрибковые средства, лубриканты и распределяющие агенты, в зависимости от характера способа введения и лекарственной формы. Фармацевтически приемлемые носители включаются в состав в соответствии с целым рядом факторов, находящихся в рамках компетенции средних специалистов в данной области техники. Таковые включают в себя без ограничения: тип и природу включаемого в состав активного агента; субъекта, которому подлежит ввести содержащую агент композицию; предполагаемый путь введения композиции; и целевое терапевтическое показание к лечению. Фармацевтически приемлемые носители включают в себя как водные, так и неводные жидкие среды, а также различные твердые и полутвердые лекарственные формы. В дополнение к активному агенту такие носители могут включать в себя целый ряд различных ингредиентов и добавок, причем такие дополнительные ингредиенты включают в состав по целому ряду причин, например, связующие вещества, хорошо известные специалистам в данной области, для стабилизации активного агента. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, вовлеченных в их выбор, содержатся в различных легкодоступных источниках, таких как, например, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition (1990).

Используемые в настоящем документе термины «проведение лечения» или «лечение» относятся к подходу для получения полезных или желаемых результатов, включая клинические результаты, путем применения соединения или композиции согласно настоящему изобретению. Для целей данного изобретения, полезные или желаемые клинические результаты включают в себя 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 индукцию регресса заболевания, нарушения или состояния; стабилизация заболевания,

нарушения или состояния (например, предотвращение или задержка ухудшения течения заболевания, нарушения или состояния); отсрочка или замедление прогрессирования заболевания, нарушения или состояния; улучшение состояния при заболевании, нарушении или состоянии; снижение дозы одного или нескольких других лекарственных препаратов, требуемых для лечения заболевания, нарушения или состояния; и/или повышение качества жизни.

Фармацевтически приемлемые носители включаются в состав в соответствии с целым рядом факторов, находящихся в рамках компетенции средних специалистов в данной области техники. Таковые включают в себя без ограничения: тип и природу включаемого в состав активного агента; субъекта, которому подлежит ввести содержащую агент композицию; предполагаемый путь введения композиции; и целевое терапевтическое показание к лечению. Фармацевтически приемлемые носители включают в себя как водные, так и неводные жидкие среды, а также различные твердые и полутвердые лекарственные формы. В дополнение к активному агенту такие носители могут включать в себя целый ряд различных ингредиентов и добавок, причем такие дополнительные ингредиенты включают в состав по целому ряду причин, например, связующие вещества, хорошо известные специалистам в данной области, для стабилизации активного агента. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, вовлеченных в их выбор, содержатся в различных легкодоступных источниках, таких как, например, Allen, L. V. Jr. *et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes)*, 22nd Edition (2012), Pharmaceutical Press.

Режим дозирования для соединений согласно настоящему изобретению, без сомнения, будет варьироваться в зависимости от известных факторов, таких как фармакодинамические характеристики конкретного агента и его способ и путь введения; вид, возраст, пол, состояние здоровья, медицинский диагноз и масса тела реципиента; природа и степень симптомов; вид сопутствующего лечения; регулярность лечения; путь введения, функции почек и печени пациента и целевой эффект.

В качестве общего предписания, суточная пероральная доза каждого активного ингредиента, применяемого для показанных эффектов, будет находиться в диапазоне приблизительно от 0,01 приблизительно до 5000 мг в сутки, предпочтительно приблизительно от 0,01 приблизительно до 1000 мг в сутки, и наиболее предпочтительно приблизительно от 0,01 приблизительно до 250 мг в сутки. При внутривенном введении, наиболее предпочтительные дозы будут находиться в диапазоне приблизительно от 0,01 приблизительно до 10 мг/кг/мин во процессе инфузии с постоянной скоростью. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены в виде однократной суточной дозы,

или общая суточная доза может быть введена два, три или четыре раза в сутки в виде кратных доз.

Соединения обычно вводят в смеси с подходящими фармацевтическими разбавителями, вспомогательными веществами или носителями (в совокупности именуемыми в этом документе фармацевтическими носителями), подходящим образом выбранными исходя из предполагаемой формы введения, например, в виде пероральных таблеток, капсул, эликсиров и сиропов, и в соответствии с традиционной фармацевтической практикой.

Подходящие для введения лекарственные формы (фармацевтические композиции) могут содержать приблизительно от 0,1 миллиграмма приблизительно до 2000 миллиграммов активного ингредиента на единицу дозирования. В таких фармацевтических композициях активный ингредиент обычно будет присутствовать в количестве приблизительно 0,1-95 масс.% относительно общей массы композиции.

Типичная капсула для перорального введения содержит по меньшей мере одно из соединений согласно 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 во флакон по меньшей мере одного из соединений согласно настоящему изобретению (250 мг), асептической лиофилизации и герметизирования. При использовании, для получения препарата для инъекций содержимое флакона смешивают с 2 мл физиологического солевого раствора.

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

При применении в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению вышеупомянутые другие терапевтические средства могут применяться, например, в количествах, указанных как в *Physicians' Desk Reference*, так как и в изложенных выше патентах, или как иным образом определено специалистом в данной области техники.

В частности, при предоставлении в виде единичной дозированной формы, существует потенциальная возможность химического взаимодействия между объединенными активными ингредиентами. По этой причине, если соединение согласно настоящему изобретению и второе терапевтическое средство объединяют в единичной дозированной форме, то они включаются в состав таким образом, чтобы физический контакт между активными ингредиентами был минимизирован (то есть, уменьшен), хотя активные ингредиенты и объединяются в единичной дозированной форме. Например, один активный ингредиент может быть снабжен энтеросолюбильным покрытием. Путем нанесения энтеросолюбильного покрытия на один из активных ингредиентов можно не только минимизировать контакт между объединенными активными ингредиентами, но также возможно регулировать высвобождение одного из указанных компонентов в желудочно-кишечном тракте, так что один из указанных компонентов не высвобождается в желудке, а высвобождается в тонком кишечнике. Один из активных ингредиентов также может быть снабжен покрытием из вещества, которое влияет на замедленное высвобождение на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, а также служит для минимизации физического контакта между объединенными активными ингредиентами. Кроме того, компонент с замедленным высвобождением может быть дополнительно снабжен энтеросолюбильным покрытием, так что высвобождение этого компонента происходит только в тонком кишечнике. Еще один подход может предусматривать составление комбинированного продукта, в котором один компонент снабжен покрытием из полимера для пролонгированного и/или энтеросолюбильного высвобождения, и другой компонент также снабжен покрытием из полимера, такого как гидроксипропилметилцеллюлоза низкой вязкости (HPMC), или из других подходящих веществ, известных в данной области техники, для дополнительного разделения активных компонентов. Снабжение полимерным покрытием служит формированию дополнительного барьера для взаимодействия с другим компонентом.

Указанные, а также другие способы минимизации контакта между компонентами комбинированных продуктов согласно настоящему изобретению, вводимых в единичной дозированной форме или вводимых в отдельных формах, но в одно и то же время одинаковым образом, будут очевидны специалистам в данной области техники, располагающим настоящим раскрытием.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены отдельно или в комбинации с одним или несколькими, предпочтительно с одним-тремя, дополнительными терапевтическими средствами. Под «введением в комбинации» или под «комбинированной терапией» подразумевается, что соединение согласно настоящему изобретению и одно или

несколько, предпочтительно, от одного до трех, дополнительных терапевтических средств одновременно вводят подвергаемому лечению млекопитающему. При введении в комбинации, каждый компонент может вводиться в то же самое время или последовательно в любом порядке в разные моменты времени. Таким образом, каждый компонент может быть введен отдельно, но достаточно близко по времени, чтобы обеспечить желаемый терапевтический эффект.

Предполагается, что комбинированная терапия охватывает введение указанных терапевтических средств в последовательной манере, т. е. при которой каждое терапевтическое средство вводится в различное время, а также введение указанных терапевтических средств или по меньшей мере двух из терапевтических средств по существу в последовательной манере. По существу последовательное введение может осуществляться, например, путем введения субъекту единичной дозированной формы с фиксированным соотношением каждого терапевтического средства или множества единичных дозированных форм для каждого из терапевтических средств. Последовательное или по существу последовательное введение каждого терапевтического средства может выполняться любым подходящим путем введения, включая без ограничения пероральные пути, внутривенные пути, внутримышечные пути и прямое всасывание через слизистые оболочки тканей. Терапевтические средства могут быть введены одним и тем же путем или различными путями. Например, первое терапевтическое средство выбранной комбинации может быть введено посредством внутривенной инъекции, тогда как другие терапевтические средства комбинации могут быть введены перорально. В качестве альтернативы, например, все терапевтические средства могут быть введены перорально, или все терапевтические средства могут быть введены посредством внутривенной инъекции. Комбинированная терапия также может охватывать введение описанных выше терапевтических средств в дополнительной комбинации с другими биологически активными ингредиентами и нелекарственными видами лечения (например, хирургическое лечение или радиационная терапия). В тех случаях, когда комбинированная терапия дополнительно включает в себя нелекарственное лечение, такое нелекарственное лечение может проводиться в любое подходящее время при условии достижения благоприятного эффекта от совместного действия комбинации терапевтических средств и нелекарственного лечения. Например, в соответствующих случаях, благоприятный эффект все еще достигается после того, как нелекарственное лечение временно исключается из схемы введения терапевтических средств, возможно на сутки или даже недели.

Соединения согласно настоящему изобретению также применимы в качестве стандартных или контрольных соединений, например, в качестве стандарта или контроля

качества в тестах или методах анализах с использованием агонистов FXR. Такие соединения могут быть предоставлены в коммерческом наборе, например, для использования в фармацевтическом исследовании, связанных с активностью агониста FXR. Например, соединение согласно настоящему изобретению может быть использовано в качестве контроля при некотором анализе с целью сравнения его известной активности с соединением с неизвестной активностью. Это сможет гарантировать экспериментатору правильность проведения анализа и предоставит основу для сравнения, особенно если тестируемое соединение представляет собой производное контрольного соединения. При разработке новых методов анализа или протоколов соединения согласно настоящему изобретению могут быть использованы для тестирования их эффективности.

Настоящее изобретение также охватывает изделие. Предполагается, что используемый в настоящем документе термин «изделие» включает в себя без ограничения наборы и упаковки. Изделие согласно настоящему изобретению включает в себя: (a) первый контейнер; (b) расположенную в первом контейнере фармацевтическую композицию, где данная композиция содержит: первое терапевтическое средство, содержащее соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую солевую форму; и (c) листовку-вкладыш в упаковку, в которой указано, что фармацевтическая композиция может быть использована для лечения дислипидемий и их осложнений. Согласно другому варианту осуществления, на листовке-вкладыше в упаковку указано, фармацевтическая композиция может быть использована в комбинации (как определено ранее) со вторым терапевтическим средством для лечения фиброза и его последствий. Изделие может дополнительно содержать: (d) второй контейнер, где компоненты (a) и (b) расположены внутри второго контейнера, и компонент (c) расположен внутри или снаружи второго контейнера. Расположение в первом и втором контейнерах означает, что соответствующий контейнер содержит предмет обсуждения внутри своих границ.

Первый контейнер представляет собой емкость, используемую для размещения фармацевтической композиции. Этот контейнер может быть предназначен для производства, хранения, доставки и/или индивидуальной/оптовой продажи. Предполагается, что первый контейнер охватывает бутылку, банку, флакон, колбу, шприц, тубу (например, для приготовления крема) или любой другой контейнер, используемый для изготовления, размещения, хранения или распространения фармацевтического продукта.

Второй контейнер представляет собой контейнер, используемый для размещения первого контейнера и, необязательно, листовки-вкладыша в упаковку. Примеры второго контейнера включают в себя без ограничения коробки (например, картонные или пластиковые), контейнеры, картонные упаковки, пакеты (например, бумажные или

пластиковые пакеты), пауч-упаковки и мешки. Листовка-вкладыш в упаковку может быть физически прикреплен к внешней стороне первого контейнера с помощью ленты, клея, скоб или другого способа крепления, или может находиться внутри второго контейнера без каких-либо физических средств крепления к первому контейнеру. В качестве альтернативы, листовка-вкладыш в упаковку расположена с внешней стороны второго контейнера. При расположении с внешней стороны второго контейнера предпочтительно, чтобы листовка-вкладыш в упаковку была физически прикреплена с помощью ленты, клея, скоб или другого способа крепления. В качестве альтернативы, она может примыкать к внешней стороне второго контейнера или соприкасаться с ней без физического прикрепления.

Листовка-вкладыш в упаковку представляет собой этикетку, бирку, маркер, на которых приведена информация, относящаяся к фармацевтической композиции, расположенной внутри первого контейнера. Приводимая информация обычно будет определяться регуляторным органом, контролирующим область, в которой должно продаваться изделие (например, Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США). Предпочтительно, на листовке-вкладыше в упаковку конкретно приводятся показания, в отношении которых была одобрена фармацевтическая композиция. Листовка-вкладыш в упаковку может быть изготовлена из любого материала, на котором человек может прочесть содержащуюся в ней или на ней информацию. Листовка-вкладыш предпочтительно представляет собой пригодный для печати материал (например, бумагу, пластик, картон, фольгу, бумагу или пластик с клейкой подложкой), на котором была оформлена (например, напечатана или нанесена) желаемая информация.

Способы получения

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены множеством способов, доступных специалисту в области органического синтеза. Общие схемы синтеза для получения соединений согласно настоящему изобретению описаны ниже. Указанные схемы являются иллюстративными и не имеют целью ограничить возможные методики, которые специалист в данной области техники может использовать для получения соединений, раскрытых в настоящем документе. Различные способы получения соединений согласно настоящему изобретению будут очевидны специалисту в данной области техники. Примеры соединений согласно настоящему изобретению, полученных способами, описанными в общих схемах, приведены в разделе «Примеры» далее в тексте настоящего документа. Получение гомохиральных примеров может осуществляться методиками, известными специалисту в данной области техники. Например, гомохиральные соединения могут быть получены путем разделения рацемических продуктов или диастереоизомеров методом препаративной HPLC с хиральной

неподвижной фазой. В качестве альтернативы, соединения примеров могут быть получены способами, известными для получения энантиомерно или диастереоизмерно обогащенных продуктов.

Реакции и методики, описанные в данном разделе, проводят в растворителях, соответствующих используемым реагентам и веществам, и подходят для проводимых преобразований. Кроме того, в представленном ниже описании способов синтеза следует понимать, что все предложенные реакционные условия, включая выбор растворителя, реакционной атмосферы, температуры реакции, длительности эксперимента и процедуры выделения продукта реакции, выбраны в качестве условий, стандартных для этой реакции, что должно быть без труда понято специалистом в данной области техники. Специалистам в области органического синтеза следует понимать, что функциональные группы, присутствующие в различных частях молекулы, должны быть совместимы с предложенными реагентами и реакциями. Такие ограничения применительно к заместителям, совместимым к реакционным условиям, будут совершенно очевидны специалисту в данной области техники, с наличием альтернатив, требуемых в случаях, когда присутствуют несовместимые заместители. Иногда, с целью получения соединения согласно настоящему изобретению это потребует решения изменить порядок стадий синтеза или выбрать одну конкретную технологическую схему, а не другую. Также следует понимать, что другим важным аспектом при планировании какого-либо пути синтеза в этой области является разумный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционно-способных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в настоящем изобретении. Авторитетным источником, в котором для практикующего квалифицированного специалиста описано множество альтернатив, является документ Wuts and Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, Wiley and Sons (2007).

Примеры

Последующие примеры иллюстрируют частные и предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения и не ограничивают объем настоящего изобретения. Химические сокращения и символы, а также научные сокращения и символы, характеризуются их обычными и общепринятыми значениями, если не указано иное. Дополнительные сокращения, используемые в разделе «Примеры» и в других частях настоящей заявки, определены ниже. Обычные промежуточные соединения, как правило, применимы для получения более чем одного примера и определяются последовательно (например, промежуточное соединение 1, промежуточное соединение 2) и сокращаются в виде промежут. соед. 1 или I1, промежут. соед. 2 или I2. Соединения примеров

определяются примером и стадией, на которой они были получены (например, «1-А» означает «пример 1, стадия А»), или только примером, где соединение представляет собой соединение, указанное в заголовке примера (например, «1» означает соединение, указанное в заголовке примера 1). В некоторых случаях, описываются альтернативные способы получения промежуточных соединений или примеров. Химики-специалисты в области химического синтеза часто могут посоветовать альтернативные способы получения, которые могут быть желательны исходя из одного или нескольких соображений, таких как меньшее время реакции, менее дорогие исходные вещества, простота осуществления или выделения, улучшенный выход, подверженность катализу, предупреждение использования токсичных реагентов, доступность специализированного оборудования и уменьшенное число линейных стадий. Описание альтернативных способов получения имеет своим намерением предоставить дополнительную возможность получения примеров согласно настоящему изобретению. В некоторых случаях, некоторые функциональные группы в описанных примерах и формуле изобретения могут быть заменены хорошо известными биоизостерными заменами, известными в данной области техники, например, замена карбоксильной группы тетразольным или фосфатным фрагментом. В данных ^1H -ЯМР, собранных в дейтерированном диметилсульфоксиде, при обработке данных применялось подавление сигнала воды. Представленные спектры являются некорректированными на эффекты подавления сигнала воды. Протоны с сигналами, смежными с частотой подавления сигнала воды около 3.35 м.д. характеризуются уменьшенной интенсивностью сигнала.

Сокращения

Сокращения, используемые в настоящем документе, определены следующим образом: «1×» для однократного, «2×» для двукратного, «3×» для трехкратного, «°C» для градусов Цельсия, «экв.» для эквивалента или эквивалентов, «г» для грамма или граммов, «мг» для миллиграмма или миллиграммов, «л» для литра или литров, «мл» для миллилитра или миллилитров, «мкл» для микролитра или микролитров, «н» для нормальности, «М» для молярности, «ммоль» для миллимоля или миллимолей, «мин» для минуты или минут, «ч» для часа или часов, «к. т.» для комнатной температуры, «RBF» для круглодонной колбы, «атм» для атмосферы, «psi» для фунтов на квадратный дюйм, «конц.» для концентрированного, «RCM» для реакции обмена метатезиса с замыканием цикла, «нас.» или «насыщ.» для насыщенного, «SFC» для сверхкритической жидкостной хроматографии, «MW» для молекулярной массы, «mp» для точки плавления, «ee» для энантиомерного избытка, «MS» или «Mass Spec» для масс-спектрометрии, «ESI» для масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением, «HR» для высокого разрешения, «HRMS» для масс-

спектрометрии высокого разрешения, «LCMS» для жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии, «HPLC» для жидкостной хроматографии высокого давления, «RP HPLC» для HPLC 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, «с» для синглета, «д» для дублета, «т» для триплета, «кв» для квартета, «м» для мультиплета, «ушир.» для уширенного, «Гц» для герц, и «α», «β», «R», «S», «E» и «Z» являются стереохимическими обозначениями, знакомыми специалисту в данной области техники.

Последующие сокращения используются в схемах, примерах и других частях настоящего документа:

EtOAc = этилацетат

DMF = диметилформамид

THF = тетрагидрофуран

K₂CO₃ = карбонат калия

Na₂CO₃ = карбонат натрия

MgSO₄ = сульфат магния

DCM = CH₂Cl₂ = дихлорметан

MeOH = метанол

HCl = соляная кислота

AcOH = уксусная кислота

Cs₂CO₃ = карбонат цезия

DMSO = диметилсульфоксид

TEA = триэтиламин

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

DMAP = 4-диметиламинопиридин

2-DMAP = 2-диметиламинопиридин

PCC = пиридиния хлорхромат

PDC = пиридиния дихромат

DIBAL-H = гидрид диизобутилалюминия

rotovar = роторное упаривание

мин = минута(ы)

ч = час(ы)

сут = сутки(ок)

к. т. = комнатная температура

мл = миллилитр

г = грамм(ы)

мг = миллиграмм(ы)

ммоль = миллимоль(и)

LRMS = масс-спектрометрия низкого разрешения

ЯМР = ядерный магнитный резонанс

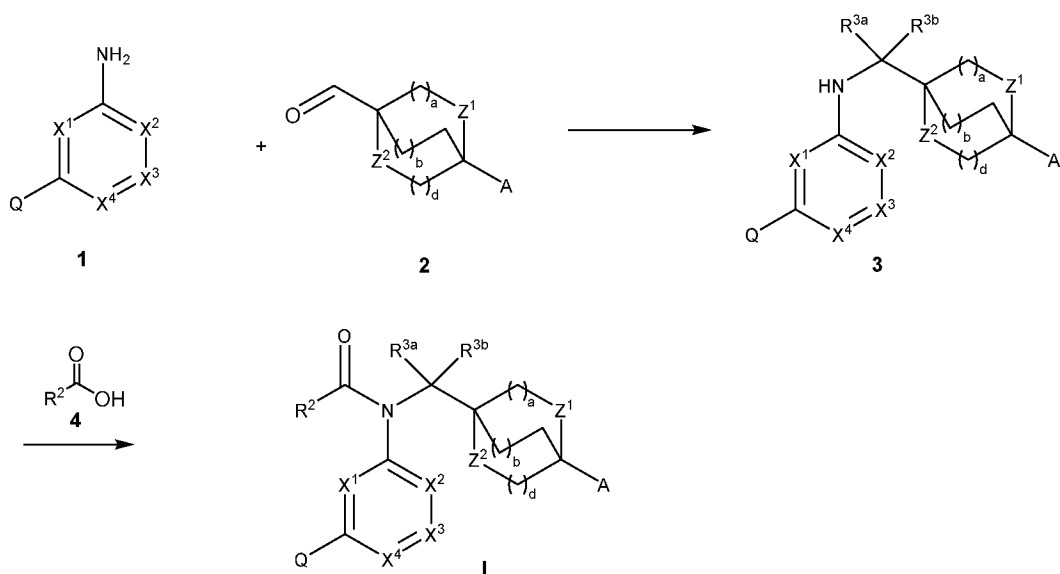
HPLC = высокоэффективная жидкостная хроматография

Синтез

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены целым рядом способов, хорошо известных специалисту в области органического синтеза. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы с использованием способов, описанных ниже, наряду со способами синтеза, известными в области органической химии, или вариациями, принимаемыми во внимание специалистами в данной области техники. Предпочтительные способы включают в себя без ограничения способы, описанные ниже. Все ссылки, процитированные в настоящем документе, включены в него во всей их полноте посредством ссылки.

Новые соединения формулы I могут быть получены с использованием реакций и методик, описанных в данном разделе. Реакции проводят в растворителях, соответствующих используемым реагентам и веществам, и подходят для проводимых преобразований. Кроме того, в представленном ниже описании способов синтеза следует понимать, что все предложенные реакционные условия, включая растворитель, реакционную атмосферу, температуру реакции, длительность эксперимента и процедуры выделения продукта реакции, выбраны в качестве условий, стандартных для этой реакции, что должно быть без труда понято специалистом в данной области техники. Специалисту в области органического синтеза следует понимать, что функциональные группы, присутствующие в различных частях указанной молекулы, должны быть совместимы с предложенными реагентами и реакциями. Не все соединения формулы I, относящиеся к данному классу, могут быть совместимы с некоторыми из реакционных условий, требуемых в некоторых из описанных способов. Такие ограничения применительно к заместителям, совместимым к реакционным условиям, будут совершенно очевидны специалисту в данной области техники, и могут быть использованы альтернативные способы.

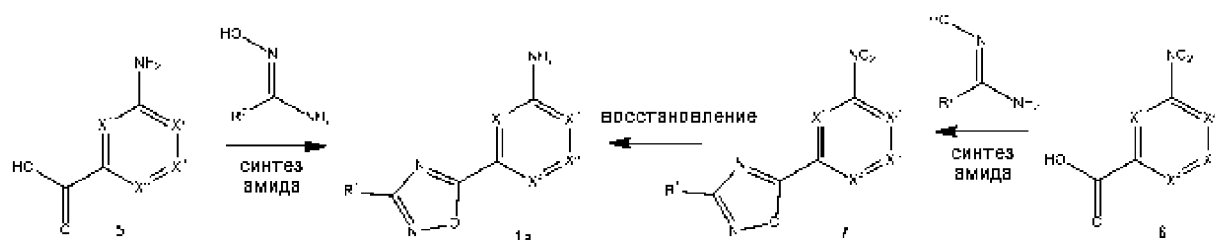
Схема 1



На схеме 1 описан синтез соединений формулы **I**. Промежуточное соединение **3** может быть синтезировано путем сочетания промежуточного соединения **1** и промежуточного соединения **2** в условиях восстановительного аминирования, которые представляют собой известные способы, знакомые специалисту в данной области техники. Синтез имина может происходить в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, в подходящем полярном протонном растворителе (например, MeOH и EtOH) при комнатной температуре или при температуре кипения растворителя, с последующим восстановлением имина восстановителями (например, цианборгидрид натрия и триацетоксиборгидрид натрия) с получением промежуточного соединения **3**. Промежуточное соединение **4** может быть получено из коммерческих источников или может быть синтезировано известными способами, знакомыми специалисту в данной области техники. Промежуточное соединение **4** может быть активировано для ацилирования с использованием любого числа реагентов, знакомых специалисту в данной области техники (например, оксихлорид фосфора, тионилхлорид, оксалилхлорид, метилхлороформиат и этилхлороформиат), в полярном апротонном растворителе (например, DCM и THF) при температурах в диапазоне от -30°C до 0°C . Затем может быть осуществлено взаимодействие активированной промежуточной кислоты с промежуточным соединением **3** в присутствии основания (например, пиридин, DMAP, 2-(диметиламино)пиридин и N-метилморфолин, или комбинация по меньшей мере из двух из них) с получением соединений формулы **I**.

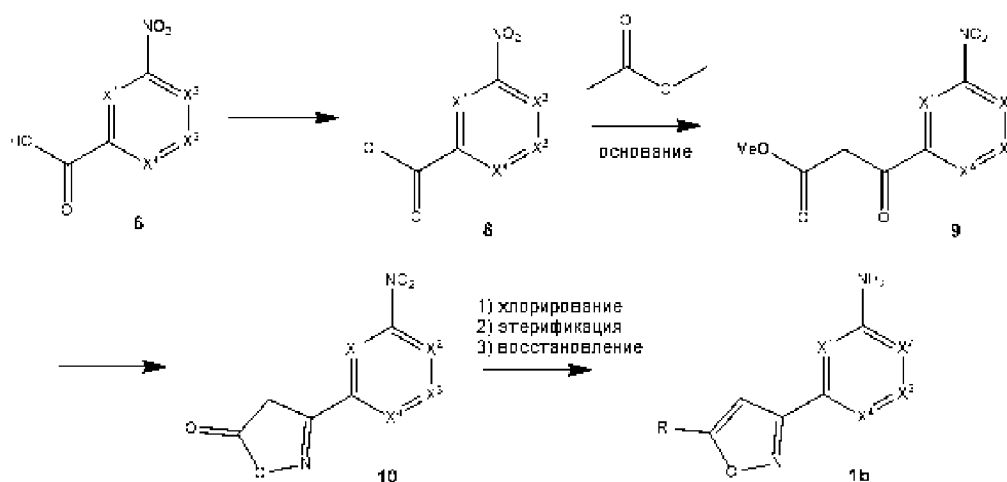
Промежуточные соединения **1(a-m)** (схема 1) могут быть получены различными путями, что отражено на схемах 2-10, с использованием множества различных способов, знакомых специалисту в данной области техники, включая без ограничения следующие способы.

Схема 2



На схеме 2 описан синтез промежуточного соединения **1a**. Промежуточные соединения **5** и **6** могут быть получены из коммерческих источников или могут быть синтезированы известными способами, знакомыми специалисту в данной области техники. Промежуточное соединение **5** или **6** может быть сочетано с различными замещенными амидоксимами (полученными из соответствующих нитрилов в реакции с гидроксиламином; см. документ Hirawat, S., et al. WO 2006/110483) с использованием реагента амидного сочетания (например, CDI, BOP и EDC) в полярном апротонном растворителе (например, THF, 1,4-диоксан и DMF) при комнатной температуре. Ациклическое промежуточное соединение может быть затем циклизовано при повышенных температурах (60°C-100°C) с получением промежуточного соединения **1a** или промежуточного соединения **7**. В качестве альтернативы, может проводиться циклизация *in situ* путем проведения сочетания соединения **5** или **6** с амидоксимами при повышенных температурах (60°C-100°C). Полученное тем самым промежуточное нитросодержащее соединение **7** может быть восстановлено с использованием условий, знакомых специалисту в данной области техники, включая без ограничения восстановление в присутствии катализатора, такого как Pd, и газообразного водорода при давлении и температуре окружающей среды с получением промежуточного соединения **1a**.

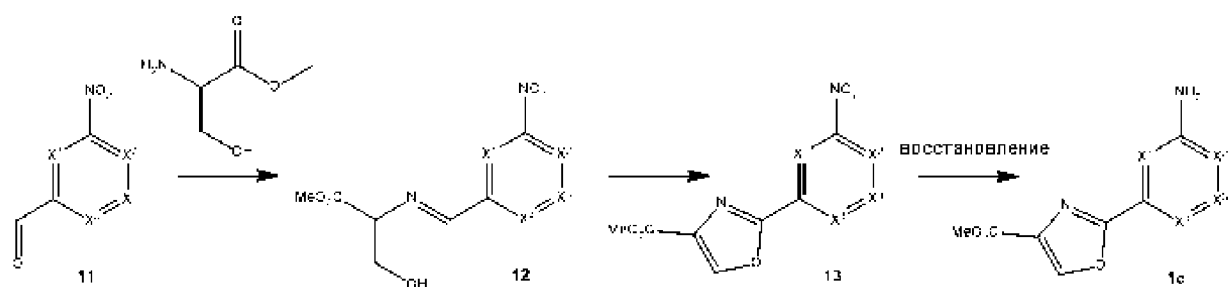
Схема 3



На схеме 3 описан синтез промежуточных соединений **1b**. Промежуточное соединение **8** может быть получено из промежуточного соединения **6** путем использования

любого числа реагентов, знакомых специалисту в данной области техники, но не ограничивающихся реагентами, описанными в настоящем документе (например, оксихлорид фосфора, тионилхлорид, оксалилхлорид, метилхлороформиат и этилхлороформиат), в полярном апротонном растворителе (например, DCM и THF) при температурах в диапазоне от -30°C до температуры кипения растворителя. Промежуточное соединение **8** может быть обработано метилацетатом, предобработано основанием, таким как *n*-BuLi, в растворителе, таком как без ограничения THF или эфир, с получением промежуточного соединения **9** (как описано в документе Douglass, T. et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 7488-7494). В качестве альтернативы, промежуточное соединение **9** может быть синтезировано, как описано в документе France, S. et al. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4218–4221. Промежуточное соединение **9** может быть обработано гидрохлоридом гидроксилamina в полярном протонном растворителе, таком как MeOH, EtOH и вода, в присутствии основания, такого как K_2CO_3 , с получением промежуточных соединений, представленных формулой **10** (как описано в документе Wittman, M. D., et al. WO 2015/195880 A1). Промежуточное соединение **10** может быть обработано такими реагентами, как POCl_3 и SOCl_2 , в присутствии основания, такого как Et_3N и DIPEA, с целью хлорирования (как описано в документе Wittman, M. D., et al. WO 2015/195880 A1), с последующей обработкой алкоксидами металлов с получением соответствующих замещенных промежуточных соединений, которые могут быть восстановлены в присутствии катализатора, такого как Pd, и газообразного водорода при давлении и температуре окружающей среды с получением промежуточного соединения **1b**.

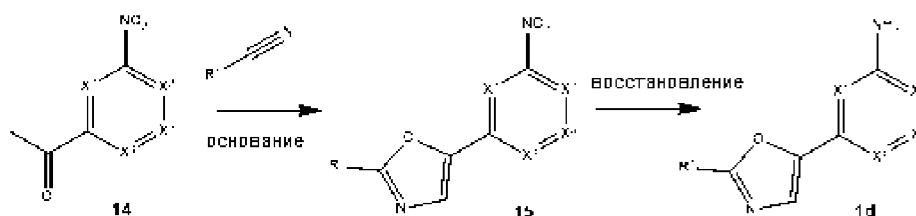
Схема 4



На схеме 4 описан синтез промежуточных соединений **1c**. Промежуточное соединение **11** может быть получено из коммерческих источников или может быть синтезировано известными способами, знакомыми специалисту в данной области техники. Промежуточное соединение **11** может быть конденсировано со сложным эфиром серина в присутствии основания (например, Et_3N и DIPEA) и осушителя, такого как MgSO_4 , с получением промежуточного соединения **12**. Промежуточное соединение **12** может быть преобразовано до промежуточного соединения **13** путем обработки BrCCl_3 и основанием, таким как DBU, в хлорсодержащем растворителе (например, CH_2Cl_2 и DCE) при

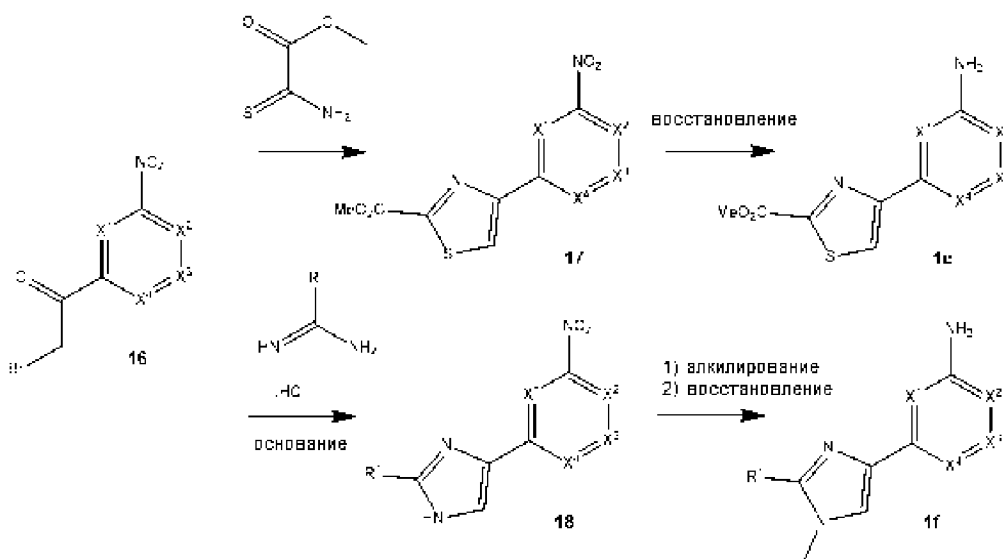
температуре окружающей среды, как описано в документе Graham, T. H., *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3614-3617. Промежуточное нитросодержащее соединение **13** может быть восстановлено с использованием условий, знакомых специалисту в данной области техники, включая без ограничения восстановление в присутствии катализатора, такого как Pd, и газообразного водорода при давлении и температуре окружающей среды с получением промежуточных соединений **1c**.

Схема 5



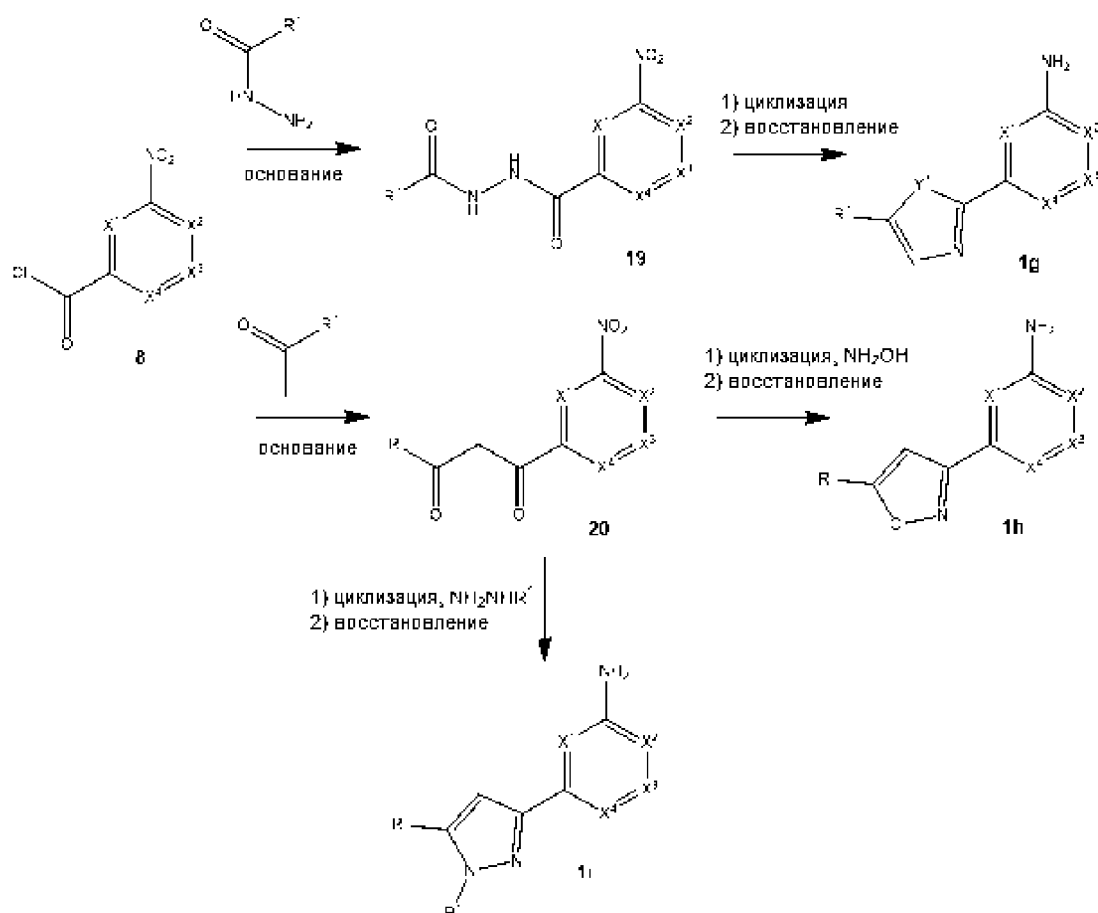
На схеме 5 описан синтез промежуточных соединений **1d**. Промежуточные соединения **14** могут быть получены из коммерческих источников или могут быть синтезированы известными способами, знакомыми специалисту в данной области техники. Промежуточные соединения **14** могут быть обработаны диацетатом йодбензола в присутствии трифторметансульфоновой кислоты и замещенного нитрила с получением оксазолов, как описано в документе Varma, R. S. et al *J. Heterocyclic Chem.* **1998**, *35*, 1533. Полученное тем самым промежуточное нитросодержащее соединение **15** может быть восстановлено с использованием условий, знакомых специалисту в данной области техники, включая без ограничения восстановление в присутствии катализатора, такого как Pd, и газообразного водорода при давлении и температуре окружающей среды с получением промежуточных соединений **1d**.

Схема 6



На схеме 6 описан синтез промежуточных соединений **1e** и **1f**. Промежуточное соединение **16** может быть получено из коммерческих источников или может быть синтезировано известными способами или их модификациями, знакомыми специалисту в данной области техники (как описано в документе *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **2017**, 27, 2192-2196). Промежуточное соединение **16** может быть обработано метилтиооксаматом в условиях нагревания в протонном полярном растворителе (например, MeOH и EtOH) с получением соединений, представленных промежуточным соединением **17**, как описано в документе Wright, S. W., *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 3865-3877. Полученное тем самым промежуточное нитросодержащее соединение **17** может быть восстановлено с использованием условий, знакомых специалисту в данной области техники, включая без ограничения восстановление в присутствии катализатора, такого как Pd, и газообразного водорода при давлении и температуре окружающей среды с получением промежуточных соединений **1e**. В качестве альтернативы, промежуточное соединение **16** может быть обработано амидином в полярном апротонном растворителе (например, MeCN и DMF) в присутствии основания, такого как K₂CO₃, в условиях нагревания с получением промежуточного соединения **18**. Промежуточное соединение **18** может быть алкилировано с использованием множества различных способов, знакомых специалисту в данной области техники, включая без ограничения обработку в щелочных условиях в присутствии алкилирующего агента, с получением промежуточного N-алкилимидазола, который может быть восстановлен в присутствии катализатора, такого как Pd, и газообразного водорода при давлении и температуре окружающей среды с получением промежуточного соединения **1f**.

Схема 7



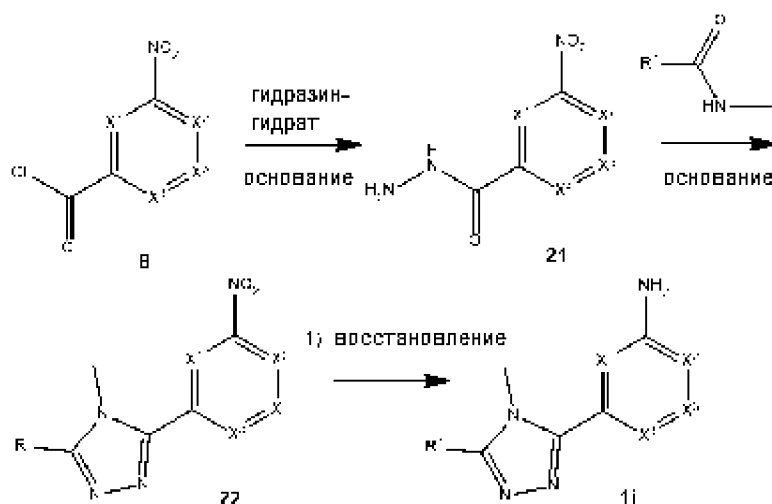
Промежуточные соединения **1g**, **1h** или **1i** могут быть синтезированы из промежуточного соединения **8**, следуя методикам синтеза, отраженным на схеме 7. Промежуточное соединение **8** может быть сочтано с гидразидом кислоты в полярном апротонном растворителе (например, THF, 1,4-диоксан, DMF и MeCN) в присутствии основания (например, Et₃N и DIPEA) с получением промежуточного соединения **19**. Промежуточное соединение **19** 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). Полученное тем самым циклизованное промежуточное соединение может быть восстановлено в присутствии катализатора, такого как Pd, и газообразного водорода при давлении и температуре окружающей среды с получением промежуточного соединения **1g**.

Метилкетоны могут быть предобработаны основанием, а затем приведены во взаимодействие с промежуточным соединением **8** с получением промежуточного соединения **20**, как описано в документе France, S. et al. *Org. Lett.* **2016**, 18, 4218–4221. Промежуточное соединение **20** может быть обработано гидразиновой солью в полярном протонном растворителе (таком как MeOH и EtOH) в условиях нагревания с получением

пиразола (как описано в документе Cadilla, R., et al. WO 03/074495 A1). Полученное тем самым промежуточное нитросодержащее соединение может быть восстановлено в присутствии катализатора, такого как Pd, и газообразного водорода при давлении и температуре окружающей среды с получением промежуточного соединения **1i**.

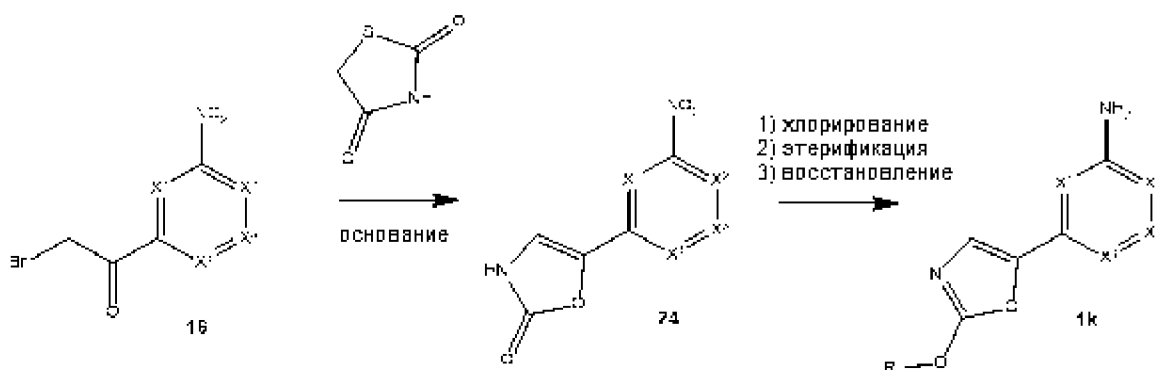
Промежуточное соединение **20** может также подвергаться взаимодействию с гидрохлоридом гидроксилamina в полярном протонном растворителе, таком как этанол, при температуре кипения растворителя с получением замещенного изоксазола (как описано в документе Cadilla, R., et al. WO 03/074495 A1). Полученное тем самым промежуточное нитросодержащее соединение может быть восстановлено в присутствии катализатора, такого как Pd, и газообразного водорода при давлении и температуре окружающей среды с получением промежуточного соединения **1h**.

Схема 8



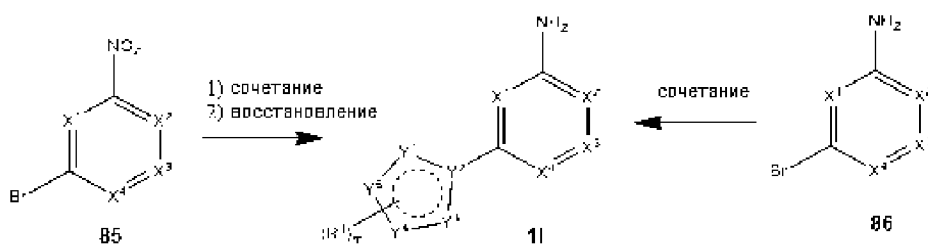
Промежуточное соединение **8** может быть сочетано с гидразингидратом в полярном апротонном растворителе (например, THF, 1,4-диоксан, DMF и MeCN) в присутствии основания (например, Et₃N и DIPEA) с получением промежуточного соединения **21**. Промежуточное соединение **21** может быть подвергнуто взаимодействию с замещенным амидом в присутствии трифторметансульфонового ангидрида и 2-фторпиридина в условиях нагревания с получением промежуточного соединения **22**, как описано в документе Charette, A. B. et al. *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 1184–1187. Полученное тем самым промежуточное соединение **22** может быть восстановлено с использованием условий, знакомых специалисту в данной области техники, включая без ограничения восстановление в присутствии катализатора, такого как Pd, и газообразного водорода при давлении и температуре окружающей среды с получением промежуточного соединения **1j**.

Схема 9



На схеме 9 описан синтез промежуточных соединений **1k**. Промежуточное соединение **16** может быть получено из коммерческих источников или может быть синтезировано известными способами или их модификациями, знакомыми специалисту в данной области техники (как описано в документе *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **2017**, 27, 2192-2196). Промежуточное соединение **16** может быть обработано тиазолидиндионом в полярных растворителях, таких как DMF и DMAc, в присутствии основания, такого как K_2CO_3 и Na_2CO_3 , при комнатной температуре или в условиях нагревания с получением промежуточного соединения **24** (как описано в документе Brown, M. L. et al. WO 2004/032882 A2). Промежуточное соединение **24** может быть обработано такими реагентами, как $POCl_3$ и $SOCl_2$, в присутствии основания, такого как Et_3N и DIPEA, с целью хлорирования (как описано в документе Brown, M. L. et al. WO 2004/032882 A2), с последующей обработкой алкоксидами металлов с получением соответствующих замещенных промежуточных соединений, после восстановления которых, как описано на схеме 3, получают промежуточное соединение **1k**.

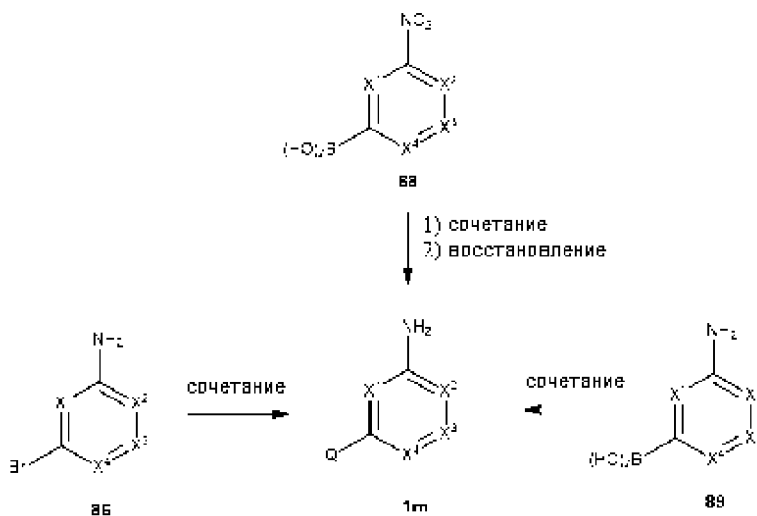
Схема 10A



На схеме 10 описан синтез промежуточных соединений **11** (где Y^2 представляет собой атом N). Промежуточные соединения **85** и **86** могут быть получены из коммерческих источников или могут быть синтезированы известными способами, знакомыми специалисту в данной области техники. Промежуточные соединения **85** и **86** могут быть подвергнуты различным катализируемым металлами взаимодействиям (включая без ограничения таким взаимодействиям, как реакции Ульмана и Бухвальда) в присутствии металлического катализатора (например, CuI , $CuBr$, $Cu(OAc)_2$, Cu_2O , $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$ и

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$) и соответствующего лиганда (включая без ограничения такого лиганда, как 1,10-фенантролин, L-пролин, трициклогексилфосфин, dppf и β -кетозфиры) в необходимых случаях. Реакции сочетания по Ульманну и Бухвальду промежуточного соединения **85** и **86** могут проводиться с различными партнерами реакции сочетания, включая без ограничения замещенные или незамещенные пиррол, пиразол, имидазол, триазол, индол, индазол, бензимидазол, бензотриазол и циклические амиды. Реакции сочетания могут проводиться в необходимых случаях в присутствии основания (включая без ограничения Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , K_3PO_4 , NaOtBu и DBU) и растворителя (например, диоксан, THF, DME, MeCN, DMSO, DMF и MeOH) в условиях нагревания с получением промежуточного соединения **11** из промежуточного соединения **86**. N-связанное гетероарильное нитросодержащее промежуточное соединение, полученное в результате сочетания из соединения **85**, может быть подвергнуто восстановлению с использованием условий, знакомых специалисту в данной области техники, включая без ограничения восстановление в присутствии катализатора, такого как Pd, и газообразного водорода, или Zn и хлорида аммония, или Fe и уксусной кислоты, с получением промежуточного соединения **11**.

Схема 10B

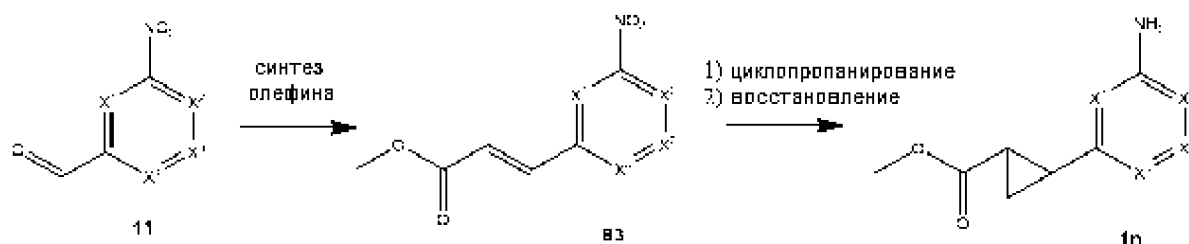


Промежуточное соединение **1m** может быть получено различными путями, как представлено на схеме 11. Промежуточные соединения **86**, **88** и **89** могут быть получены из коммерческих источников или могут быть синтезированы известными способами, знакомыми специалисту в данной области техники. Промежуточные соединения **86**, **88** и **89** могут быть подвергнуты катализируемым металлами реакциям кросс-сочетания с использованием множества различных способов, знакомых специалисту в данной области техники, включая без ограничения способы, описанные в документе 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 в процитированных в нем

ссылках. Промежуточные соединения **86**, **88** и **89** могут быть подвергнуты различным катализируемым металлами взаимодействиям (включая без ограничения таким взаимодействиям, как реакции сочетания по Ульманну, Бухвальду, Сузуки и Стилле). Указанные реакции сочетания могут проводиться в присутствии металлического катализатора (например, CuBr, Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃, Pd(PPh₃)₄, Pd(PPh₃)₂Cl₂ и Pd(dppf)Cl₂) и соответствующего лиганда (включая без ограничения такого лиганда, как пролин, 1,10-фенантролин, трициклогексилфосфин и dppf) в необходимых случаях. Реакции сочетания по Ульманну и Бухвальду промежуточного соединения **86** могут проводиться с различными партнерами реакции сочетания, такими как гетероциклические или гетероарильные амины. Реакции сочетания по Сузуки, Чана-Лама промежуточного соединения **88** и **89** могут проводиться с различными партнерами реакции сочетания, такими как циклоалкенил-, арил- или гетероарил-галогениды и трифлаты. Промежуточное соединение **86** может быть подвергнуто реакциям сочетания по Сузуки и Стилле с такими партнерами реакции сочетания, как циклоалкил-, алкенил-, арил- или гетероарил-бороновые кислоты, сложные эфиры бороновых кислот и оловоорганические реагенты. Реакции сочетания могут проводиться в необходимых случаях в присутствии основания (включая без ограничения Na₂CO₃, K₂CO₃, NaHCO₃, K₃PO₄ и NaOtBu) и растворителя (например, диоксан, THF, DME, толуол, метанол, DMF и вода, или смесь из двух или более из указанных растворителей) в условиях нагревания с получением промежуточного соединения **1m**. В качестве альтернативы, с использованием гексаметилдиолова в присутствии палладиевого катализатора и в растворителе (например, толуол и THF) при температуре кипения растворителя, промежуточное соединение **86** может быть преобразовано до оловоорганического реагента, в результате сочетания которого с подходящими партнерами реакции сочетания, такими как циклоалкенил-, арил- или гетероарил-галогениды и трифлаты, в реакции сочетания по Стилле (Sherer, B., et al. PCT Int. Appl., 2016/039734, 2016) получают промежуточное соединение **1m**. С использованием, например, бис(пинаколато)дибора или бис(неопентилгликолато)дибора в присутствии палладиевого катализатора, такого как Pd(dppf)Cl₂, и основания, такого как ацетат калия, в растворителе (например, диоксан и DMSO) при температуре кипения растворителя, промежуточное соединение **86** может быть преобразовано до борорганического реагента, который затем может быть сочетан с подходящими партнерами реакции сочетания, такими как циклоалкенил-, арил- или гетероарил-галогениды и трифлаты, в реакции сочетания по Сузуки с получением промежуточного соединения **1m**. В результате описанных выше реакций сочетания из промежуточного соединения **88** получают нитросодержащее промежуточное соединение, которое может быть восстановлено с использованием условий,

знакомых специалисту в данной области техники, включая без ограничения восстановление в присутствии катализатора, такого как Pd, и газообразного водорода при давлении и температуре окружающей среды с получением промежуточного соединения **1m**.

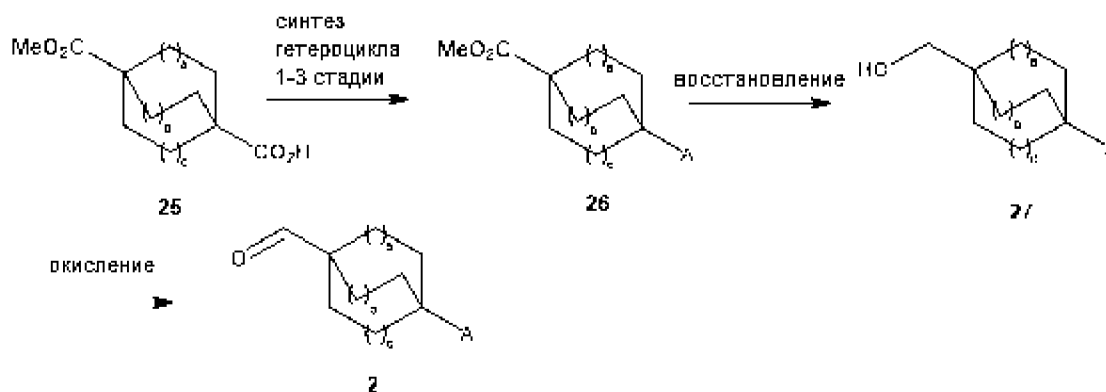
Схема 10С



На схеме 10С описан синтез промежуточных соединений **1n**. Промежуточное соединение **11** может быть получено из коммерческих источников или может быть синтезировано известными способами, знакомыми специалисту в данной области техники. Промежуточное соединение **11** может быть подвергнуто взаимодействию с алкил-2-(диметоксифосфорил)ацетатом в присутствии основания (например, K_2CO_3 и Na_2CO_3) в полярном протонном растворителе (например, вода, метанол и этанол) с получением промежуточного соединения **83**. Промежуточное соединение **83** может быть подвергнуто реакции циклопропанирования путем его обработки раствором диазометана при $-78^\circ C$ в смеси растворителей, содержащей диэтиловый эфир и DCM, в присутствии $Pd(OAc)_2$ с получением нитросодержащего промежуточного соединения, которое может быть восстановлено до промежуточного соединения **1n** с использованием условий, знакомых специалисту в данной области техники, включая без ограничения такие описанные условия, как нагревание в присутствии такого реагента, как хлорид олова (II), в полярном протонном растворителе. Промежуточное соединение **1n** может быть преобразовано до соединений формулы I путем использования стадий, описанных на схеме 1.

Промежуточные соединения **2** (схема 1) могут быть получены различными путями, представленными на схеме 11, с использованием множества различных способов, знакомых специалисту в данной области техники, включая 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 использована в процессе синтеза гетероциклического кольца с получением промежуточных соединений **26**.

Формирование гетероцикла (A). Карбоксильный фрагмент соединения **25** может быть преобразован до различных гетероциклов (A) с использованием множества различных способов, знакомых специалисту в данной области техники, включая без ограничения следующие способы:

A = 1,2,4-оксадиазол. Промежуточное соединение **25** может быть сочетано с различными амидоксимами (полученными в реакции соответствующих нитрилов с гидроксиламином; см. документ Hirawat, S., et al. WO 2006/110483) с использованием реагента амидного сочетания (например, CDI, BOP и EDC) в полярном апротонном растворителе (например, THF, 1,4-диоксан и DMF) при комнатной температуре. Ациклическое промежуточное соединение может быть затем циклизовано при повышенных температурах (60°C-100°C). В качестве альтернативы, может проводиться циклизация *in situ* путем проведения сочетания кислоты **25** с амидоксимами при повышенных температурах (60°C-100°C).

A = 1,2,5-оксадиазол. Промежуточное соединение **25** может быть преобразовано до 1,2,5-оксадиазола, как описано в документе Broström, J. et al. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 1817-1830, и в приведенных в нем ссылках.

A = 1,3,4-оксадиазол или A = 1,3,4-тиадиазол. Промежуточное соединение **25** может быть сочетано с гидразидом уксусной кислоты (описанным в документе WO 2014/071247, Bradner, J.E., et al.) с использованием реагента амидного сочетания (например, CDI, BOP и EDC) в полярном апротонном растворителе (например, THF, 1,4-диоксан, DMF и MeCN). Промежуточный ациклический гидразид может быть затем циклизован 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, в результате реакции которого с замещенной или незамещенной гидразиновой солью в полярном протонном растворителе, таком как этанол, при температуре кипения растворителя получают сложный эфир **26**, где A представляет собой алкил-замещенный или незамещенный пиразол (как описано в документе Cadilla, R., et al. WO 03/074495 A1).

A = изоксазол. Дикетон, полученный из промежуточного соединения **25**, как описано выше, может вступать во взаимодействие с гидрохлоридом гидроксилamina в полярном протонном растворителе, таком как этанол, при температуре кипения растворителя с получением сложного эфира **26**, где A представляет собой алкил-замещенный изоксазол (как описано в документе Cadilla, R., et al. WO 03/074495 A1).

A = 5-(3-алкил-1-метил-1H-пиразол). Дикетон, полученный из промежуточного соединения **25**, как описано выше, может вступать во взаимодействие с алкилгидразином в полярном протонном растворителе, таком как этанол, при температуре кипения растворителя с получением сложного эфира **26**, где A представляет собой алкил-замещенный пиразол.

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

A = 2-бензотиазол. Способ A: Промежуточное соединение **25** может быть сочетано с замещенным 2-аминобензолтиолом (для общего случая см. документ Chedekel, M.R., et al. *Synth. Commun.* **1980**, 10, 167-173; синтез различных 2-аминобензолтиолов) с использованием реагента амидного сочетания (например, BOP, T3P и EDC) в полярном апротонном растворителе (например, DCE и THF). Реакция сочетания может проводиться при повышенных температурах (60°C-80°C), с выполнением циклизации *in situ* с формированием 2-бензотиазола.

Способ B: В качестве альтернативы, промежуточное соединение **25** может быть сочетано с замещенным 2-хлоранилином (коммерчески доступный) с использованием реагента амидного сочетания (например, T3P и BOP) или путем активации промежуточного соединения **25** для ацилирования с использованием целого ряда реагентов (например, оксалилхлорид и POCl₃). Полученный карбоксаимид может быть обработан реагентом Лавессона при повышенной температуре (120°C), с выполнением циклизации *in situ* с получением 2-бензотиазола.

A = 2-бензоксазол. Промежуточное соединение **25** может быть сочетано с замещенным 2-аминофенолом (коммерчески доступный) с использованием реагента амидного сочетания (например, BOP и EDC) в полярном апротонном растворителе

(например, DMF и THF). Циклизация может проводиться в кипящем толуоле в присутствии *пара*-толуолсульфоновой кислоты.

A = 2-бензимидазол. Промежуточное соединение **25** может быть сочетано с этил-3,4-диаминобензоатом с использованием реагента амидного сочетания (например, TBTU, T3P и PyBOP) в полярном апротонном растворителе (например, DMF и NMP), с последующей циклизацией до 2-бензимидазола в кислых условиях (беспримесная AcOH) при повышенных температурах (115°C).

A = 2-хиназолин. Промежуточное соединение **25** может быть сочетано с дигидрохлоридом 4-амино-3-(аминометил)бензоата (Pascal, R. et al. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 22, 3755-3761) с использованием реагента амидного сочетания (например, HBTU, EDC и PyBOP) в полярном апротонном растворителе (например, MeCN и THF). Циклизация может проводиться в кислых условиях (беспримесная AcOH) при повышенных температурах (115°C). Полученный промежуточный дигидрохиназолин может быть окислен до 2-хиназолина с использованием окислителя, такого как DDQ.

A = 1-триазол. Промежуточное соединение **25** может быть преобразовано до соответствующего амина посредством перегруппировки Курциуса (как описано в документе Shioiri, T. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6203–6205). Под воздействием такого реагента, как *пара*-толуолсульфонилазид, амин может быть преобразован до соответствующего азида, в результате реакции которого с подходящим алкином (как описано в документе Boren, B. C. et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 8923-8930) получают триазол.

A = замещенный 1,2,4-триазол. Промежуточное соединение **25** может быть преобразовано до соответствующего гидразида и может быть подвергнуто взаимодействию с замещенным карбоксамидом в присутствии трифторметансульфонового ангидрида и 2-фторпиридина в условиях нагревания, как описано в документе Charette, A. B. et al. *Org. Lett.*, **2015**, 17, 1184–1187.

‘A’ может представлять собой другие гетероциклы, такие как замещенные и незамещенные оксазолы, тиазолы, имидазолы, оксазолы, триазолы, пиразолы, и может быть синтезирован, как описано в документе Wloch, J. et al. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4094–4097, и в процитированных в нем ссылках. В качестве альтернативы, функциональная группа кислоты в промежуточном соединении **25** может быть преобразована до гетероциклов, как описано на схемах 2 - 9, с использованием способов и библиографических ссылок, описанных в настоящем документе.

Промежуточное соединение **26** может быть подвергнуто восстановлению восстановителем (например, LAH, DIBAL-H и NaBH₄) в хлорсодержащем и эфирном

растворителе (например, DCM, эфир, 1,4-диоксан и THF) с получением промежуточного соединения **27**. Промежуточное соединение **27** может быть окислено в соответствии с методологиями, знакомыми специалисту в данной области техники, с использованием условий окисления (например, перйодинан Десс-Мартина, условия окисления по Сверну и PDC) с получением промежуточного соединения **2**.

На схеме 12 (Фиг. 1) описан альтернативный синтез соединений формулы **I** с модифицированной последовательностью стадий. Коммерчески доступная 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота **25** может быть подвергнута восстановлению в присутствии восстановителя на основе гидрида (например, LAH, DIBAL-H и NaBH₄) с получением промежуточного соединения **28**. Промежуточное соединение **28** может быть окислено до промежуточного соединения **29** в соответствии с методологиями, знакомыми специалисту в данной области техники, с использованием условий окисления (например, перйодинан Десс-Мартина, условия окисления по Сверну, PDC и PCC). Промежуточное соединение **1** и промежуточное соединение **29** могут быть приведены во взаимодействие в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, в подходящем полярном протонном растворителе (например, MeOH и EtOH) при комнатной температуре или при температуре кипения растворителя с последующим восстановлением восстановителями (например, цианборгидрид натрия и триацетоксиборгидрид натрия) с получением промежуточного соединения **30**. Промежуточное соединение **4** может быть активировано для ацилирования с использованием любого числа реагентов, знакомых специалисту в данной области техники (например, тионилхлорид, оксихлорид фосфора, оксалилхлорид, метилхлороформиат и этилхлороформиат), в полярном апротонном растворителе (например, DCM и THF) при температурах в диапазоне от -30°C до 0°C. Активированная промежуточная кислота может быть приведена во взаимодействие с промежуточным соединением **30** в присутствии основания с получением соответствующего амида. Путем последующего гидролиза сложного метилового эфира гидроксидом щелочного металла может быть получено промежуточное соединение **31**. Промежуточное соединение **31** может быть преобразовано до различных гетероциклов (A) с использованием множества различных способов, знакомых специалисту в данной области техники, включая без ограничения способы, описанные на схеме 11, с получением соединений формулы **I**.

В качестве альтернативы, промежуточное соединение **29** и промежуточное соединение **86** могут быть подвергнуты восстановительному аминированию с использованием множества различных способов, знакомых специалисту в данной области техники. Путем синтеза имина в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, в подходящем полярном протонном растворителе (например, MeOH и EtOH) при комнатной

температуре или при температуре кипения растворителя, с последующим восстановлением имина восстановителями (например, цианборгидрид натрия и триацетоксиборгидрид натрия) получают промежуточное соединение **30a**. Промежуточное соединение **4** может быть активировано для ацилирования с использованием любого числа реагентов, знакомых специалисту в данной области техники (например, тионилхлорид, оксихлорид фосфора, оксалилхлорид, метилхлороформиат и этилхлороформиат), в полярном апротонном растворителе (например, DCM и THF) при температурах в диапазоне от -30°C до 0°C . Активированная промежуточная кислота может быть приведена во взаимодействие с промежуточным соединением **30a** в присутствии основания с получением соответствующего амида. Путем последующего гидролиза сложного метилового эфира гидроксидом щелочного металла может быть получено промежуточное соединение **31a**. Промежуточное соединение **31a** может быть преобразовано до различных гетероциклов (A) с использованием множества различных способов, знакомых специалисту в данной области техники, включая без ограничения способы, описанные на схеме 11, с получением промежуточного соединения **31b**. Промежуточное соединение **31b** могут быть подвергнуто катализируемым металлами реакциям кросс-сочетания с использованием множества различных способов, знакомых специалисту в данной области техники, включая без ограничения способы, описанные в документе 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 в процитированных в нем ссылках. Промежуточное соединение **31b** может быть подвергнуто различным катализируемым металлами взаимодействиям (включая без ограничения таким, как реакции по Ульманну, Бухвальду, Сузуки и Стилле). Указанные реакции сочетания могут проводиться в присутствии металлического катализатора (например, CuBr, Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃, Pd(PPh₃)₄, Pd(PPh₃)₂Cl₂ и Pd(dppf)Cl₂) и соответствующего лиганда (включая без ограничения такого лиганда, как пролин, 1,10-фенантролин, трициклогексилфосфин и dppf) в необходимых случаях. Реакции сочетания по Ульманну и Бухвальду промежуточного соединения **31b** могут проводиться с различными партнерами реакции сочетания, такими как гетероциклические или гетероарильные амины. Промежуточное соединение **31b** может быть подвергнуто реакциям кросс-сочетания по Сузуки и Стилле с такими партнерами реакции сочетания, как циклоалкил-, алкенил-, арил или гетероарил-бороновые кислоты, сложные эфиры бороновой кислоты и оловоорганические реагенты. Реакции сочетания могут проводиться в необходимых случаях в присутствии основания (включая без ограничения Na₂CO₃, K₂CO₃, NaHCO₃, K₃PO₄ и NaOtBu) и растворителя (например, диоксан, THF, DME, толуол, метанол, DMF и вода, или смесь из двух или более из указанных растворителей) в условиях

нагревания с получением соединений формулы **I**. В качестве альтернативы, с использованием гексаметилдиолова в присутствии палладиевого катализатора и в растворителе (например, толуол и THF) при температуре кипения растворителя, промежуточное соединение **31b** может быть преобразовано до оловоорганического реагента, в результате сочетания которого с подходящими партнерами реакции сочетания, такими как циклоалкенил-, арил- или гетероарил-галогениды и трифлаты в реакции сочетания по Стиллу (Sherer, B., et al. PCT Int. Appl., 2016/039734, 2016) получают соединения, представленные формулой **I**. С использованием бис(пинаколато)дибора и бис(неопентилгликолато)дибора в присутствии палладиевого катализатора, такого как Pd(dppf)Cl₂, и основания, такого как ацетат калия, в растворителе (например, диоксан и DMSO) при температуре кипения растворителя, промежуточное соединение **31b** может быть преобразовано до борорганического реагента, в результате сочетания которого с подходящими партнерами реакции сочетания, такими как циклоалкенил-, арил- или гетероарил-галогениды и трифлаты, в реакции сочетания по Сузуки получают соединения, представленные формулой **I**.

На схеме 13 (Фиг. 2) описан альтернативный синтез соединений формулы **I** с модифицированной последовательностью стадий.

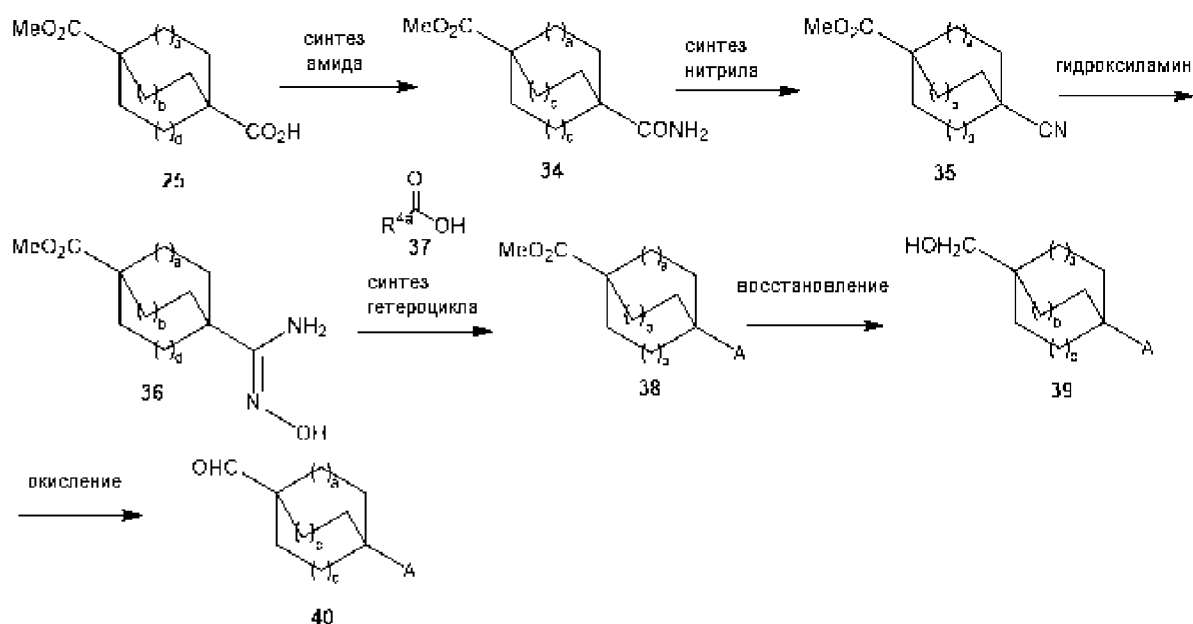
Промежуточное соединение **30** (описанное на схеме 12) может быть подвергнуто гидролизу сложного метилового эфира гидроксидом щелочного металла с получением промежуточного соединения **32**. Промежуточное соединение **32** (или промежуточное соединение **100**) может быть преобразовано до различных гетероциклов (A) с использованием множества различных способов, знакомых специалисту в данной области техники, включая без ограничения способы, описанные на схеме 11, с получением соединений формулы **33**. Промежуточное соединение **4** может быть активировано для ацилирования с использованием любого числа реагентов, знакомых специалисту в данной области техники (например, тионилхлорид, оксихлорид фосфора, оксалилхлорид, метилхлороформиат и этилхлороформиат), в полярном апротонном растворителе (например, DCM и THF) при температурах в диапазоне от -30°C до 0°C. Активированная промежуточная кислота может быть приведена во взаимодействие с промежуточным соединением **33** в присутствии основания с получением соединений формулы **I**.

В качестве альтернативы, промежуточное соединение **30a** (описанное на схеме 12) может быть подвергнуто гидролизу сложного метилового эфира гидроксидом щелочного металла с получением промежуточного соединения **32a**. Промежуточное соединение **32a** (или промежуточное соединение **100a**) может быть преобразовано до различных гетероциклов (A) с использованием множества различных способов, знакомых специалисту

в данной области техники, включая без ограничения способы, описанные на схеме 11, с получением соединений формулы **33a**. Промежуточное соединение **4** может быть активировано для ацилирования с использованием любого числа реагентов, знакомых специалисту в данной области техники (например, тионилхлорид, оксихлорид фосфора, оксалилхлорид, метилхлороформиат и этилхлороформиат), в полярном апротонном растворителе (например, DCM и THF) при температурах в диапазоне от -30°C до 0°C . Активированная промежуточная кислота может быть приведена во взаимодействие с промежуточным соединением **33a** в присутствии основания с получением промежуточного соединения **33b**. Промежуточное соединение **33b** может быть подвергнуто катализируемым металлами реакциям кросс-сочетания с использованием множества различных способов, знакомых специалисту в данной области техники, включая без ограничения способы, описанные в документе *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 в процитированных в нем ссылках. Промежуточный амид может быть подвергнут различным катализируемым металлами взаимодействиям (например, включая такие взаимодействия, как реакции по Ульманну, Бухвальду, Сузуки и Стилле). Указанные реакции сочетания могут проводиться в присутствии металлического катализатора (например, CuBr, Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃, Pd(PPh₃)₄, Pd(PPh₃)₂Cl₂ и Pd(dppf)Cl₂) и соответствующего лиганда (включая без ограничения такого лиганда, как пролин, 1,10-фенантролин, трициклогексилфосфин и dppf) в необходимых случаях. Реакции сочетания по Ульманну и Бухвальду промежуточного соединения **33b** могут проводиться с различными партнерами реакции сочетания, такими как гетероциклические или гетероарильные амины. Промежуточное соединение **33b** может быть подвергнуто реакциям кросс-сочетания по Сузуки и Стилле с такими партнерами реакции сочетания, как циклоалкил-, алкенил-, арил или гетероарил-бороновые кислоты, сложные эфиры бороновой кислоты и оловоорганические реагенты. Реакции сочетания могут проводиться в необходимых случаях в присутствии основания (включая без ограничения Na₂CO₃, K₂CO₃, NaHCO₃, K₃PO₄ и NaOtBu) и растворителя (например, диоксан, THF, DME, толуол, метанол, DMF и вода, или смесь из двух или более из указанных растворителей) в условиях нагревания с получением соединений формулы **I**. В качестве альтернативы, с использованием гексаметилдиолова в присутствии палладиевого катализатора и в растворителе (например, толуол и THF) при температуре кипения растворителя, промежуточное соединение **33b** может быть преобразовано до оловоорганического реагента, в результате сочетания которого с подходящими партнерами реакции сочетания, такими как циклоалкенил-, арил- или гетероарил-галогениды и трифлаты, в реакции

сочетания по Стилле (Sherer, B., et al. PCT Int. Appl., 2016/039734, 2016) получают соединения, представленные формулой **I**. С использованием бис(пинаколато)дибора и бис(неопентилгликолато)дибора в присутствии палладиевого катализатора, такого как Pd(dppf)Cl_2 , и основания, такого как ацетат калия, в растворителе (например, диоксан и DMSO) при температуре кипения растворителя, промежуточное соединение **33b** может быть преобразовано до борорганического реагента, в результате сочетания которого с подходящими партнерами реакции сочетания, такими как циклоалкенил-, арил- или гетероарил-галогениды и трифлаты, в реакции сочетания по Сузуки получают соединения, представленные формулой **I**.

Схема 14



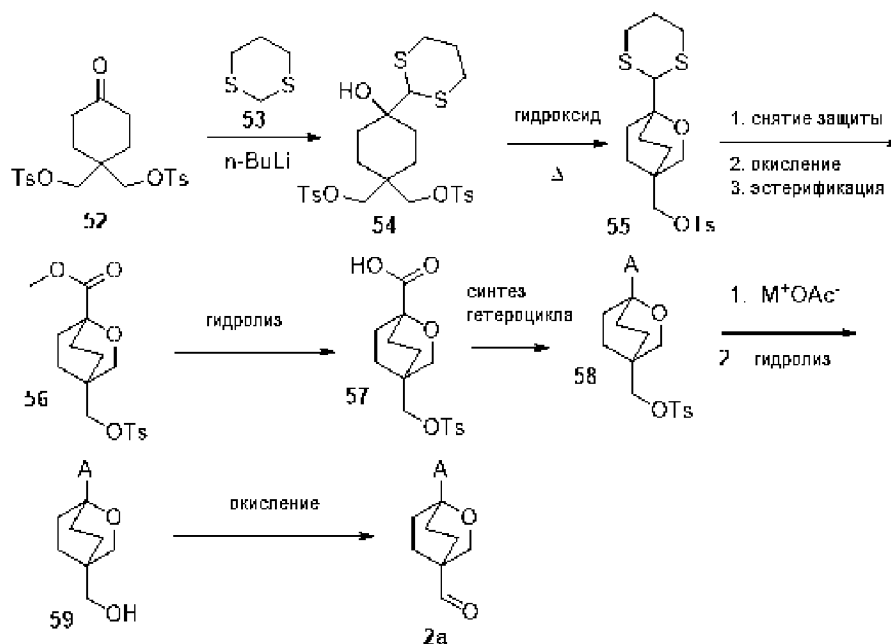
На схеме 14 описан синтез промежуточного соединения **40**, где А представляет собой 3-(5-замещенный-1,2,4-оксадиазол) кольцо. Коммерчески доступная 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота **25** может быть использована в синтезе амидов путем обработки активатором, таким как BOP и HATU, в присутствии растворителя, такого как DCM и DMF, и органического основания, такого как Et_3N и DIPEA, при температуре окружающей среды в присутствии хлорида аммония с получением промежуточного соединения **34**. Промежуточное соединение **34** может быть преобразовано до промежуточного соединения **35** путем обработки трифторуксусным ангидридом в пиридине при 0°C или путем обработки POCl_3 и основанием, таким как имидазол. Промежуточное соединение **36** может быть синтезировано путем осуществления взаимодействия промежуточного соединения **35** с гидроксиламином; см. документ Higawat, S., et al. WO 2006/110483. Замещенные различным образом промежуточные соединения **37** могут быть сочетаны с промежуточными соединениями **36** с использованием реагента амидного сочетания (например, CDI, BOP и EDC) в полярном апротонном растворителе

(например, THF, 1,4-диоксан и DMF) при комнатной температуре. Ациклическое промежуточное соединение может быть затем циклизовано при повышенных температурах (60°C-100°C). В качестве альтернативы, может проводиться циклизация *in situ* путем проведения сочетания кислот **37** с амидоксимами **36** при повышенных температурах (60°C-100°C) с получением промежуточных соединений формулы **38**. Промежуточное соединение **38** может быть подвергнуто восстановлению в присутствии восстановителей на основе гидрида (например, LAH, DIBAL-H и NaBH₄) в хлорсодержащем и эфирном растворителе, таком как DCM, эфир, 1,4-диоксан и THF, с получением промежуточного соединения **39**. Промежуточное соединение **39** может быть окислено до промежуточного соединения **40** в соответствии с методологиями, знакомыми специалисту в данной области техники, с использованием условий окисления (например, перйодинан Десс-Мартина, условия окисления по Сверну, PDC и PCC). Промежуточные соединения **40** могут быть преобразованы до соединений формулы **I** в соответствии со стадиями, описанными на схеме 1.

На схеме 15 (Фиг. 3) описан синтез соединений формулы **I(a-d)**. Промежуточные соединения, представленные формулой **31** (синтез описан на схеме 12), могут быть подвергнуты эстерификации. Промежуточное соединение **31** может быть активировано для ацилирования с использованием любого числа реагентов, знакомых специалисту в данной области техники (например, тионилхлорид, оксихлорид фосфора, оксалилхлорид, метилхлороформиат и этилхлороформиат), в полярном апротонном растворителе (например, DCM и THF) при температурах в диапазоне от -30°C до 0°C. Активированная промежуточная кислота может быть приведена во взаимодействие со спиртами в присутствии основания с получением соединений формулы **Ia**. Промежуточное соединение **31** может быть использовано в синтезе амидов путем активации кислоты активатором (например, BOP, CDI и HATU) в растворителе (например, DCM и DMF) в присутствии основания (например, Et₃N и DIPEA) при температуре окружающей среды или в условиях нагревания в присутствии хлорида аммония или замещенного амина (например, алкил-, циклоалкил-, арил- и гетероарил-аминов) с получением амидов формулы **Ib**. Промежуточное соединение **31** может быть использовано в синтезе первичных амидов путем обработки активатором (например, BOP, CDI и HATU) в растворителе (например, DCM и DMF) в присутствии основания (например, Et₃N и DIPEA) и хлорида аммония при температуре окружающей среды. Полученный тем самым 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 числа реагентов, знакомых специалисту в данной

области техники (например, тионилхлорид, оксихлорид фосфора, оксалилхлорид, метилхлороформиат и этилхлороформиат), в полярном апротонном растворителе (например, DCM и THF) при температурах в диапазоне от -30°C до 0°C . Активированная промежуточная кислота может быть приведена во взаимодействие с сульфонидами в присутствии основания (например, пиридин, DMAP, 2-(диметиламино)пиридин и N-метилморфолин) в полярном апротонном растворителе (например, DCM и THF), при температурах в диапазоне от 0°C до 90°C с получением ацилсульфонамидов формулы **Id**.

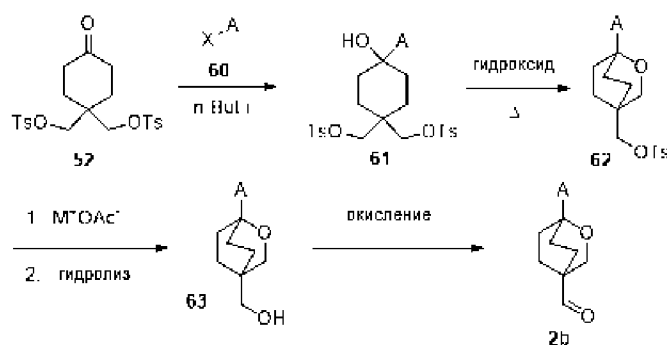
Схема 16



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 n-BuLi в эфирном растворителе (например, THF и 1,4-диоксан) при температуре в диапазоне от -78°C до 0°C , с последующим осуществлением взаимодействия с промежуточным соединением **52** с получением промежуточного соединения **54**. Промежуточное соединение **54** может быть циклизовано в присутствии гидроксида щелочного металла при повышенной температуре (70°C) с формированием промежуточного соединения **55**. Снятие защиты с тиацетала может проводиться с использованием любого числа реагентов (например, NCS, $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ и DDQ) с получением альдегида, который может быть окислен до кислоты с использованием окислителя (NaClO_2 , PCC или PDC и KMnO_4), с последующей эстерификацией путем осуществления взаимодействия с йодметаном с получением промежуточного соединения **56**. Путем последующего гидролиза промежуточного соединения **56** гидроксидом щелочного металла может быть получено промежуточное соединение **57**. Промежуточное соединение **57** может

быть преобразовано до различных гетероциклов (A) с использованием множества различных способов, знакомых специалисту в данной области техники, включая без ограничения способы, описанные на схеме 11, с получением промежуточных соединений **58**. Промежуточное соединение **58** может быть обработано ацетатом (например, CsOAc и KOAc) в полярном апротонном растворителе (например, DMF и NMP) при повышенных температурах (120°C) с получением соответствующего ацетата, последующим гидролизом которого в кислых условиях (HCl) получают промежуточное соединение **59**. Промежуточное соединение **59** может быть окислено в соответствии с методологиями, знакомыми специалисту в данной области техники, с использованием условий окисления (например, перйодинан Десс-Мартина, условия окисления по Сверну, PDC и PCC) с получением соединений формулы **2a**. Промежуточные соединения **2a** могут быть преобразованы до соединений формулы **I** путем использования стадий, описанных на схеме 1.

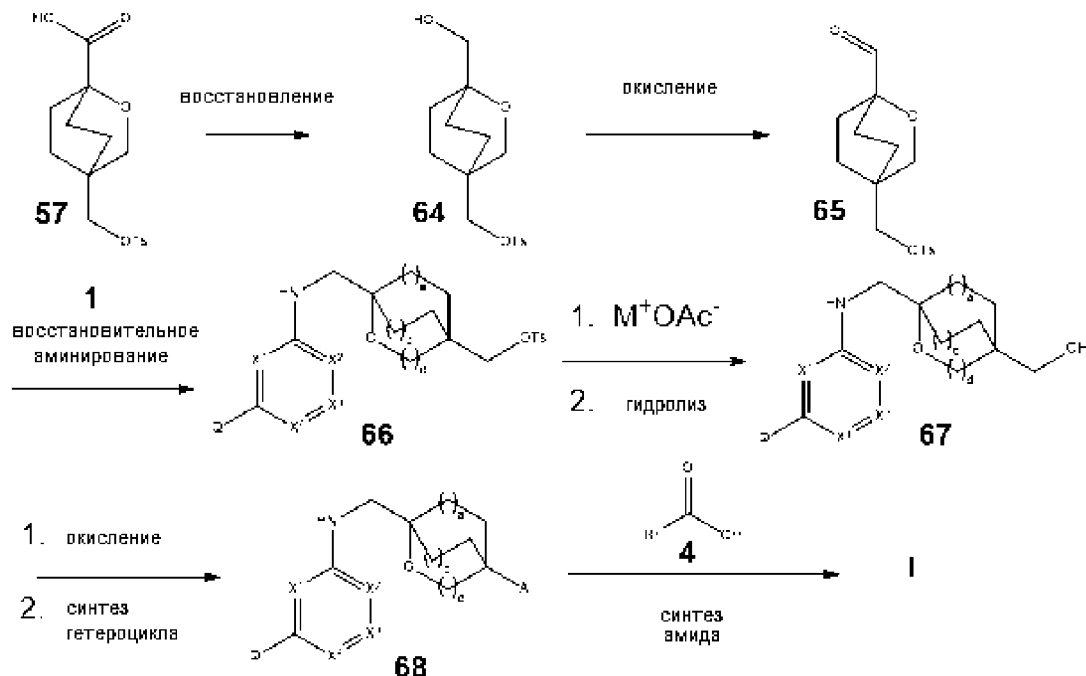
Схема 17



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 специалисту в данной области техники) могут быть обработаны основанием (таким как *n*-BuLi, *s*-BuLi и MeLi) в эфирном растворителе (например, THF и 1,4-диоксан) при температуре в диапазоне от -78°C до 0°C, с последующим осуществлением взаимодействия с кетоном **52** с получением промежуточного соединения **61**. Промежуточное соединение **61** может быть циклизовано в присутствии гидроксида щелочного металла при повышенной температуре (70°C) с получением промежуточного соединения **62**. Промежуточное соединение **62** может быть обработано ацетатом (например, CsOAc и KOAc) в полярном апротонном растворителе (например, DMF и NMP) при повышенных температурах (120°C) с получением соответствующего ацетата, последующим гидролизом которого в кислых условиях (HCl) получают промежуточное соединение **63**. Промежуточное соединение **63** может быть окислено в соответствии с методологиями, знакомыми специалисту в данной

области техники, с использованием условий окисления (например, перйодинан Десс-Мартина, условия окисления по Сверну, PDC и PCC) с получением промежуточного соединения **2b**. Промежуточное соединение **2b** может быть преобразовано до соединений формулы **I** путем использования стадий, описанных на схеме 1.

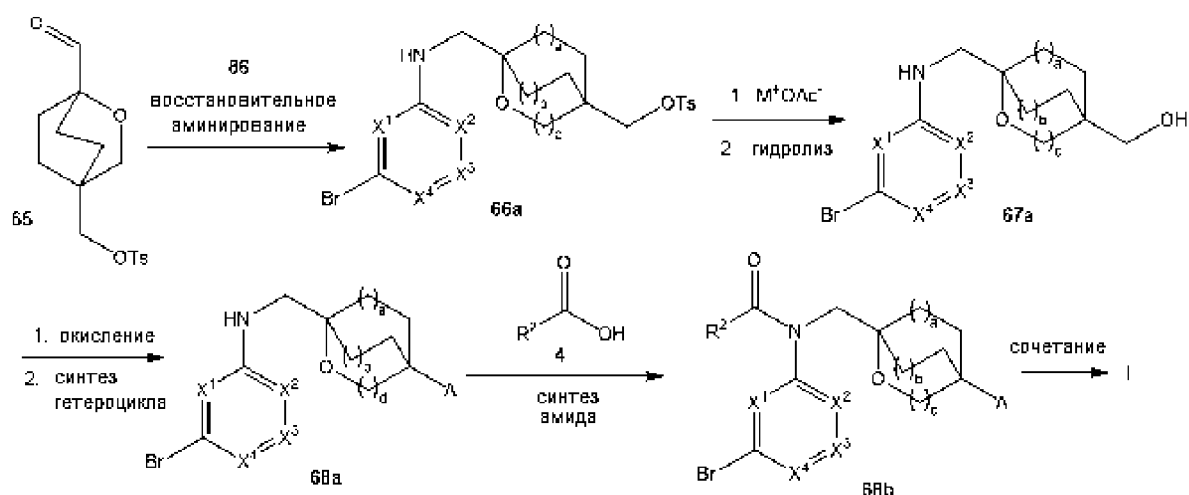
Схема 18А



На схеме 18А описан альтернативный синтез соединений формулы **I**. Промежуточное соединение **57** (синтез описан на схеме 16) может быть подвергнуто восстановлению в присутствии восстановителя на основе гидрида (например, LАH, DIBAL-Н и NaВН₄) с получением промежуточного соединения **64**. Промежуточное соединение **64** может быть окислено до альдегида **65** в соответствии с методологиями, знакомыми специалисту в данной области техники, с использованием условий окисления (например, перйодинан Десс-Мартина, условия окисления по Сверну, PDC и PCC). Промежуточное соединение **1** и промежуточное соединение **65** могут быть подвергнуты восстановительному аминированию с использованием множества различных способов, знакомых специалисту в данной области техники, в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, в подходящем полярном протонном растворителе (например, MeOH и EtOH) при комнатной температуре или при температуре кипения растворителя, и последующим восстановлением имина восстановителями (например, цианборгидрид натрия и триацетоксиборгидрид натрия) получают промежуточное соединение **66**. Промежуточное соединение **66** может быть обработано ацетатом (например, CsOAc и KOAc) в полярном апротонном растворителе (например, DMF и NMP) при повышенных температурах (120°C) с получением соответствующего ацетата, последующим гидролизом которого в кислых условиях (HCl) получают промежуточное соединение **67**.

Промежуточное соединение **67** может быть окислено до кислоты с использованием окислителя (NaClO_2 , PCC, PDC и KMnO_4), с последующим синтезом различных гетероциклов (A) с использованием множества различных способов, знакомых специалисту в данной области техники, включая без ограничения способы, описанные на схеме 11, с получением промежуточного соединения **68**. Промежуточное соединение **4** может быть активировано для ацилирования с использованием любого числа реагентов, знакомых специалисту в данной области техники (например, тионилхлорид, оксихлорид фосфора, оксалилхлорид, метилхлороформиат и этилхлороформиат), в полярном апротонном растворителе (например, DCM и THF) при температурах в диапазоне от -30°C до 0°C . Активированная промежуточная кислота может быть приведена во взаимодействие с промежуточным соединением **68** в присутствии основания с получением соединений формулы I.

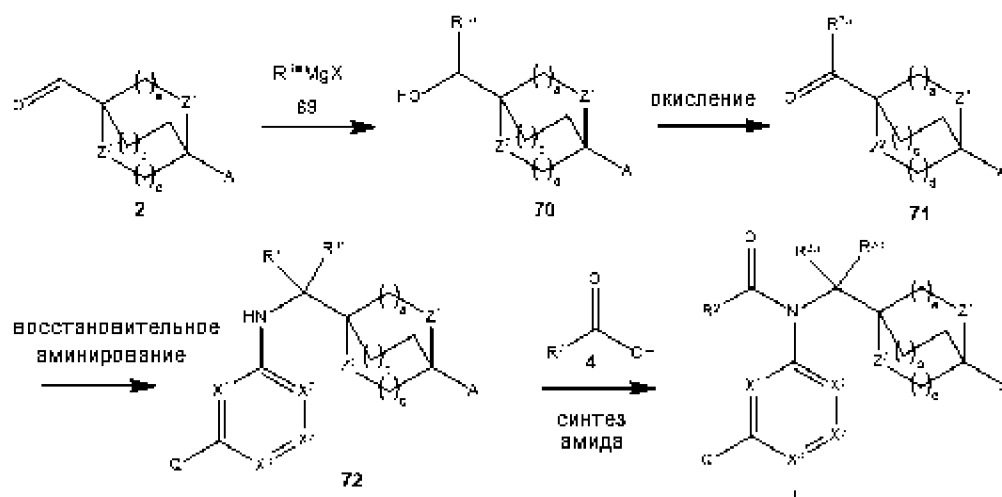
Схема 18B



На схеме 18B описан альтернативный синтез соединений формулы I. Промежуточное соединение **86** и промежуточное соединение **65** (как описано на схеме 18A) могут быть подвергнуты восстановительному аминированию с использованием множества различных способов, знакомых специалисту в данной области техники, в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, в подходящем полярном протонном растворителе (например, MeOH и EtOH) при комнатной температуре или при температуре кипения растворителя, и последующим восстановлением имина восстановителями (например, цианборгидрид натрия и триацетоксиборгидрид натрия) получают промежуточное соединение **66a**. Промежуточное соединение **66a** может быть обработано ацетатом (например, CsOAc и KOAc) в полярном апротонном растворителе (например, DMF и NMP) при повышенных температурах (120°C) с получением соответствующего ацетата, последующим гидролизом которого в кислых условиях (HCl) получают промежуточное соединение **67a**. Промежуточное соединение **67a** может быть окислено до кислоты с

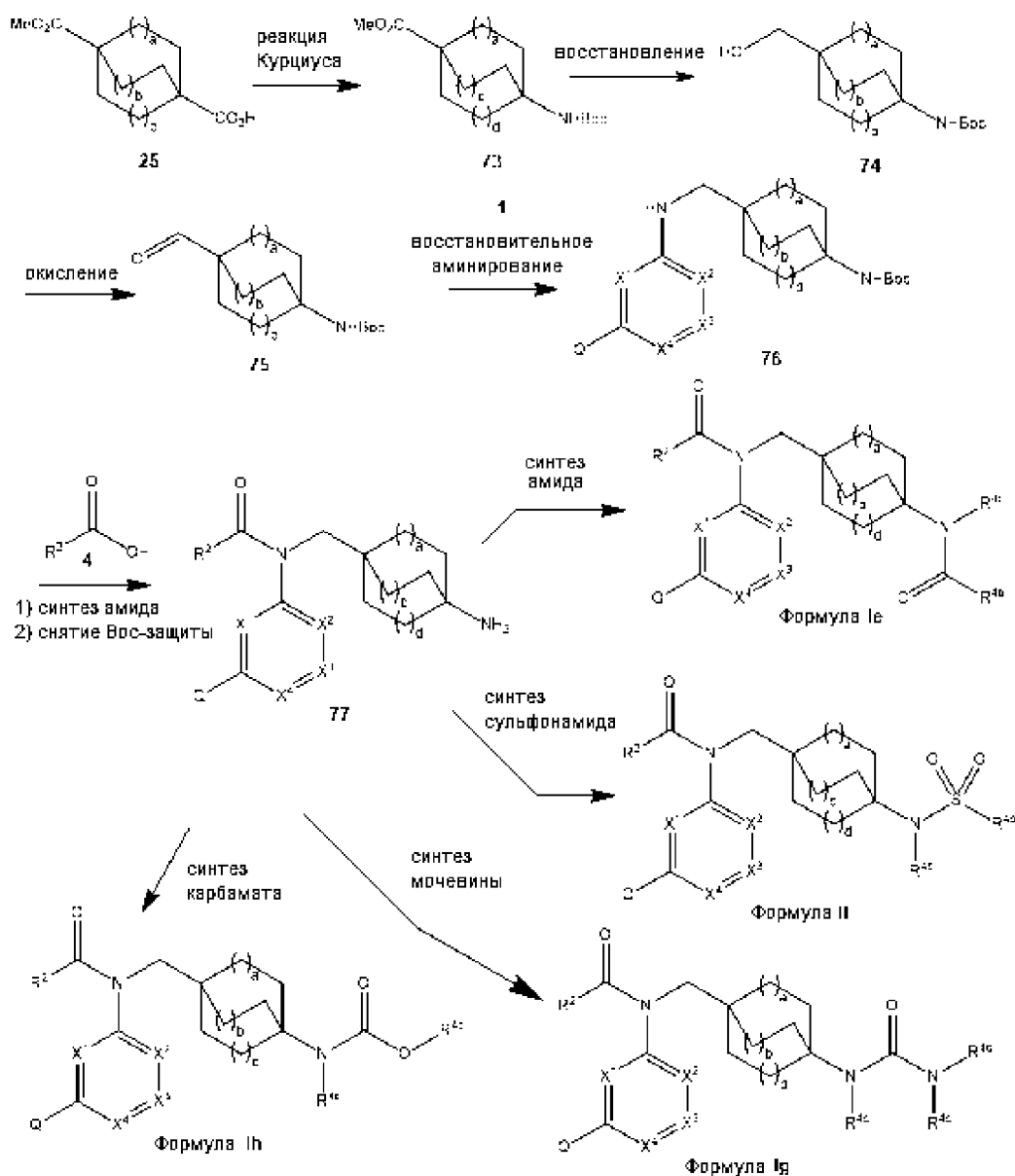
использованием окислителя (NaClO_2 , PCC, PDC и KMnO_4), с последующим синтезом различных гетероциклов (A) с использованием множества различных способов, знакомых специалисту в данной области техники, включая без ограничения способы, описанные на схеме 11, с получением промежуточного соединения **68a**. Промежуточное соединение **68a** может быть преобразовано до соединений формулы **I** в соответствии со стадиями, описанными на схеме 13.

Схема 19



На схеме 19 описан альтернативный синтез соединений формулы **I**. Промежуточное соединение **2** может быть подвергнуто обработке магнийорганическими реагентами в эфирном растворителе (таком как Et_2O и 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** в соответствии с методологиями, знакомыми специалисту в данной области техники, в условиях окисления с использованием таких окислителей, как перйодинан Десс-Мартина, PDC и PCC. Промежуточное соединение **71** и промежуточное соединение **1** в полярном протонном растворителе, таком как MeOH и EtOH, могут быть обработаны триэтилсианом и хлоридом индия при температуре окружающей среды с получением промежуточных соединений формулы **72**. Промежуточное соединение **4** может быть активировано для ацилирования с использованием любого числа реагентов, знакомых специалисту в данной области техники (например, тионилхлорид, оксихлорид фосфора, оксалилхлорид, метилхлороформиат и этилхлороформиат), в полярном апротонном растворителе (например, DCM и THF) при температурах в диапазоне от -30°C до 0°C . Активированная промежуточная кислота может быть приведена во взаимодействие с промежуточным соединением **72** в присутствии основания с получением соединений формулы **I**.

Схема 20



На схеме 20 описан синтез соединений формулы I(e-g) (где 'A' представляет собой амид, сульфонида, мочевины или карбамата). Промежуточное соединение **25** может быть преобразовано до промежуточного соединения **73** посредством перегруппировки Курциуса (как описано в документе Shioiri, T. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6203–6205). Промежуточное соединение **73** может быть подвергнуто восстановлению в присутствии восстановителя на основе гидрида (например, LAH, DIBAL-H и NaBH₄) с получением промежуточного соединения **74**. Промежуточное соединение **74** может быть окислено до альдегида **75** в соответствии с методологиями, знакомыми специалисту в данной области техники, с использованием условий окисления (например, периодинан Десс-Мартина, условия окисления по Сверну, PDC и PCC). Промежуточное соединение **1** и промежуточное соединение **75** могут быть подвергнуты восстановительному аминированию с использованием множества различных способов, знакомых специалисту в данной области

техники, в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, в подходящем полярном протонном растворителе (например, MeOH и EtOH) при комнатной температуре или при температуре кипения растворителя, и последующим восстановлением имида восстановителями (например, цианборгидрид натрия и триацетоксиборгидрид натрия) получают промежуточное соединение **76**. Промежуточное соединение **4** может быть активировано для ацилирования с использованием любого числа реагентов, знакомых специалисту в данной области техники (например, тионилхлорид, оксихлорид фосфора, оксалилхлорид, метилхлороформиат и этилхлороформиат), в полярном апротонном растворителе (например, DCM и THF) при температурах в диапазоне от -30°C до 0°C . Активированная промежуточная кислота может быть приведена во взаимодействие с промежуточным соединением **76** в присутствии основания с получением соответствующего амида. Промежуточный амид может быть подвергнут снятию Boc-защиты в полярном апротонном растворителе (например, DCM и THF) с использованием трифторуксусной кислоты при комнатной температуре с получением промежуточного соединения **77**. Промежуточное соединение **77** может быть подвергнуто целому ряду различных трансформаций с использованием множества различных способов, знакомых специалисту в данной области техники, включая без ограничения следующие способы получения вариантов формулы **I**:

Амиды: Промежуточное соединение **77** может быть приведено во взаимодействие с активированными промежуточными кислотами в присутствии основания (например, пиридин, DMAP, 2-(диметиламино)пиридин и N-метилморфолин) в полярном апротонном растворителе (например, DCM и THF) с получением амидов формулы **Ie**.

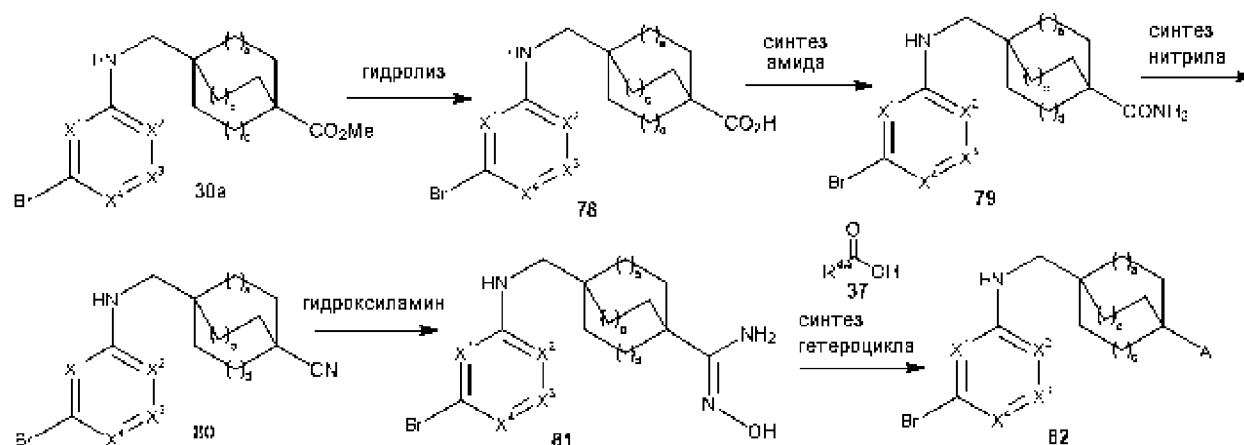
Сульфонамиды: Промежуточное соединение **77** может быть обработано сульфонилахлоридами в присутствии основания (например, пиридин, DMAP, 2-(диметиламино)пиридин и N-метилморфолин) в полярном апротонном растворителе при температурах в диапазоне от 0°C до 90°C с получением сульфонамидов формулы **If**.

Мочевины: Промежуточное соединение **77** может быть подвергнуто обработке изоцианатами в присутствии основания (например, Et_3N , DIPEA и пиридин) в полярном апротонном растворителе (например, DCM и DCE) при комнатной температуре с получением мочевины, представленных формулами **Ig**. В качестве альтернативы, промежуточное соединение **77** может быть активировано путем обработки трифосгеном в присутствии основания (например, Et_3N и DIPEA) в растворителе (например, DCM и DCE) при температуре от 0°C до комнатной температуры. Активированное промежуточное соединение **77** может быть затем обработано замещенным алкил-, арил- или гетероарил-амином в присутствии основания (например, Et_3N и DIPEA) в растворителе (например,

DCM и DCE) при комнатной температуре с получением мочевин, представленных формулой **Ig**.

Карbamаты: Промежуточное соединение **77** может быть обработано хлороформатами (или спиртрами, активированными в виде карбонатов) в присутствии основания (например, Et₃N, DIPEA и пиридин) в полярном апротонном растворителе (например, DCM, DCE и THF) при температуре от 0°C до комнатной температуры с получением карbamатов, представленных формулой **Ih**.

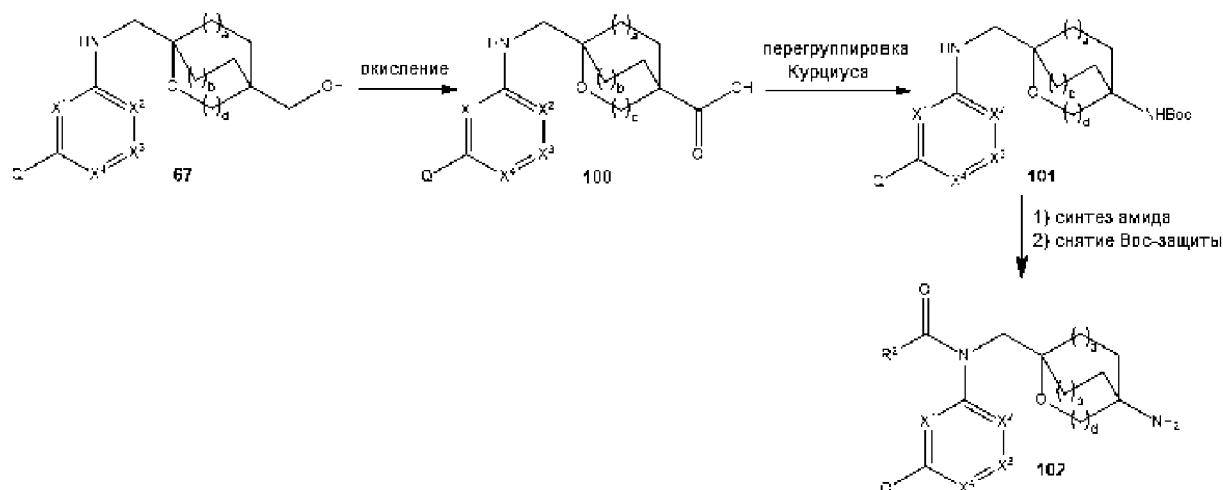
Схема 21



На схеме 21 описан синтез промежуточных соединений **82**, где А представляет собой 3-(5-замещенный-1,2,4-оксадиазолил) кольцо. Промежуточное соединение **30a** (синтезированное, как описано на схеме 12) может быть гидролизировано гидроксидом щелочного металла с получением промежуточного соединения **78**. Промежуточное соединение **78** может быть использовано в синтезе первичных амидов путем активирования кислоты активатором (BOP, CDI и HATU) в полярном апротонном растворителе (DCM и DMF) в присутствии основания (например, Et₃N и DIPEA) при температуре окружающей среды в присутствии хлорида аммония с получением промежуточного соединения **79**. Промежуточное соединение **79** может быть преобразовано до промежуточного соединения **80** с использованием различных способов, знакомых специалистам в данной области техники, включая без ограничения обработку реагентом (например, POCl₃, SOCl₂ и TFAA) и основанием (имидазол, Et₃N и DIPEA). Промежуточное соединение **81** может быть синтезировано путем осуществления взаимодействия промежуточного соединения **80** с гидроксиламином; см. документ Hirawat, S., et al. WO 2006/110483. Промежуточное соединение **37** может быть получено из коммерческих источников или может быть синтезировано известными способами, знакомыми специалисту в данной области техники. Промежуточные соединения **37** могут быть сочетаны с промежуточными соединениями **81** с использованием реагента амидного сочетания (например, CDI, BOP и EDC) в полярном апротонном растворителе (например, THF, 1,4-диоксан и DMF) при комнатной

температуре. Ациклическое промежуточное соединение может быть затем циклизовано при повышенных температурах (60°C-100°C). В качестве альтернативы, может проводиться циклизация *in situ* путем проведения сочетания промежуточных соединений **37** с промежуточными соединениями **81** при повышенных температурах (60°C-100°C) с получением оксадиазолов **82**. Промежуточные соединения **82** могут быть преобразованы до соединений формулы I посредством последующего синтеза амид амида и сочетания, как описано на схеме 13.

Схема 22



На схеме 22 описан альтернативный синтез соединений формулы I (где 'A' представляет собой амид, сульфонамид, мочевины или карбамат). Промежуточное соединение **67** (синтезированное, как описано на схеме 18A) может быть окислено с использованием окислителя ($NaClO_2$, PCC, PDC и $KMnO_4$) с получением промежуточного соединения **100**. Промежуточное соединение **100** может быть преобразовано до промежуточного соединения **101** посредством перегруппировки Курциуса (как описано в документе Shioiri, T. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6203–6205). Промежуточные соединения **101** могут быть подвергнуты последующему синтезу амида и снятию Boc-защиты, как описано на схеме 20, с получением промежуточного амина **102**. Промежуточное соединение **102** может быть подвергнуто целому ряду различных трансформаций с использованием множества различных способов, знакомых специалисту в данной области техники, включая без ограничения способы, описанные на схеме 20, с получением вариаций формулы I (где 'A' представляет собой амид, сульфонамид, мочевины или карбамат).

На схеме 23 (Фиг. 4) описан синтез соединений формулы I(i,j,k,m) (где 'A' представляет собой амид, сульфонамид, мочевины или карбамат). Промежуточное соединение **67a** (синтезированное, как описано на схеме 18B) может быть окислено с использованием окислителя ($NaClO_2$, PCC, PDC и $KMnO_4$) с получением промежуточного

соединения **100a**. Промежуточное соединение **100a** может быть преобразовано до промежуточного соединения **101a** посредством перегруппировки Курциуса (как описано в документе Shioiri, T. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6203–6205). Промежуточные соединения **101a** могут быть подвергнуты последующему синтезу амида и снятию Вос-защиты, как описано на схеме 20, с получением промежуточного амина **102a**.

Промежуточное соединение **102a** может быть подвергнуто целому ряду различных трансформаций с использованием множества различных способов, знакомых специалисту в данной области техники, включая без ограничения следующие способы получения вариаций формулы **I**:

Амиды: Промежуточное соединение **102a** может быть приведено во взаимодействие с активированными промежуточными кислотами в присутствии основания (например, пиридин, DMAP, 2-(диметиламино)пиридин и N-метилморфолин) в полярном апротонном растворителе (например, DCM и THF) с получением промежуточного соединения **103**.

Сульфонамиды: Промежуточное соединение **102a** может быть обработано сульфонилхлоридами в присутствии основания (например, пиридин, DMAP, 2-(диметиламино)пиридин и N-метилморфолин) в полярном апротонном растворителе (например, DCM и THF) при температурах в диапазоне от 0°C до 90°C с получением промежуточного соединения **104**.

Мочевины: Промежуточное соединение **102a** может быть подвергнуто обработке изоцианатами в присутствии основания (например, Et₃N, DIPEA и пиридин) в полярном апротонном растворителе (например, DCM и DCE) при комнатной температуре с получением промежуточного соединения **105**. В качестве альтернативы, промежуточное соединение **102a** может быть активировано путем обработки трифосгеном в присутствии основания (например, Et₃N и DIPEA) в растворителе (например, DCM и DCE) при температуре от 0°C до комнатной температуры. Активированное промежуточное соединение **102a** может быть затем обработано замещенным алкил-, арил- или гетероарил-амином в присутствии основания (например, Et₃N и DIPEA) в растворителе (например, DCM и DCE) при комнатной температуре с получением промежуточного соединения **105**.

Карбаматы: Промежуточное соединение **102a** может быть обработано хлороформиатами (или спиртами, активированными в виде карбонатов) в присутствии основания (например, Et₃N, DIPEA и пиридин) в полярном апротонном растворителе (например, DCM, DCE и THF) при температуре от 0°C до комнатной температуры с получением промежуточного соединения **106**.

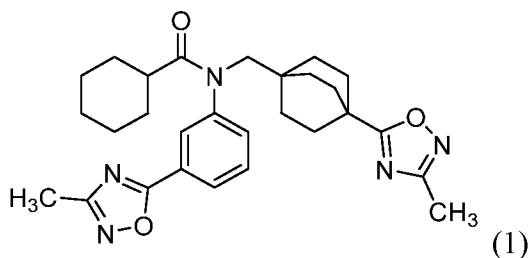
Промежуточные соединения **103-106** могут быть подвергнуты катализируемым металлами реакциям кросс-сочетания с использованием множества различных способов,

знакомых специалисту в данной области техники, включая без ограничения способы, описанные в документе 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 в процитированных в нем ссылках. Промежуточные соединения **103-106** могут быть подвергнуты различным катализируемым металлами взаимодействиям (включая без ограничения таким взаимодействиям, как реакции по Ульманну, Бухвальду, Сузуки и Стилле). Указанные реакции сочетания могут проводиться в присутствии металлического катализатора (например, CuBr, Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃, Pd(PPh₃)₄, Pd(PPh₃)₂Cl₂ и Pd(dppf)Cl₂) и соответствующего лиганда (включая без ограничения такого лиганда, как пролин, 1,10-фенантролин, трициклогексилфосфин и dppf) в необходимых случаях. Реакции сочетания по Ульманну и Бухвальду промежуточных соединений **103-106** могут проводиться с различными партнерами реакции сочетания, такими как гетероцикл- и гетероарил-амины. Промежуточные соединения **103-106** могут быть подвергнуты реакциям кросс-сочетания по Сузуки и Стилле с такими партнерами реакции сочетания, как циклоалкил-, алкенил-, арил или гетероарил-бороновые кислоты, сложные эфиры бороновой кислоты и оловоорганические реагенты. Реакции сочетания могут проводиться в необходимых случаях в присутствии основания (включая без ограничения Na₂CO₃, K₂CO₃, NaHCO₃, K₃PO₄ и NaOtBu) и растворителя (например, диоксан, THF, DME, толуол, метанол, DMF и вода, или смесь из двух или более из указанных растворителей) в условиях нагревания с получением соединений формулы **I**. В качестве альтернативы, с использованием гексаметилдиолова в присутствии палладиевого катализатора и в растворителе (например, толуол и THF) при температуре кипения растворителя, промежуточные соединения **103-106** могут быть преобразованы до оловоорганического реагента, в результате сочетания которого с подходящими партнерами реакции сочетания, такими как циклоалкенил-, арил- или гетероарил-галогениды и трифлаты, в реакции сочетания по Стилле (Sherer, B., et al. PCT Int. Appl., 2016/039734, 2016) получают соединения, представленные формулой **I**. С использованием бис(пинаколато)дибора и бис(неопентилгликолато)дибора в присутствии палладиевого катализатора, такого как Pd(dppf)Cl₂, и основания, такого как ацетат калия, в растворителе (например, диоксан и DMSO) при температуре кипения растворителя, промежуточные соединения **103-106** могут быть преобразованы до борорганического реагента, в результате сочетания которого с подходящими партнерами реакции сочетания, такими как циклоалкенил-, арил-галогениды, гетероарил-галогениды и трифлаты, в реакции сочетания по Сузуки получают соединения, представленные формулой **I(i,j,k,m)**.

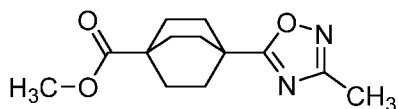
В соответствующих случаях, последовательность указанных на схеме стадий, включая введение группы «Q» и «А», может осуществляться взаимозаменяемо. Оксадиазольные региоизомеры могут быть получены путем использования последовательности, описанной на схемах 11 и 14, с присоединением к оксабицикло-кольцевой системе.

Пример 1

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

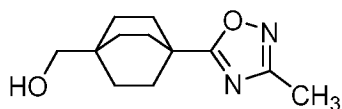


Стадия А. Промежуточное соединение 1А. Получение метил-4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



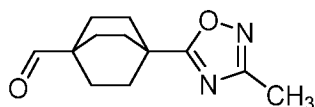
К перемешанному раствору 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (2 г, 9,42 ммоль) в DMF (20 мл) при комнатной температуре добавляли (Е)-N'-гидроксиацетимидаид (1,4 г, 19 ммоль), ВОР (4,17 г, 9,4 ммоль), а затем ТЕА (3,94 мл, 28,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем нагревали при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и вливали в воду (100 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 12 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 30% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (0,6 г, 2,28 ммоль, 24% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3,60 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,95-1,86 (м, 6H), 1,86-1,78 (м, 6H).

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



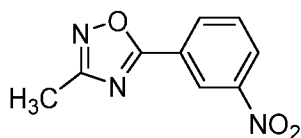
Раствор промежуточного соединения 1A (0,6 г, 2,397 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) охлаждали до -78°C . К реакционной смеси в атмосфере азота по каплям добавляли DIBAL-H (6 мл, 6 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили добавлением 1,5н водн. раствора HCl (20 мл) и разбавляли водой (30 мл). Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; A = Hex, B = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% B - 50% B; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (0,58 г, 2,35 ммоль, 98% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 4,41 (ушир. с, 1H), 3,08 (с, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,90-1,80 (м, 6H), 1,50-1,40 (м, 6H).

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



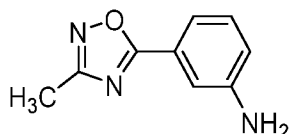
К перемешанному раствору промежуточного соединения 1B (0,58 г, 2,61 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли перйодинан Десс-Мартин (2,21 г, 5,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и фильтровали через слой Celite. Фильтрат промывали 10% водн. раствором бикарбоната натрия (2×50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 12 г силикагеля; A = Hex, B = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% B - 20% B; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (0,46 г, 1,98 ммоль, 76% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,46 (с, 1H), 2,30 (с, H), 1,96-1,84 (м, 6H), 1,73-1,66 (м, 6H).

Стадия D. Промежуточное соединение 1D. Получение 3-метил-5-(3-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазола



К перемешанному раствору 3-нитробензойной кислоты (1 г, 5,98 ммоль, коммерчески доступная) в DMF (10 мл) при комнатной температуре добавляли (Е)-N'-гидроксиацетимидамид (0,887 г, 11,97 ммоль, коммерчески доступный), ВОР (2,65 г, 5,98 ммоль), а затем TEA (2,50 мл, 17,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем нагревали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, вливали в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 20% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (0,3 г, 1,39 ммоль, 23% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,75 (с, 1H), 8,50-8,54 (м, 2H), 7,94 (т, J = 8,00 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H).

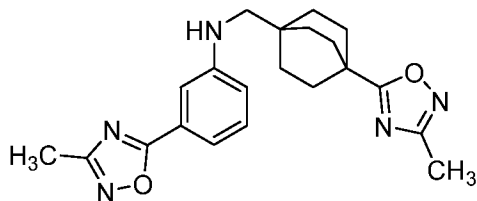
Стадия Е. Промежуточное соединение 1Е. Получение 3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)анилина



К перемешанному раствору промежуточного соединения 1А (0,15 г, 0,73 ммоль) в этаноле (5 мл) и воде (0,2 мл) при комнатной температуре добавляли хлорид олова (II) (0,69 г, 3,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество растворяли в EtOAc (30 мл), промывали 10% водным NaHCO₃ (10 мл), солевым раствором (25 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 20% В; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (0,13 г, 0,70 ммоль, 96% выход) в виде не

совсем белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,35-7,15 (м, 3H), 6,83 (ддд, $J = 7,8, 2,3, 1,3$ Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 2,39 (с, 3H). MS (ESI) 176 (M+H).

Стадия F. Промежуточное соединение 1F. Получение 3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



К перемешанному раствору промежуточного соединения 1C (50 мг, 0,22 ммоль) и промежуточного соединения 1E (39,8 мг, 0,22 ммоль) в метаноле (2 мл) при комнатной температуре добавляли уксусную кислоту (0,03 мл, 0,45 ммоль), а затем 4Å молекулярные сита (5 мг). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C. К реакционной массе добавляли цианборгидрид натрия (28 мг, 0,45 ммоль), и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь вливали в воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 12 г силикагеля; A = Hex, B = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% B - 30% B; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 0,09 ммоль, 41% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ESI) 380 (M+H).

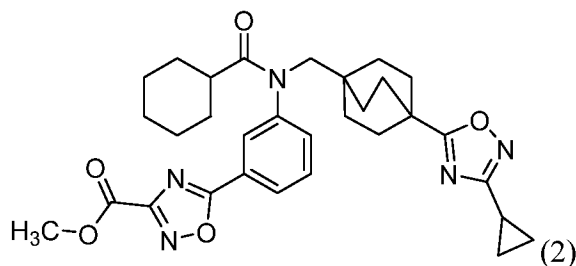
Стадия G. Пример 1. Получение N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид

К перемешанному раствору промежуточного соединения 1F (50 мг, 0,08 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0°C добавляли TEA (0,04 мл, 0,24 ммоль), а затем циклогексанкарбонилхлорид (12 мг, 0,08 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом препаративной HPLC в следующих условиях: (колонка: Waters XBridge C18, 19×150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза B: ацетонитрил; градиент: 10-45% B в течение 25 минут, затем удерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость потока: 15 мл/мин). Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением указанного в заголовке

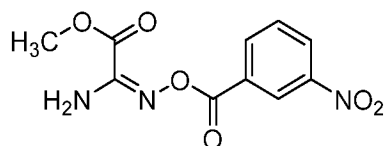
соединения (28 мг, 0,057 ммоль, 72% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,04 (с, 2H), 7,83-7,62 (м, 2H), 3,63 (ушир. с, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,21 (ушир. с, 1H), 1,86-1,70 (м, 6H), 1,60 (ушир. с, 4H), 1,48 (ушир. с, 1H), 1,45-1,27 (м, 8H), 1,09 (д, $J = 13,0$ Гц, 1H), 0,89 (ушир. с, 2H). FXR EC_{50} (нМ) 736. MS (ESI) 490 (M+H).

Пример 2

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

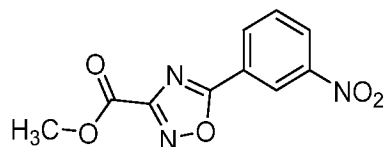


Стадия А. Промежуточное соединение 2А. Получение метил-(Z)-2-амино-2-(((3-нитробензоил)окси)имино)ацетата



К перемешанному раствору метил-(Е)-2-амино-2-(гидроксиимино)ацетата (5,60 г, 47,4 ммоль, коммерчески доступный) и DIPEA (15,06 мл, 86 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C добавляли 3-нитробензоилхлорид (8 г, 43,1 ммоль, коммерчески доступный). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. Твердое вещество фильтровали, промывали петролейным эфиром и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (7,4 г, 27,4 ммоль, 64% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. MS (ESI) 266 (M-H).

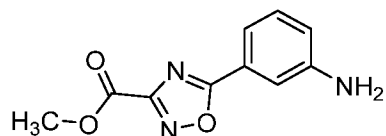
Стадия В. Промежуточное соединение 2В. Получение метил-5-(3-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилата



К перемешанному раствору промежуточного соединения 2А (7,4 г, 27,7 ммоль) в THF (100 мл) при 0°C добавляли 1 М раствор TBAF в THF (28 мл, 27,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь вливали в холодную воду (100 мл), и экстрагировали водный раствор EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали

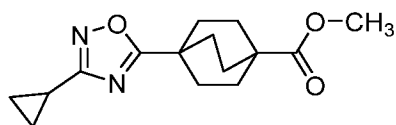
методом флэш-хроматографии (картридж с 40 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 50% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (3,5 г, 14,05 ммоль, 51% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,81 (д, J = 4,00 Гц, 1H), 8,56-8,60 (м, 2H), 7,97 (д, J = 16,00 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H).

Стадия С. Промежуточное соединение 2С. Получение метил-5-(3-аминофенил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилата



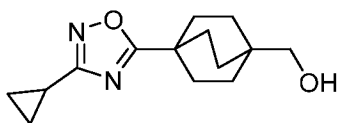
К перемешанному раствору промежуточного соединения 2В (1 г, 4,0 ммоль) в MeOH (5 мл) при 0°C добавляли дигидрат хлорида олова (II) (2,72 г, 12,04 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и нагревали при 70°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали в условиях пониженного давления и суспендировали остаток в этилацетате (100 мл). Суспензию фильтровали через слой Celite и промывали 10% водным раствором бикарбоната натрия. Фильтрат экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (0,45 г, 1,5 ммоль, 37% выход). MS (ESI) 220 (M+H).

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



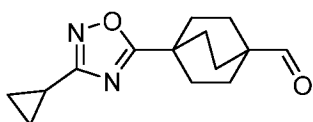
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1А, осуществляя замену на 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту и (Z)-N'-гидроксициклопропанкарбоксимид (коммерчески доступный). Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 12 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 30% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (490 мг, 1,67 ммоль, 71% выход). MS (ESI) 277 (M+H).

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



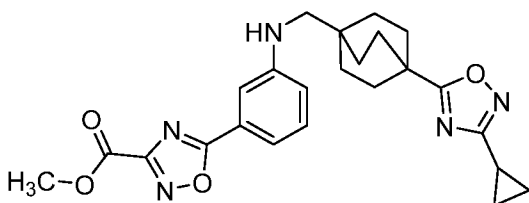
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1В, осуществляя замену на промежуточное соединение 2D в соответствующих случаях (500 мг, 1,087 ммоль, 61% выход). MS (ESI) 249 (M+H).

Стадия F. Промежуточное соединение 2F. 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 1С, осуществляя замену на промежуточное соединение 2Е в соответствующих случаях (350 мг, 1,42 ммоль, 71% выход). MS (ESI) 247 (M+H).

Стадия G. Промежуточное соединение 2G. Получение метил-5-(3-(((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)фенил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 2С и промежуточное соединение 2F в соответствующих случаях (50 мг, 0,086 ммоль, 42% выход). MS (ESI) 450 (M+H).

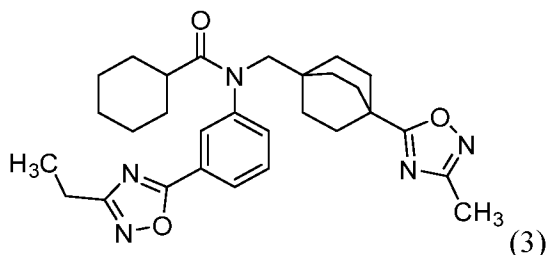
Стадия Н. Пример 2. Получение метил-5-(3-(N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилата

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 1, осуществляя замену на промежуточное соединение 2G и циклогексанкарбонилхлорид в соответствующих случаях (15 мг, 0,027 ммоль, 40% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,12 (ушир. с, 2H), 7,80 (ушир. с, 1H), 7,77-7,63 (м, 1H), 3,98

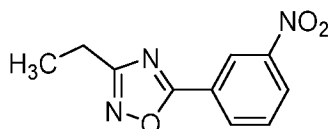
(с, 3H), 3,64 (ушир. с, 2H), 2,21 (ушир. с, 1H), 2,07-1,97 (м, 1H), 1,82-1,71 (м, 6H), 1,61 (ушир. с, 4H), 1,48 (ушир. с, 1H), 1,43-1,29 (м, 8H), 1,17-1,05 (м, 1H), 1,05-0,96 (м, 2H), 0,94-0,74 (м, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) 211. MS (ESI) 379 (M+H).

Пример 3

N-(4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид

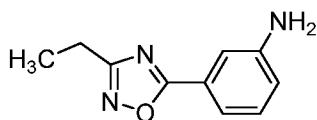


Стадия А. Промежуточное соединение 3А. Получение 3-этил-5-(3-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазола



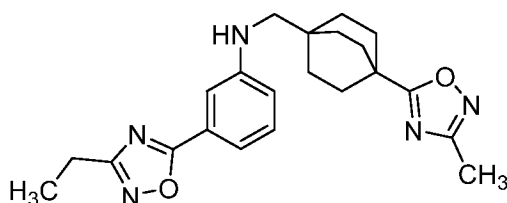
К перемешанному раствору (Е)-N'-гидроксипропионимидамида (0,522 г, 5,93 ммоль) и DIPEA (1,882 мл, 10,78 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли 3-нитробензоилхлорид (1 г, 5,39 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и растворяли остаток в EtOAc (20 мл). Органический раствор промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) и охлаждали до 0°C. К реакционной смеси в атмосфере азота добавляли 1 М раствор TBAF в THF (5 мл, 5,06 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 40 г силикагеля; А = Hex, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 15% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (0,8 г, 3,47 ммоль, 69% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,78-8,74 (м, 1H), 8,57-8,50 (м, 2H), 7,98-7,91 (м, 1H), 2,90-2,80 (м, 2H), 1,37-1,28 (м, 3H).

Стадия В. Промежуточное соединение 3В. Получение 3-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)анилина



К перемешанному раствору промежуточного соединения 3А (1 г, 4,56 ммоль) в этаноле (10 мл) при комнатной температуре добавляли хлорид олова (II) (2,60 г, 13,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в EtOAc (20 мл), промывали 10% водным раствором NaHCO₃, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (0,6 г, 2,85 ммоль, 63% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,33-7,29 (м, 1H), 7,27-7,17 (м, 2H), 6,88-6,80 (м, 1H), 5,53 (с, 2H), 2,78 (кв, J = 7,5 Гц, 2H), 1,28 (т, J = 7,5 Гц, 3H). MS (ESI) 190 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 3С. Получение 3-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



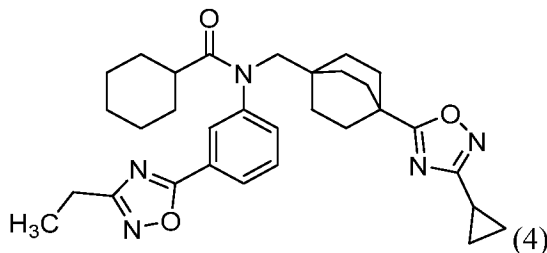
Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 3В и промежуточное соединение 1С в соответствующих случаях (0,13 г, 0,297 ммоль, 52% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,34-7,24 (м, 2H), 7,22-7,17 (м, 1H), 6,92 (дд, J = 7,9, 1,8 Гц, 1H), 5,99 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 2,89 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 2,78 (кв, J = 7,6 Гц, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,95-1,85 (м, 6H), 1,65-1,55 (м, 6H), 1,28 (т, J = 7,6 Гц, 3H). MS (ESI) 394 (M+H).

Стадия D. Пример 3. Получение N-(4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамида

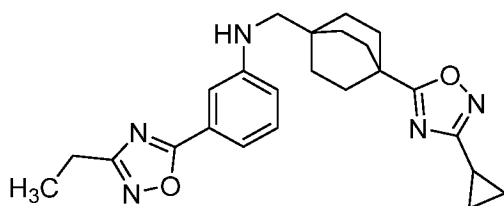
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 1, осуществляя замену на промежуточное соединение 3С и циклогексанкарбонилхлорид (40 мг, 0,079 ммоль, 89% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,17-7,91 (м, 2H), 7,86-7,59 (м, 2H), 3,65 (ушир. с, 2H), 2,82 (кв, J = 7,6 Гц, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,21 (ушир. с, 1H), 1,88-1,72 (м, 6H), 1,61 (ушир. с, 4H), 1,45-1,24 (м, 12H), 1,17-1,03 (м, 1H), 0,90 (ушир. с, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) 158. MS (ESI) 504 (M+H).

Пример 4

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



Стадия А. Промежуточное соединение 4А. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)анилина



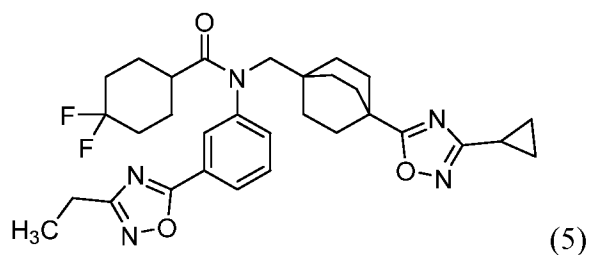
Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 3В и промежуточное соединение 2F в соответствующих случаях (40 мг, 0,086 ммоль, 42% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,35-7,22 (м, 2H), 7,22-7,15 (м, 1H), 6,91 (дд, $J = 7,5, 2,0$ Гц, 1H), 5,95 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 2,87 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,77 (кв, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,11-2,01 (м, 1H), 1,92-1,80 (м, 6H), 1,63-1,52 (м, 6H), 1,28 (т, $J = 8,00$ Гц, 3H), 1,07-0,98 (м, 2H), 0,88-0,82 (м, 2H). MS (ESI) 420 (M+H).

Стадия В. Пример 4. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 1, осуществляя замену на промежуточное соединение 4А и циклогексанкарбонилхлорид в соответствующих случаях (37 мг, 0,070 ммоль, 73% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,18-7,95 (м, 2H), 7,85-7,60 (м, 2H), 3,64 (ушир. с, 2H), 2,82 (кв, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2,20 (ушир. с, 1H), 2,09-1,97 (м, 1H), 1,85-1,69 (м, 6H), 1,61 (ушир. с, 4H), 1,48 (ушир. с, 1H), 1,44-1,34 (м, 7H), 1,34-1,22 (м, 4H), 1,04-0,97 (м, 3H), 0,95-0,74 (м, 4H). FXR EC_{50} (нМ) 49. MS (ESI) 530 (M+H).

Пример 5

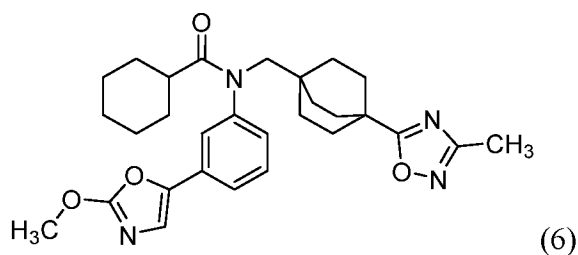
N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид



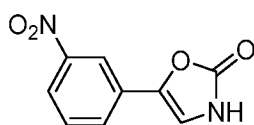
К раствору промежуточного соединения 4А (20 мг, 0,05 ммоль) и 4,4-дифторциклогексан-1-карбоновой кислоты (9,39 мг, 0,06 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0°С добавляли пиридин (0,019 мл, 0,238 ммоль). К реакционной смеси добавляли POCl₃ (0,013 мл, 0,143 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом препаративной HPLC с использованием следующих условий: (Sunfire C18, 19×250 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония с pH 4,5 с CH₃COOH; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 65-100% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 0% В; скорость потока: 17 мл/мин). Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, 0,014 ммоль, 30% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,19-8,01 (м, 2H), 7,78 (ушир. с, 1H), 7,72 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 3,64 (ушир. с, 2H), 2,83 (кв, J = 7,6 Гц, 2H), 2,39 (ушир. с, 1H), 2,09-1,85 (м, 3H), 1,82-1,68 (м, 7H), 1,62 (д, J = 10,3 Гц, 4H), 1,45-1,34 (м, 5H), 1,31 (т, J = 7,6 Гц, 3H), 1,25 (с, 2H), 1,09-0,98 (м, 2H), 0,91-0,76 (м, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) 799. MS (ESI) 566 (M+H).

Пример 6

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



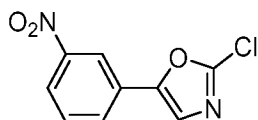
Стадия А. Промежуточное соединение 6А. Получение 5-(3-нитрофенил)оксазол-2(3H)-она



К перемешанному раствору 2-бром-1-(3-нитрофенил)этан-1-она (5,0 г, 20,49 ммоль, коммерчески доступный) и тиазолидин-2,4-диона (2,78 г, 23,77 ммоль, коммерчески

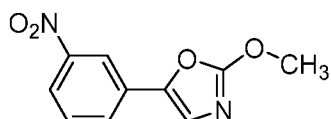
доступный) в DMF (22 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (3,96 г, 28,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в ледяную воду (200 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали, промывали водой (100 мл) и сушили в условиях вакуума. Неочищенное соединение растворяли в воде (45 мл) и THF (45 мл). К реакционной смеси при комнатной температуре добавляли моногидрат гидроксида лития (3,44 г, 82 ммоль), и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь вливали в уксусную кислоту (4,7 мл, 82 ммоль) в воде со льдом (200 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали, промывали водой (50 мл) и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (2,2 г, 10,67 ммоль, 52% выход) в виде желтого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,07 (ушир. с, 1H), 8,29 (т, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,13-8,09 (м, 1H), 7,93 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,74-7,69 (м, 1H). MS (ESI) 205 (M-H).

Стадия В. Промежуточное соединение 6В. Получение 2-хлор-5-(3-нитрофенил)оксазола



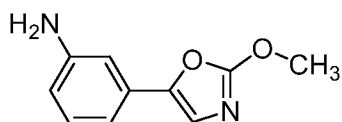
К перемешанному раствору промежуточного соединения 6А (1,0 г, 4,85 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) при комнатной температуре добавляли тетраэтилхлорид аммония (1,929 г, 11,64 ммоль) и *N,N'*-диэтиланилин (0,724 г, 4,85 ммоль). К реакционной смеси по каплям добавляли оксихлорид фосфора (4,61 г, 30,1 ммоль), а затем нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество вливали в колотый лед и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 0,98 ммоль, 20% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,49 (т, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,25 (дт, $J = 7,4, 1,6$ Гц, 1H), 8,16-8,13 (м, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,80 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H). MS (ESI) 226 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 6С. Получение 2-метокси-5-(3-нитрофенил)оксазола



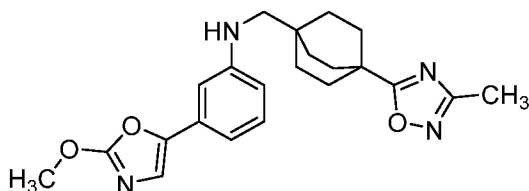
К перемешанному раствору метоксида натрия (144 мг, 0,67 ммоль) в THF (1 мл) при комнатной температуре по каплям в течение 2 мин добавляли промежуточное соединение 6B (100 мг, 0,445 ммоль) в THF (1 мл), и перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили добавлением воды (2 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл), солевым раствором (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 0,27 ммоль, 61% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,36 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 8,17-8,10 (м, 1H), 8,02 (дт, J = 8,3, 1,1 Гц, 1H), 7,77-7,71 (м, 2H), 4,10 (с, 3H). MS (ESI) 221 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 6D. Получение 3-(2-метоксиоксазол-5-ил)анилина



Промежуточное соединение 6C (290 мг, 1,317 ммоль) растворяли в смеси этанола (4,0 мл), THF (2,0 мл) и воды (1 мл). К этому раствору при комнатной температуре добавляли цинк (1292 мг, 19,76 ммоль), а затем хлорид аммония (1057 мг, 19,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и разбавляли остаток водой (20 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенный органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (210 мг, 1,10 ммоль, 84% выход). MS (ESI) 191 (M+H).

Стадия E. Промежуточное соединение 6E. Получение 3-(2-метоксиоксазол-5-ил)-N-(((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



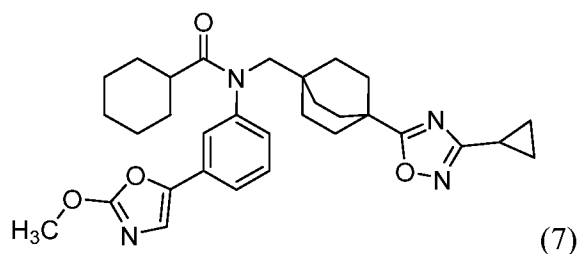
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 6D и промежуточное соединение 1C в соответствующих случаях (20 мг, 0,051 ммоль, 54% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,21 (с, 1H), 7,05 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 6,77-6,70 (м, 2H), 6,50 (ддд, J = 8,0, 2,0, 1,0 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,04 (с, 3H). MS (ESI) 395 (M+H).

Стадия F. Пример 6. Получение N-(3-(2-метоксиоксазол-5-ил)фенил)-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамида

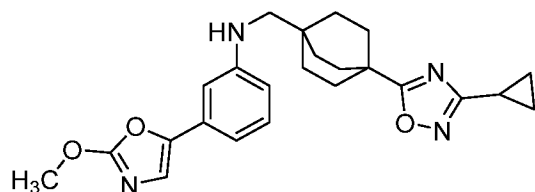
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 1, осуществляя замену на промежуточное соединение 6Е и циклогексанкарбонилхлорид в соответствующих случаях (3,1 мг, 6,14 мкмоль, 12% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,66-7,42 (м, 4Н), 7,33 (м, 1Н), 4,07 (с, 3Н), 2,27 (с, 3Н), 1,96-1,85 (м, 1Н), 1,82-1,72 (м, 6Н), 1,65-1,55 (м, 4Н), 1,55-1,34 (м, 9Н), 1,09-1,01 (м, 1Н), 0,89-0,7 (м, 2Н) Примечание: 2Н сливался с пиком DMSO. FXR EC_{50} (нМ) = 118. MS (ESI) 505 (M+H).

Пример 7

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-метоксиоксазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамида



Стадия А. Промежуточное соединение 7А. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(2-метоксиоксазол-5-ил)анилина



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 6D и промежуточное соединение 2F в соответствующих случаях (100 мг, 0,02 ммоль, 45% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,26 (с, 1Н), 7,12-7,04 (м, 1Н), 6,70 (д, J = 9,0 Гц, 1Н), 6,55 (с, 1Н), 6,43 (с, 1Н), 5,60 (с, 1Н), 4,04 (с, 3Н), 2,06 (с, 2Н), 1,91-1,75 (м, 6Н), 1,58 (д, J = 7,5 Гц, 3Н), 1,48-1,40 (м, 3Н), 1,06-0,97 (м, 2Н), 0,85 (дд, J = 4,5, 2,5 Гц, 2Н) (2 Н маскировались пиком растворителя-DMSO). MS (ESI) 421 (M+H).

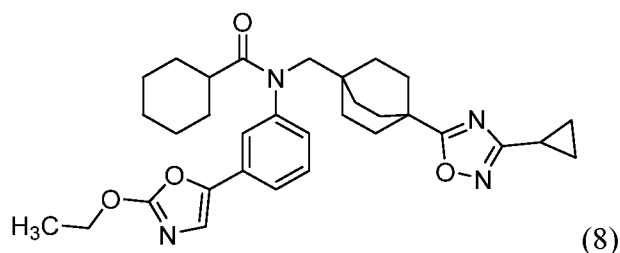
Стадия В. Пример 7. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-метоксиоксазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамида

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 1, осуществляя замену на промежуточное соединение 7А и

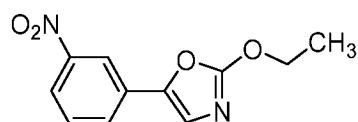
циклогексанкарбонилхлорид в соответствующих случаях (100 мг, 0,024 ммоль, 45% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,61-7,39 (м, 4H), 7,31 (д, $J = 7,1$ Гц, 1H), 4,07 (с, 3H), 3,59 (ушир. с, 2H), 2,22 (т, $J = 9,9$ Гц, 1H), 2,11-1,98 (м, 1H), 1,88-1,69 (м, 6H), 1,60 (д, $J = 10,8$ Гц, 4H), 1,50 (д, $J = 12,2$ Гц, 1H), 1,44-1,21 (м, 8H), 1,18-0,95 (м, 3H), 0,95-0,71 (м, 4H). FXR EC_{50} (нМ) = 51. MS (ESI) 531 (M+H).

Пример 8

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

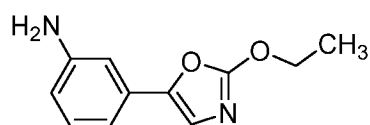


Стадия А. Промежуточное соединение 8А. Получение 2-этокси-5-(3-нитрофенил)оксазола



К охлажденному (0-5°C) раствору этоксид натрия (144 мг, 0,445 ммоль) в THF (1,0 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли раствор промежуточного соединения 6В (100 мг, 0,445 ммоль) в THF (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением воды (1 мл). Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток разбавляли этилацетатом (10 мл), промывали водой (5 мл), солевым раствором (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 0,34 ммоль, 77% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,34 (т, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,16-8,09 (м, 1H), 8,04-7,97 (м, 1H), 7,77-7,68 (м, 2H), 4,49 (кв, $J = 7,0$ Гц, 2H), 1,39 (т, $J = 7,0$ Гц, 3H). MS (ESI) 235 (M+H).

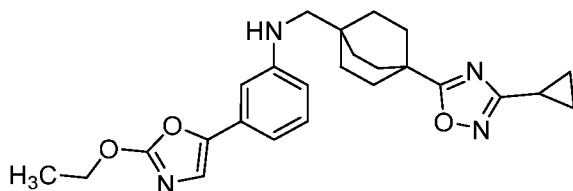
Стадия В. Промежуточное соединение 8В. Получение 3-(2-этоксиксазол-5-ил)анилина



Промежуточное соединение 8А (80 мг, 0,342 ммоль) растворяли в смеси этанола (0,8 мл), THF (0,4 мл) и воды (0,2 мл). К этому раствору при комнатной температуре добавляли

цинк (335 мг, 5,12 ммоль), а затем хлорид аммония (274 мг, 5,12 ммоль), и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и разбавляли остаток водой (2 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл), соевым раствором (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 0,29 ммоль, 86% выход) в виде коричневого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,19 (с, 1H), 7,05 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,77-6,69 (м, 2H), 6,50 (ддд, $J = 8,0, 2,0, 1,0$ Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,43 (кв, $J = 7,0$ Гц, 2H), 1,38 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H). MS (ESI) 205 ($\text{M}+\text{H}$).

Стадия С. Промежуточное соединение 8С. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(2-этоксиоксазол-5-ил)анилина

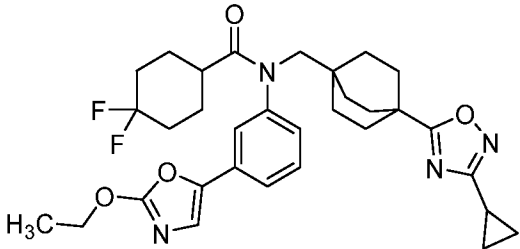


Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого воска в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 8В и промежуточное соединение 2F в соответствующих случаях (50 мг, 0,115 ммоль, 59% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,25 (с, 1H), 7,07 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,80-6,74 (м, 1H), 6,70 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,56 (д, $J = 9,8$ Гц, 1H), 5,61 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,43 (кв, $J = 7,0$ Гц, 2H), 2,84 (д, $J = 6,1$ Гц, 2H), 2,12-2,00 (м, 1H), 1,91-1,77 (м, 6H), 1,62-1,51 (м, 6H), 1,37 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,07-0,98 (м, 2H), 0,89-0,81 (м, 2H). MS (ESI) 435 ($\text{M}+\text{H}$).

Стадия D. Пример 8. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-этоксиоксазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид

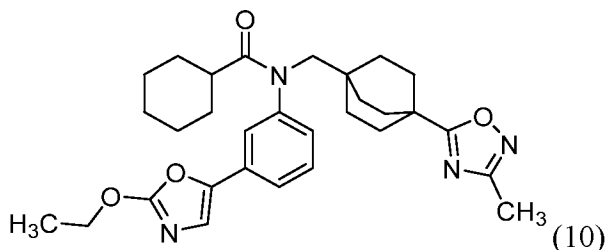
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 1, осуществляя замену на промежуточное соединение 8С и циклогексанкарбонилхлорид в соответствующих случаях (27,1 мг, 0,049 ммоль, 36% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,59-7,46 (м, 4H), 7,31 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 4,47 (кв, $J = 6,9$ Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 2,23 (с, 1H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,83-1,70 (м, 6H), 1,60 (д, $J = 10,5$ Гц, 4H), 1,50 (д, $J = 11,0$ Гц, 1H), 1,43-1,27 (м, 11H), 1,16-0,98 (м, 3H), 0,96-0,73 (м, 4H). FXR EC_{50} (нМ) = 19. MS (ESI) 545 ($\text{M}+\text{H}$).

Следующее соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 8С и соответствующую кислоту в соответствующих случаях:

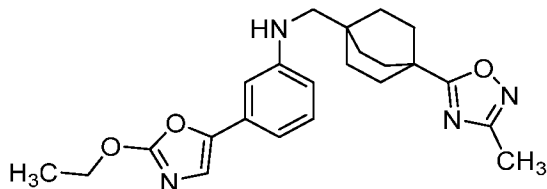
Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (нМ)
9		581	142
9	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,60 (с, 1H), 7,56-7,43 (м, 3H), 7,34 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 4,46 (кв, J = 7,0 Гц, 2H), 3,5-3,60 (ушир. с, 2H), 2,30-2,40 (м, 1H), 2,09-1,86 (м, 4H), 1,82-1,52 (м, 10H), 1,52-1,32 (м, 9H), 1,23-1,21 (м, 1H), 1,08-0,92 (м, 2H), 0,90-0,75 (м, 2H).		

Пример 10

N-(3-(2-этоксиксазол-5-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 10А. Получение 3-(2-этоксиксазол-5-ил)-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



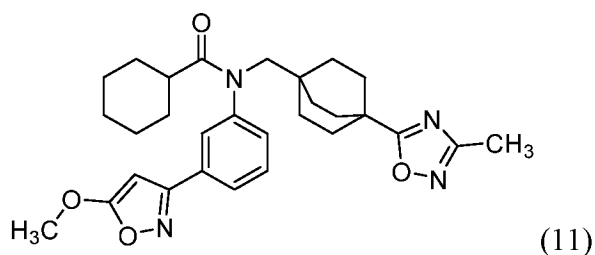
Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого воска в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 8В и промежуточное соединение 1С в соответствующих случаях (50 мг, 0,122 ммоль, 63% выход). MS (ESI) 409 (M+H).

Стадия В. Пример 10. Получение N-(3-(2-этоксиксазол-5-ил)фенил)-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид

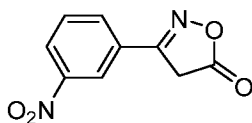
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 1, осуществляя замену на промежуточное соединение 10А и циклогексанкарбонилхлорид в соответствующих случаях (9 мг, 0,017 ммоль, 14% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,58 (с, 1H), 7,55-7,41 (м, 3H), 7,32 (д, $J = 7,1$ Гц, 1H), 4,47 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,60 (ушир. с, 2H), 2,37-2,12 (м, 4H), 1,84-1,73 (м, 7H), 1,61 (д, $J = 11,0$ Гц, 4H), 1,54-1,46 (м, 2H), 1,46-1,27 (м, 9H), 1,16-1,00 (м, 1H), 0,88 (д, $J = 14,4$ Гц, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 71. MS (ESI) 519 (M+H).

Пример 11

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

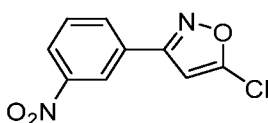


Стадия А. Промежуточное соединение 11А. Получение 3-(3-нитрофенил)изоксазол-5(4H)-она



К перемешанному раствору метил-3-(3-нитрофенил)-3-оксопропаноата (1,0 г, 4,48 ммоль, коммерчески доступный) в этаноле (8 мл) при комнатной температуре добавляли раствор гидрохлорида гидроксилamina (0,342 г, 4,93 ммоль) в воде (8 мл), и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и разбавляли остаток водой (50 мл). Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали, промывали водой (20 мл) и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 3,88 ммоль, 87% выход) в виде желтого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,58-8,50 (м, 1H), 8,35 (ушир. с, 1H), 8,22 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,88-7,78 (м, 1H), 5,93 (ушир. с, 1H), 4,44 (ушир. с, 1H). MS (ESI) 207 (M+H).

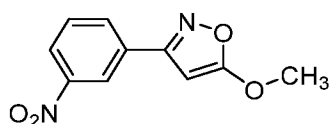
Стадия В. Промежуточное соединение 11В. Получение 5-хлор-3-(3-нитрофенил)изоксазола



К перемешанному раствору промежуточного соединения 11А (0,8 г, 3,88 ммоль) в POCl_3 (2,170 мл, 23,28 ммоль) при комнатной температуре добавляли TEA (0,6 мл, 4,27

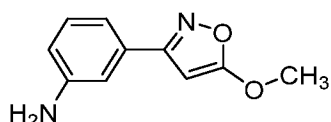
ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток вливали в колотый лед и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (20 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 12 г силикагеля; A = Hex, B = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% B - 30% B; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 0,58 ммоль, 15% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,66 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 8,41 (ддд, J = 8,3, 2,3, 1,0 Гц, 1H), 8,34 (дт, J = 7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,87 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H). MS (ESI) 242 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 11С. Получение 5-метокси-3-(3-нитрофенил)изоксазола



К охлажденному (0-5°C) раствору метоксида натрия (144 мг, 0,67 ммоль) в THF (2 мл) по каплям добавляли раствор промежуточного соединения 11В (100 мг, 0,445 ммоль) в THF (1 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением воды (1 мл). Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток разбавляли этилацетатом (5 мл), промывали водой (5 мл), солевым раствором (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 0,36 ммоль, 82% выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,59 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 8,40-8,33 (м, 1H), 8,31-8,25 (м, 1H), 7,84 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,47 (с, 1H), 4,09 (с, 3H). MS (ESI) 221 (M+H).

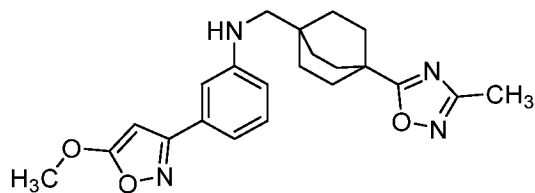
Стадия D. Промежуточное соединение 11D. Получение 3-(5-метоксиизоксазол-3-ил)анилина



Промежуточное соединение 11С (1,2 г, 5,45 ммоль) растворяли в смеси этанола (12 мл), THF (6,0 мл) и воды (3,0 мл). К этому раствору при комнатной температуре добавляли цинк (5,34 г, 82 ммоль), а затем хлорид аммония (4,37 г, 82 ммоль), и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite и промывали

этилацетатом (50 мл). Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток повторно растворяли в воде (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл), солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 5,26 ммоль, 96% выход) в виде коричневого воска. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,12 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,00 (т, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,93-6,86 (м, 1H), 6,66 (дт, $J = 7,9, 1,3$ Гц, 1H), 5,97 (с, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,02 (с, 3H). MS (ESI) 191 (M+H)

Стадия Е. Промежуточное соединение 11Е. Получение 3-(5-метоксиизоксазол-3-ил)-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



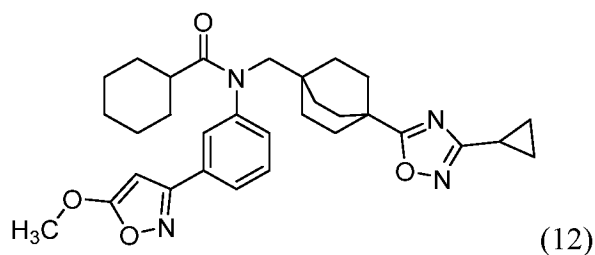
Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого воска в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 11D и промежуточное соединение 1C в соответствующих случаях (60 мг, 0,152 ммоль, 41% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,18-7,10 (м, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,89 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,77-6,71 (м, 1H), 6,03 (с, 1H), 5,71-5,63 (м, 1H), 4,03 (с, 3H), 2,86 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,95-1,80 (м, 6H), 1,66-1,53 (м, 6H). MS (ESI) 395 (M+H).

Стадия F. Пример 11. Получение N-(3-(5-метоксиизоксазол-3-ил)фенил)-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамида

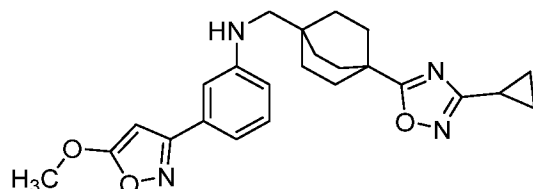
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 1, осуществляя замену на промежуточное соединение 11Е и циклогексанкарбонилхлорид в соответствующих случаях (11 мг, 0,022 ммоль, 11% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,80 (с., 2H), 7,64-7,45 (м, 2H), 6,32 (с, 1H), 4,07 (с, 3H), 3,63 (с., 2H), 2,32-2,17 (м, 4H), 1,90-1,72 (м, 6H), 1,67-1,61 (м, 4H), 1,56-1,28 (м, 9H), 1,16-1,01 (м, 1H), 0,88 (д, $J = 11,7$ Гц, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 660. MS (ESI) 505 (M+H).

Пример 12

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-метоксиизоксазол-3-ил)фенил)циклогексанкарбоксамида



Стадия А. Промежуточное соединение 12А. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(5-метоксиизоксазол-3-ил)анилина



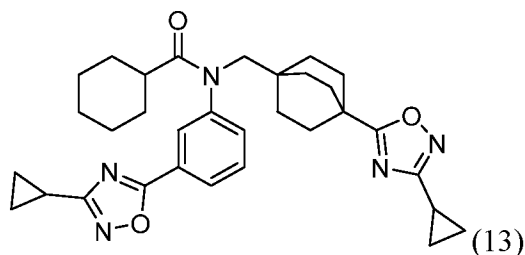
Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого воска в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 11D и промежуточное соединение 2F в соответствующих случаях (160 мг, 0,380 ммоль, 72% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,14 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,88 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,03 (с, 1H), 5,67 (т, J = 6,3 Гц, 1H), 4,03 (с, 3H), 2,86 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,11-2,01 (м, 1H), 1,91-1,77 (м, 6H), 1,63-1,51 (м, 6H), 1,07-0,97 (м, 2H), 0,89-0,79 (м, 2H). MS (ESI) 421 (M+H).

Стадия В. Пример 12. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-метоксиизоксазол-3-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид

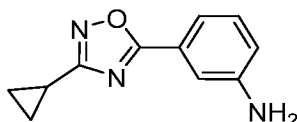
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 1, осуществляя замену на промежуточное соединение 12А и циклогексанкарбонилхлорид в соответствующих случаях (100 мг, 0,187 ммоль, 60% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,79 (с, 2H), 7,62-7,40 (м, 2H), 6,32 (с, 1H), 4,07 (с, 3H), 3,63 (с, 2H), 2,22 (с, 1H), 2,10-1,97 (м, 1H), 1,87-1,71 (м, 6H), 1,60 (д, J = 10,0 Гц, 4H), 1,49 (с, 1H), 1,45-1,28 (м, 8H), 1,17-0,97 (м, 3H), 0,96-0,76 (м, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) = 129. MS (ESI) 531 (M+H).

Пример 13

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

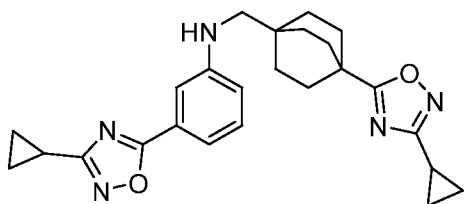


Стадия А. Промежуточное соединение 13А. Получение 3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)анилина



К перемешанному раствору 3-аминобензойной кислоты (2000 мг, 14,58 ммоль, коммерчески доступная) в DMF (20 мл) при комнатной температуре добавляли (Z)-N'-гидроксициклопропанкарбоксимидамид (2190 мг, 21,88 ммоль), TEA (8,2 мл, 58,3 ммоль), а затем BOP (7095 мг, 16,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем нагревали при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 40 г силикагеля; А = Hex, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 30% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (2,3 г, 10,40 ммоль, 71% выход) в виде твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,30-7,21 (м, 2H), 7,14 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,89 (дд, J = 8,3, 1,8 Гц, 1H), 5,95 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 2,86 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,20-2,12 (м, 1H), 2,10-2,02 (м, 1H), 1,91-1,81 (м, 6H), 1,62-1,52 (м, 6H), 1,13-1,06 (м, 2H), 1,06-0,99 (м, 2H), 0,99-0,94 (м, 2H), 0,89-0,82 (м, 2H), MS (ESI) 432 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 13В. Получение 3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F,

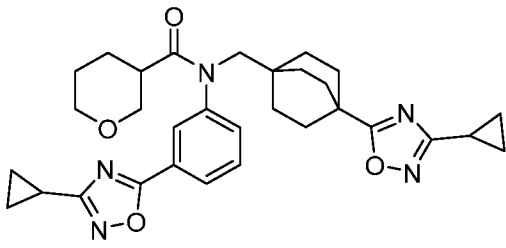
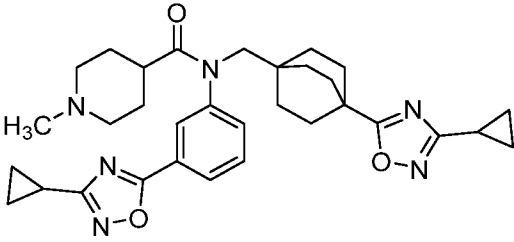
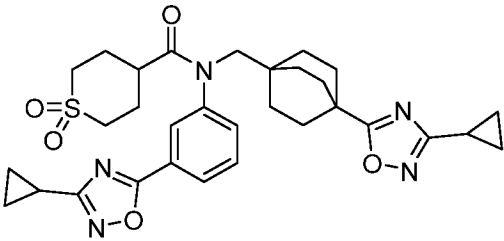
осуществляя замену на промежуточное соединение 13А и промежуточное соединение 2F в соответствующих случаях (100 мг, 0,23 ммоль, 57% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,30-7,21 (м, 2H), 7,14 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,89 (дд, $J = 8,3, 1,8$ Гц, 1H), 5,95 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 2,86 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,20-2,12 (м, 1H), 2,10-2,02 (м, 1H), 1,91-1,81 (м, 6H), 1,62-1,52 (м, 6H), 1,13-1,06 (м, 2H), 1,06-0,99 (м, 2H), 0,99-0,94 (м, 2H), 0,89-0,82 (м, 2H). MS (ESI) 432 (M+H).

Стадия С. Пример 13. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 1, осуществляя замену на промежуточное соединение 13В и циклогексанкарбонилхлорид в соответствующих случаях (20 мг, 0,037 ммоль, 80% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,12-7,92 (м, 2H), 7,75 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,68 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 3,63 (ушир. с, 2H), 2,28-2,12 (м, 2H), 2,10-1,93 (м, 1H), 1,87-1,70 (м, 6H), 1,61 (ушир. с, 4H), 1,49 (ушир. с, 1H), 1,43-1,28 (м, 6H), 1,25 (с, 1H), 1,19-0,97 (м, 6H), 0,96-0,75 (м, 4H). FXR EC_{50} (нМ) 82. MS (ESI) 542 (M+H).

Следующие соединения синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 13В и соответствующие кислоты.

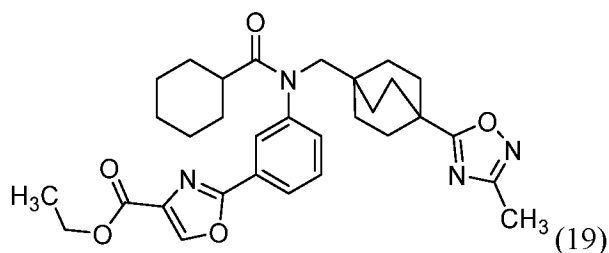
Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC_{50} (нМ)
14		578	272
15		544	134

Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (нМ)
16	 (рацемат)	544	226
17		557	3019
18		592	1166
14	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,17-7,90 (м, 2H), 7,79 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,69 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 3,64 (ушир. с, 2H), 2,38 (ушир. с, 1H), 2,27-2,15 (м, 1H), 2,11-2,01 (м, 1H), 1,96 (ушир. с, 1H), 1,82-1,55 (м, 11H), 1,50 (ушир. с, 1H), 1,45-1,33 (м, 6H), 1,25 (с, 1H), 1,18-1,08 (м, 2H), 1,07-0,95 (м, 4H), 0,91-0,78 (м, 2H).		
15	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,18-7,91 (м, 2H), 7,78 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,74-7,62 (м, 1H), 3,74 (д, J = 9,3 Гц, 2H), 3,64 (ушир. с, 2H), 3,00 (т, J = 10,6 Гц, 2H), 2,48-2,45 (м, 1H), 2,28-2,14 (м, 1H), 2,05-2,03 (м, 1H), 1,86-1,68 (м, 6H), 1,68-1,53 (м, 2H), 1,47 (ушир. с, 1H), 1,44-1,28 (м, 7H), 1,22-1,08 (м, 2H), 1,08-0,90 (м, 4H), 0,89-0,68 (м, 2H).		
16	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,12-7,93 (м, 2H), 7,81 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,71 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 3,78 (ушир. с, 1H), 3,71-3,57 (м, 3H), 3,52 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 3,29-3,22 (м, 2H), 2,46 (ушир. с, 1H), 2,27-2,17 (м, 1H), 2,09-2,00 (м, 1H), 1,91-1,84 (м, 1H), 1,81-1,71 (м, 6H), 1,71-1,53 (м, 2H), 1,50-1,30 (м, 6H), 1,21-1,08 (м, 2H), 1,06-0,91 (м, 4H), 0,87-0,76 (м, 2H).		

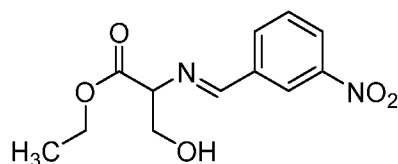
Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (нМ)
17	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,02 (ушир. с, 2H), 7,77 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 7,72-7,58 (м, 1H), 3,63 (ушир. с, 2H), 2,70 (д, J = 16,1 Гц, 2H), 2,27-2,14 (м, 2H), 2,14-1,99 (м, 4H), 1,86-1,70 (м, 6H), 1,61 (д, J = 8,6 Гц, 6H), 1,45-1,30 (м, 6H), 1,17-1,08 (м, 2H), 1,07-0,94 (м, 4H), 0,87-0,77 (м, 2H).		
18	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,15-7,93 (м, 2H), 7,78 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,69 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 3,63 (ушир. с, 2H), 2,96 (ушир. с, 3H), 2,68-2,60 (м, 1H), 2,21 (тд, J = 8,5, 4,3 Гц, 1H), 2,12-1,91 (м, 6H), 1,85-1,63 (м, 6H), 1,55-1,31 (м, 6H), 1,18-1,08 (м, 2H), 1,07-0,91 (м, 4H), 0,87-0,76 (м, 2H).		

Пример 19

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

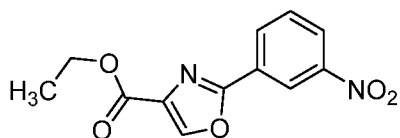


Стадия А. Промежуточное соединение 19А. Получение этил-(Z)-3-гидрокси-2-((3-нитробензилиден)амино)пропионата



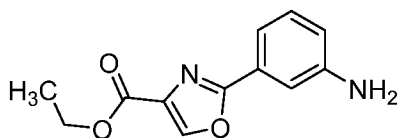
К перемешанному раствору гидрохлорида сложного этилового эфира L-серина (2,81 г, 16,54 ммоль, коммерчески доступный) в THF (160 мл) при комнатной температуре добавляли Et₃N (4,6 мл, 33,1 ммоль), сульфат магния (1,99 г, 16,54 ммоль) и 3-нитробензальдегид (2,5 г, 16,54 ммоль, коммерчески доступный). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite, и промывали остаток МТВЕ (10 мл). Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (4,5 г, 8,28 ммоль, 50% выход). MS (ESI) 265 (M-H).

Стадия В. Промежуточное соединение 19В. Получение этил-2-(3-нитрофенил)оксазол-4-карбоксилат



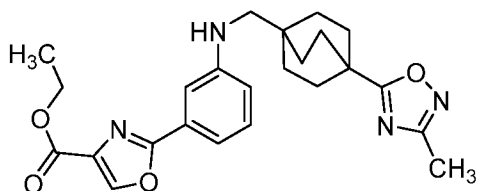
К перемешанному раствору промежуточного соединения 19А (5 г, 18,78 ммоль) в DCM (160 мл) при 0°C добавляли бромтрихлорметан (5,58 мл, 56,3 ммоль) и DBU (8,5 мл, 56,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь вливали в холодную воду, и экстрагировали водный раствор EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 40 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 40% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (3 г, 11,33 ммоль, 60% выход). MS (ESI) 263 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 19С. Получение этил-2-(3-аминофенил)оксазол-4-карбоксилата



Перемешанный раствор промежуточного соединения 19В (1 г, 3,81 ммоль) в 1,4-диоксан (20 мл) дегазировали и продували струей азота. К реакционной смеси добавляли Pd-C (0,20 г, 1,91 ммоль), и перемешивали в атмосфере водорода (1 атм, баллон) в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через Celite, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 3,31 ммоль, 87% выход). MS (ESI) 233 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 19D. Получение этил-2-(3-(((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)фенил)оксазол-4-карбоксилата



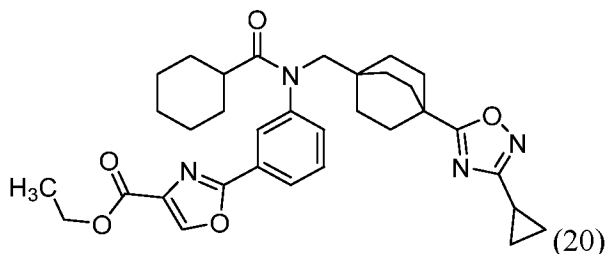
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 19С и промежуточное соединение 1С в соответствующих случаях (40 мг, 0,092 ммоль, 27% выход). MS (ESI) 437 (M+H).

Стадия Е. Пример 19. Получение этил-2-(3-(N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)оксазол-4-карбоксилата

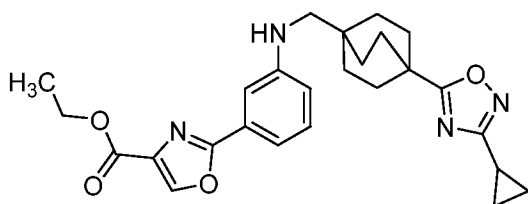
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 1, осуществляя замену на промежуточное соединение 19D и циклогексанкарбонилхлорид в соответствующих случаях (4,0 мг, 7,32 мкмоль, 16% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,99 (с, 1H), 7,98 (ушир. с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,65 (ушир. с, 2H), 4,34 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,64 (ушир. с, 3H), 2,31-2,16 (м, 4H), 1,85-1,72 (м, 6H), 1,61 (ушир. с, 4H), 1,49 (ушир. с, 1H), 1,46-1,35 (м, 6H), 1,33 (т, $J = 7,1$ Гц, 6H), 0,86 (ушир. с, 2H). FXR EC_{50} (нМ) 1562. MS (ESI) 547 (M+H).

Пример 20

Этил-2-(3-(N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)оксазол-4-карбоксилат



Стадия А. Промежуточное соединение 20А. Получение этил-2-(3-(((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)фенил)оксазол-4-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 19C и промежуточное соединение 2F в соответствующих случаях (550 мг, 1,153 ммоль, 54% выход). MS (ESI) 463 (M+H).

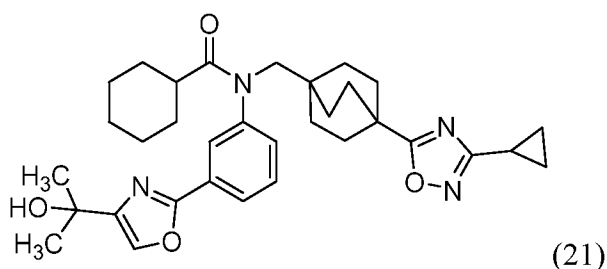
Стадия В. Пример 20. Получение этил-2-(3-(N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)-оксазол-4-карбоксилата

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 1, осуществляя замену на промежуточное соединение 20А и циклогексанкарбонилхлорид в соответствующих случаях (14,3 мг, 0,24 ммоль, 57% выход).

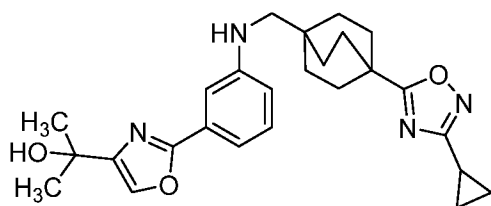
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,00 (с, 1H), 8,04-7,88 (м, 2H), 7,65 (ушир. с, 2H), 4,34 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 3,63 (ушир. с, 2H), 2,22 (ушир. с, 1H), 2,12-2,07 (м, 1H), 2,07-1,96 (м, 1H), 1,86-1,70 (м, 6H), 1,60 (ушир. с, 4H), 1,48 (ушир. с, 1H), 1,44-1,28 (м, 10H), 1,16-0,98 (м, 3H), 0,94-0,74 (м, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) 672. MS (ESI) 573 (M+H).

Пример 21

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)оксазол-2-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 21А. Получение 2-(2-(3-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)фенил)оксазол-4-ил)пропан-2-ола



К перемешанному раствору промежуточного соединения 20А (50 мг, 0,108 ммоль) в THF (2 мл) при 0°C добавляли метилмагнийбромид (0,11 мл, 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь вливали в водный раствор хлорида аммония, и экстрагировали водный раствор EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 0,067 ммоль, 62% выход). MS (ESI) 449 (M+H).

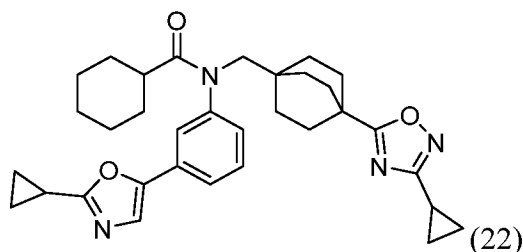
Стадия В. Пример 21. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)оксазол-2-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 1, осуществляя замену на промежуточное соединение 21А и циклогексанкарбонилхлорид в соответствующих случаях (7,2 мг, 0,013 ммоль, 28% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,97 (с, 1H), 7,93 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,65-7,50 (м, 2H), 5,15 (с, 1H), 3,62 (ушир. с, 2H), 2,24 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 2,06-2,02 (м, 1H), 1,84-1,70 (м,

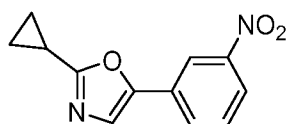
6H), 1,60 (ушир. с, 4H), 1,46 (с, 7H), 1,43-1,26 (м, 8H), 1,13 -0,96 (м, 3H), 0,93-0,73 (м, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) 194. MS (ESI) 559 (M+H).

Пример 22

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

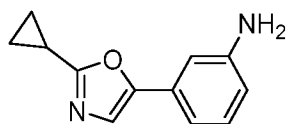


Стадия А. Промежуточное соединение 22А. Получение 2-циклопропил-5-(3-нитрофенил)оксазола



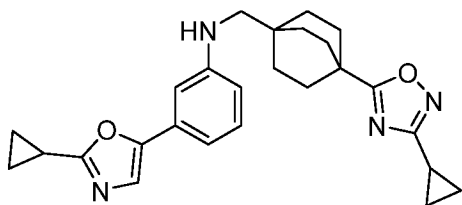
К перемешанному раствору (диацетоксид)бензола (1170 мг, 3,63 ммоль) в циклопропанкарбонитриле (50 мл) при комнатной температуре добавляли трифторметансульфоновую кислоту (2045 мг, 13,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 20 мин. К реакционной смеси добавляли 1-(3-нитрофенил)этан-1-он (500 мг, 3,03 ммоль, коммерчески доступный), и нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток разбавляли DCM (100 мл), промывали солевым раствором (5×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 40 г силикагеля; А = Hex, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 40% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 0,556 ммоль, 18% выход) в виде оранжево-красной жидкости. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,42 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 8,18-8,13 (м, 1H), 8,13-8,06 (м, 1H), 7,81-7,70 (м, 2H), 1,93 (дд, J = 7,8, 6,8 Гц, 1H), 1,16-1,01 (м, 2H), 0,97-0,88 (м, 2H). MS (ESI) 231 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 22В. Получение 3-(2-циклопропилоксазол-5-ил)анилина



Промежуточное соединение 22А (300 мг, 1,303 ммоль) растворяли в смеси этанола (8 мл), THF (2 мл) и воды (4 мл). К этому раствору при комнатной температуре добавляли цинк (1278 мг, 19,55 ммоль), а затем хлорид аммония (1046 мг, 19,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и суспендировали остаток в воде (10 мл) и EtOAc (10 мл). Органический слой разделяли, и экстрагировали водный слой этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 1,099 ммоль, 84% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,29 (с, 1H), 7,07 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 6,85-6,77 (м, 2H), 6,52 (дт, J = 8,0, 1,3 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 2,18-2,08 (м, 1H), 1,11-1,02 (м, 2H), 1,02-0,93 (м, 2H). MS (ESI) 201 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 22С. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(2-циклопропилоксазол-5-ил)анилина



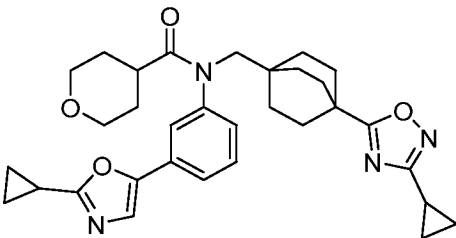
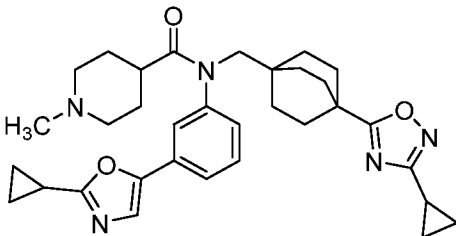
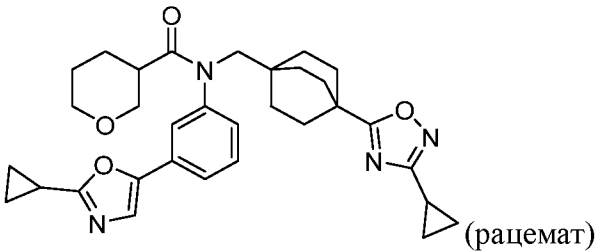
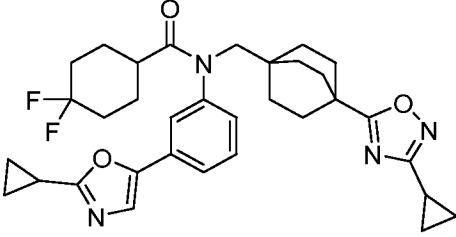
Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого воска в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 22В и промежуточное соединение 2F в соответствующих случаях (220 мг, 0,511 ммоль, 68% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,34 (с, 1H), 7,10 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,58 (дд, J = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 5,62 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 2,85 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,19-2,10 (м, 1H), 2,10-2,03 (м, 1H), 1,92-1,79 (м, 6H), 1,64-1,53 (м, 6H), 1,11-0,94 (м, 6H), 0,88-0,83 (м, 2H). MS (ESI) 431 (M+H).

Стадия D. Пример 22. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-циклопропилоксазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксиамида

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 1, осуществляя замену на промежуточное соединение 22С и циклогексанкарбонилхлорид в соответствующих случаях (10 мг, 0,018 ммоль, 25% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,66 (с, 1H), 7,64-7,56 (м, 2H), 7,51 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 3,61 (ушир. с, 2H), 2,29-2,13 (м, 2H), 2,10-1,97 (м, 1H), 1,85-1,70 (м, 6H),

1,59 (м, 4H), 1,49 (м, 1H), 1,41 (д, J = 8,6 Гц, 6H), 1,33 (м, 1H), 1,16-0,96 (м, 8H), 0,93-0,76 (м, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) = 37. MS (ESI) 541 (M+H).

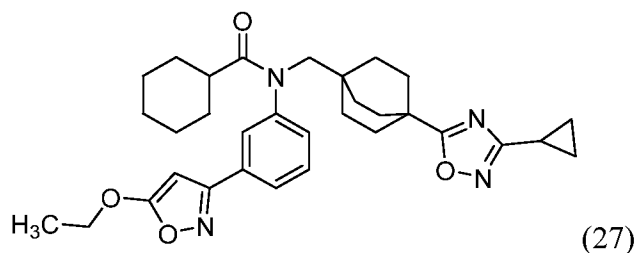
Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 22C и соответствующие кислоты в соответствующих случаях:

Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (нМ)
23		543	74
24		556	4799
25		543	74
26		577	355
23	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,70 (с, 1H), 7,65-7,56 (м, 2H), 7,52 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 3,75 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 3,7-3,5 (м, 2H), 3,00 (т, J = 11,5 Гц, 2H), 2,18 (т, J = 4,8 Гц, 1H), 2,04 (тд, J = 8,6, 4,4 Гц, 2H), 1,83-1,70 (м, 6H), 1,61 (м, 2H), 1,50-1,35 (м, 8H), 1,12-0,93 (м, 6H), 0,89-0,77 (м, 2H).		
24	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,69 (с, 1H), 7,65-7,55 (м, 2H), 7,51 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 3,63 (ушир. с, 2H), 3,52 (ушир. с, 1H), 2,73 (ушир. с, 3H), 2,27-2,12 (м, 2H), 2,12-1,93 (м, 4H), 1,90-1,69 (м, 6H), 1,69-1,50 (м, 4H), 1,49-1,33 (м, 6H), 1,14-0,93 (м, 6H), 0,89-0,76 (м, 2H).		

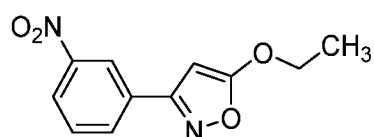
Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (нМ)
25	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,72 (м, 1H), 7,67-7,58 (м, 2H), 7,53 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,42 (м, 1H), 3,77 (ушир. с, 1H), 3,67 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 3,29-3,19 (м, 2H), 2,22-2,14 (м, 1H), 2,08-1,96 (м, 4H), 1,82-1,69 (м, 6H), 1,39 (м, 8H), 1,11-0,96 (м, 6H), 0,88-0,80 (м, 2H) (Примечание: 1 протон маскировался пиком DMSO).		
26	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,69 (с, 1H), 7,64-7,54 (м, 2H), 7,51 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 3,61 (ушир. с, 2H), 2,39 (м, 1H), 2,23-2,13 (м, 1H), 2,08-1,87 (м, 3H), 1,81-1,64 (м, 8H), 1,64-1,52 (м, 2H), 1,50-1,47 (м, 2H), 1,44-1,33 (м, 6H), 1,13-0,92 (м, 6H), 0,88-0,74 (м, 2H).		

Пример 27

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



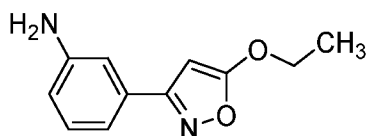
Стадия А. Промежуточное соединение 27А. Получение 5-этокси-3-(3-нитрофенил)изоксазола



К охлажденному (0-5°C) раствору этоксида натрия (151 мг, 2,226 ммоль) в THF (5 мл) по каплям добавляли раствор промежуточного соединения 11В (500 мг, 2,226 ммоль) в THF (5 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением воды (1 мл) и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток разбавляли этилацетатом (5 мл), промывали водой (5 мл), соевым раствором (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, 1,92 ммоль, 86% выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,58 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 8,34 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 8,30-8,23 (м, 1H), 7,82

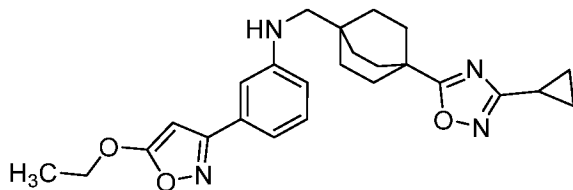
(т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 4,38 (кв, J = 7,0 Гц, 2H), 1,42 (т, J = 7,0 Гц, 3H). MS (ESI) 235 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 27В. Получение 3-(5-этоксиизоксазол-3-ил)анилина



Промежуточное соединение 27А (450 мг, 1,921 ммоль) растворяли в смеси этанола (4 мл), THF (1 мл) и воды (2 мл). К этому раствору при комнатной температуре добавляли цинк (1884 мг, 28,8 ммоль), а затем хлорид аммония (1542 мг, 28,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite и промывали метанолом (5 мл). Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток разбавляли этилацетатом (10 мл), промывали водой (2×5 мл), соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 1,077 ммоль, 56% выход) в виде коричневого воска. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,15-7,07 (м, 1H), 7,00 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 6,91-6,86 (м, 1H), 6,69-6,62 (м, 1H), 5,96 (с, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,32 (кв, J = 7,0 Гц, 2H), 1,42 (т, J = 7,0 Гц, 3H). MS (ESI) 205 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 27С. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(5-этоксиизоксазол-3-ил)анилина



Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого воска в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 27В и промежуточное соединение 2F в соответствующих случаях (200 мг, 0,460 ммоль, 63% выход). MS (ESI) 435 (M+H).

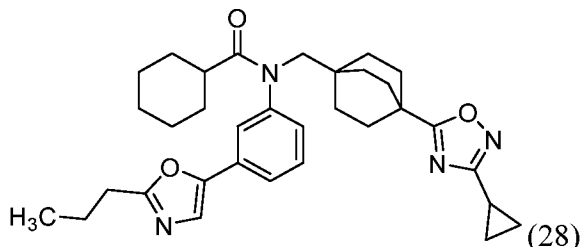
Стадия D. Пример 27. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-этоксиизоксазол-3-ил)фенил)циклогексанкарбоксамида

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 1, осуществляя замену на промежуточное соединение 27С и циклогексанкарбонилхлорид в соответствующих случаях (10 мг, 0,018 ммоль, 39% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,79 (ушир. с, 2H), 7,61-7,50 (м, 2H), 6,32 (с, 1H), 4,36 (кв, J

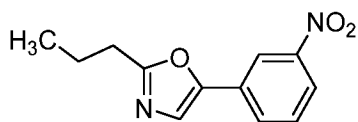
= 6,9 Гц, 2H), 3,62 (ушир. с, 2H), 2,28-2,17 (м, 1H), 2,10-2,00 (м, 1H), 1,83-1,70 (м, 6H), 1,60 (д, J = 8,6 Гц, 4H), 1,48 (м, 1H), 1,44-1,27 (м, 11H), 1,14-0,96 (м, 3H), 0,94-0,73 (м, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) = 75. MS (ESI) 545 (M+H).

Пример 28

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

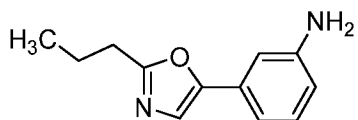


Стадия А. Промежуточное соединение 28А. Получение 5-(3-нитрофенил)-2-пропилоксазола



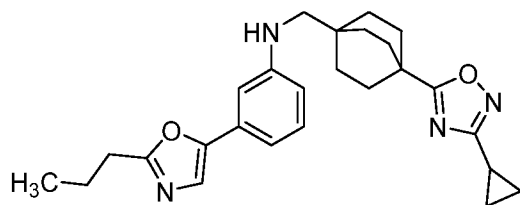
К перемешанному раствору (диацетоксийод)бензола (2,340 г, 7,27 ммоль) в бутиронитриле (10 мл) при комнатной температуре добавляли трифторметансульфоновую кислоту (4,09 г, 27,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. К реакционной смеси добавляли 1-(3-нитрофенил)этан-1-он (1,0 г, 6,06 ммоль), а затем нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток разбавляли DCM (100 мл), промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 50% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 1,292 ммоль, 21% выход) в виде коричневой жидкости. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,76 (с, 1H), 8,59-8,53 (м, 1H), 8,24-8,11 (м, 2H), 7,73 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 2,80 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 1,82-1,70 (м, 2H), 0,97 (т, J = 7,3 Гц, 3H). MS (ESI) 233 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 28В. Получение 3-(2-пропилоксазол-5-ил)анилина



Промежуточное соединение 28А (300 мг, 1,292 ммоль) растворяли в смеси этанола (8 мл), THF (2 мл) и воды (4 мл). К этому раствору при комнатной температуре добавляли цинк (1267 мг, 19,38 ммоль), а затем хлорид аммония (1036 мг, 19,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл), солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 1,088 ммоль, 84% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,29 (с, 1H), 7,09-6,97 (м, 2H), 6,91-6,84 (м, 1H), 6,52-6,46 (м, 1H), 5,12 (с, 2H), 2,75 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 1,74 (кв, J = 7,4 Гц, 2H), 0,96 (т, J = 7,3 Гц, 3H). MS (ESI) 203 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 28С. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(2-пропилоксазол-5-ил)анилина

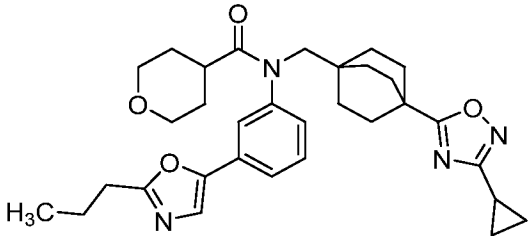
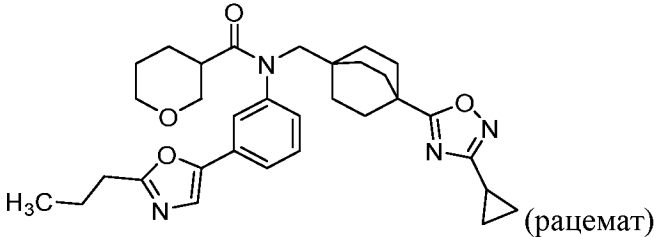


Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого воска в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 28В и промежуточное соединение 2F в соответствующих случаях (140 мг, 0,32 ммоль, 66% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,33 (с, 1H), 7,10-7,06 (м, 1H), 7,04 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,56 (дд, J = 8,3, 1,8 Гц, 1H), 5,53 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 2,85 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 2,76 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,11-2,03 (м, 1H), 1,92-1,82 (м, 6H), 1,80-1,69 (м, 2H), 1,63-1,54 (м, 6H), 1,07-1,00 (м, 2H), 0,96 (т, J = 7,3 Гц, 3H), 0,89-0,83 (м, 2H). MS (ESI) 433 (M+H).

Стадия D. Пример 28. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-пропилоксазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид

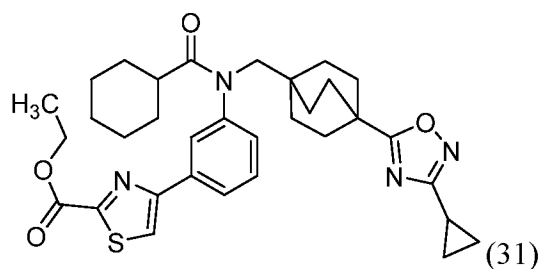
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 1, осуществляя замену на промежуточное соединение 28С и циклогексанкарбонилхлорид в соответствующих случаях (14,3 мг, 0,026 ммоль, 56% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,60 (с, 1H), 7,77-7,67 (м, 2H), 7,49 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 3,63 (ушир. с, 2H), 2,84-2,73 (м, 2H), 2,30-2,19 (м, 1H), 2,04 (тд, J = 8,6, 4,4 Гц, 1H), 1,83-1,69 (м, 8H), 1,58 (м, 4H), 1,48-1,27 (м, 9H), 1,09-0,93 (м, 6H), 0,93-0,78 (м, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) = 34. MS (ESI) 543 (M+H).

Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 28С и соответствующие кислоты в соответствующих случаях:

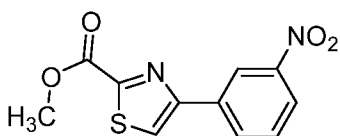
Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (нМ)
29		545	53
30		545	145
29	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,60 (с, 1H), 7,81-7,69 (м, 2H), 7,50 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 3,75 (д, J = 11,2 Гц, 2H), 3,4-3,7 (br. s, 2 H), 2,99 (т, J = 11,1 Гц, 2H), 2,78 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,10- 1,94 (м, 2H), 1,83-1,70 (м, 8H), 1,62 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 1,52-1,33 (м, 8H), 1,08-0,92 (м, 5H), 0,88-0,75 (м, 2H).		
30	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,61 (с, 1H), 7,85-7,68 (м, 2H), 7,51 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 3,77 (ушир. с, 1H), 3,67 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 3,52 (м, 2H), 3,31-3,15 (м, 3H), 2,79 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,09-1,93 (м, 2H), 1,84-1,54 (м, 10H), 1,51-1,33 (м, 6H), 1,07-0,90 (м, 5H), 0,90-0,74 (м, 3H).		

Пример 31

Этил-4-(3-(N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)тиазол-2-карбоксилат

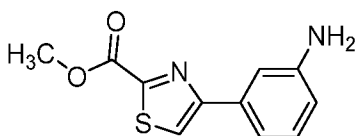


Стадия А. Промежуточное соединение 31А. Получение этил-4-(3-нитрофенил)тиазол-2-карбоксилата



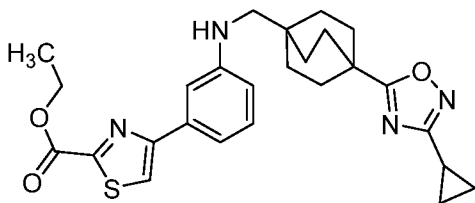
К перемешанному раствору 2-бром-1-(3-нитрофенил)этан-1-она (1,5 г, 6,15 ммоль) в EtOH (15 мл) при комнатной температуре добавляли этилтиооксамат (0,818 г, 6,15 ммоль), и нагревали реакционную смесь при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, остаток суспендировали в холодной воде и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 4,23 ммоль, 69% выход). Это соединение переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. MS (ESI) 279 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 31В. Получение этил-4-(3-аминофенил)тиазол-2-карбоксилата



К перемешанному раствору промежуточного соединения 31А (500 мг, 1,80 ммоль) в EtOH (10 мл) при 0°C добавляли дигидрат хлорида олова (II) (1338 мг, 5,93 ммоль) и конц. HCl (1,8 мл, 59,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и нагревали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали в условиях пониженного давления, и разбавляли остаток холодной водой. Водный раствор подщелачивали 10% водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали EtOAc (2×70 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 0,886 ммоль, 49% выход). MS (ESI) 249 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 31С. Получение этил-4-(3-(((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)фенил)тиазол-2-карбоксилата



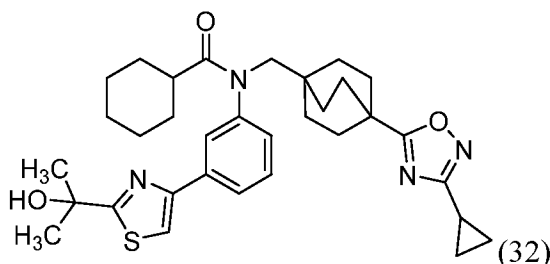
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 31B и промежуточное соединение 2F в соответствующих случаях (240 мг, 0,466 ммоль, 58% выход). MS (ESI) 479 (M+H).

Стадия D. Пример 31. Получение этил-4-(3-(N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)-тиазол-2-карбоксилата

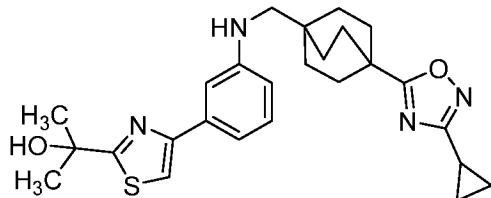
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 1, осуществляя замену на промежуточное соединение 31C и циклогексанкарбонилхлорид в соответствующих случаях (11,3 мг, 0,019 ммоль, 46% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,68 (с, 1H), 8,03-7,92 (м, 2H), 7,57 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,45d, J = 8,6 Гц, 1H), 4,43 (кв, J = 7,3 Гц, 2H), 3,66 (ушир. с, 2H), 2,27 (ушир. с, 1H), 2,07-2,00 (м, 1H), 1,80-1,72 (м, 6H), 1,68-1,55 (м, 4H), 1,45-1,28 (м, 12H), 1,09 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 1,03-0,98 (м, 2H), 0,94-0,78 (м, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) 1199. MS (ESI) 589 (M+H).

Пример 32

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-4-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 32А. Получение 2-(4-(3-(((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)фенил)тиазол-2-ил)пропан-2-ола



К перемешанному раствору промежуточного соединения 31C (60 мг, 0,125 ммоль) в THF (2 мл) при 0°C добавляли метилмагнийбромид (0,251 мл, 0,752 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при в течение 12 ч. Реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония, и экстрагировали водный слой EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления.

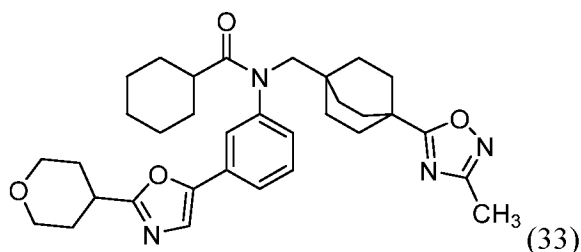
Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 50% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 0,067 ммоль, 54% выход). MS (ESI) 465 (M+H).

Стадия В. Пример 32. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-4-ил)фенил)циклогексанкарбоксиамида

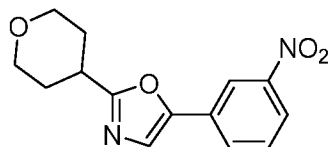
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 1, осуществляя замену на промежуточное соединение 32А и циклогексанкарбонилхлорид в соответствующих случаях (6,3 мг, 10,85 мкмоль, 25% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10 (с, 1H), 7,94-7,87 (м, 2H), 7,50 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 6,05 (с, 1H), 3,63 (ушир. с, 2H), 2,28 (ушир. с, 1H), 2,09-2,00 (м, 1H), 1,84-1,71 (м, 6H), 1,68-1,54 (м, 10H), 1,48 (ушир. с, 1H), 1,44-1,28 (м, 8H), 1,15-0,98 (м, 3H), 0,95-0,78 (м, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) 320. MS (ESI) 575 (M+H).

Пример 33

N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)оксазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбонамид



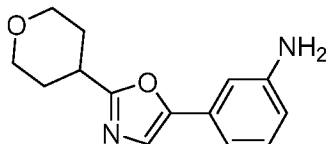
Стадия А. Промежуточное соединение 33А. Получение 5-(3-нитрофенил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)оксазола



К перемешанному раствору (диацетоксид)бензола (1170 мг, 3,63 ммоль) в оксан-4-карбонитриле (10 мл) при комнатной температуре добавляли трифторметансульфоновую кислоту (2045 мг, 13,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. К реакционной смеси добавляли 1-(3-нитрофенил)этан-1-он (500 мг, 3,03 ммоль), а затем нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и разбавляли остаток DCM (100 мл). Органический слой промывали 10% водным солевым раствором,

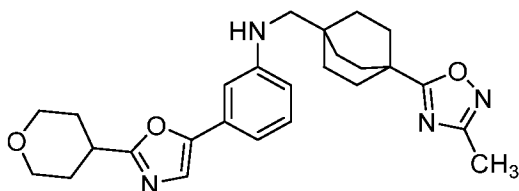
сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 60% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 0,729 ммоль, 24% выход) в виде коричневого воска. MS (ESI) 275 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 33В. Получение 3-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)оксазол-5-ил)анилина



Промежуточное соединение 33А (200 мг, 0,729 ммоль) растворяли в смеси этанола (4 мл), THF (2 мл) и воды (1 мл). К этому раствору при комнатной температуре добавляли цинк (715 мг, 10,94 ммоль), а затем хлорид аммония (585 мг, 10,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Остаток разбавляли этилацетатом (50 мл). Органический слой промывали водой (20 мл), 10% водным раствором бикарбоната натрия, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 70% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 0,409 ммоль, 56% выход) в виде коричневого воска. MS (ESI) 245 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 33С. Получение N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)оксазол-5-ил)анилина



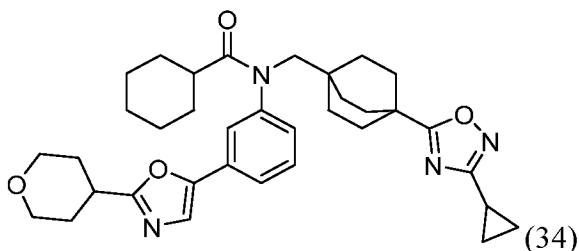
Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого воска в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 33В и промежуточное соединение 1С в соответствующих случаях (40 мг, 0,089 ммоль, 44% выход). MS (ESI) 449 (M+H).

Стадия D. Пример 33. Получение N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)оксазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамида

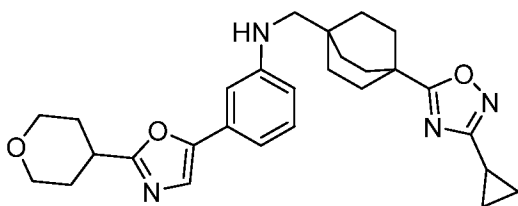
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 1, осуществляя замену на промежуточное соединение 33С и циклогексанкарбонилхлорид в соответствующих случаях (7,9 мг, 0,014 ммоль, 32% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,77-7,67 (м, 2H), 7,64 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,53 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,97-3,85 (м, 2H), 3,63 (ушир. с, 2H), 3,49 (тд, $J = 11,4, 2,2$ Гц, 2H), 3,23-3,13 (м, 1H), 2,30-2,18 (м, 4H), 1,98 (д, $J = 10,8$ Гц, 2H), 1,86-1,69 (м, 10H), 1,69-1,46 (м, 4H), 1,46-1,28 (м, 8H), 0,88 (д, $J = 13,7$ Гц, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 949. MS (ESI) 559 (M+H).

Пример 34

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)оксазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 34А. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)оксазол-5-ил)анилина



Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого воска в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 33В и промежуточное соединение 2F в соответствующих случаях (60 мг, 0,126 ммоль, 62% выход). MS (ESI) 475 (M+H).

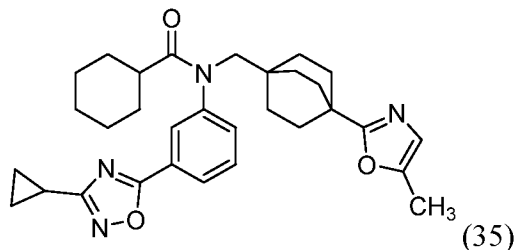
Стадия В. Пример 34. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)оксазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамида

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 1, осуществляя замену на промежуточное соединение 34А и

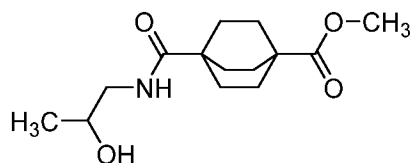
циклогексанкарбонилхлорид в соответствующих случаях (8,6 мг, 0,015 ммоль, 35% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,75-7,67 (м, 2H), 7,64 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,53 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 3,97-3,85 (м, 2H), 3,62 (ушир. с, 2H), 3,53-3,43 (м, 2H), 3,23-3,11 (м, 1H), 2,24 (м, 1H), 2,11-1,93 (м, 4H), 1,85-1,71 (м, 9H), 1,61 (м, 4H), 1,44-1,26 (м, 9H), 1,16-0,96 (м, 2H), 0,94-0,76 (м, 3H). FXR EC_{50} (нМ) = 212. MS (ESI) 585 (M+H).

Пример 35

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

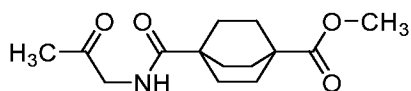


Стадия А. Промежуточное соединение 35А. Получение метил-4-((2-гидроксипропил)карбамоил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



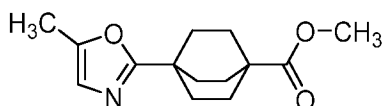
К перемешанному раствору 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (1 г, 4,71 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C добавляли 1-гидроксibenзотриазола гидрат (0,722 г, 4,71 ммоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (1,806 г, 9,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли 1-аминопропан-2-ол (0,369 мл, 4,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток разбавляли водой (10 мл) и EtOAc (30 мл). Органический слой разделяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; А = Hex, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 50% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 4,37 ммоль, 93% выход). MS (ESI) 268 (M-H).

Стадия В. Промежуточное соединение 35В. Получение метил-4-((2-оксопропил)карбамоил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



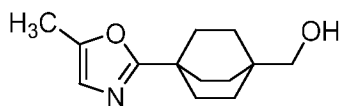
К перемешанному раствору промежуточного соединения 35А (1,2 г, 4,46 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли перйодинан Десс-Мартина (1,701 г, 4,01 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (15 мл), промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (3×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 40 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 70% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (950 мг, 80% выход). MS (ESI) 268 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 35С. Получение N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)пиримидин-2-амин



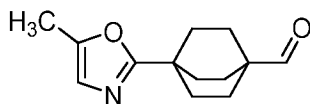
К перемешанному раствору промежуточного соединения 35В (0,4 г, 1,496 ммоль) в DCM (10 мл) при комнатной температуре добавляли POCl_3 (5,58 мл, 59,9 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток разбавляли EtOAc (30 мл), промывали 10% водным раствором NaHCO_3 (2×20 мл), соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (0,25 г, 0,842 ммоль, 56% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 6,77 (с, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,9-1,7 (м, 12H). MS (ESI) 250 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 35D. Получение (4-(5-метилоксазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



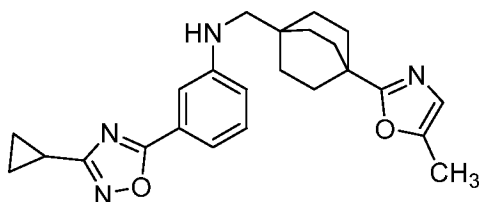
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1В, осуществляя замену на промежуточное соединение 35С в соответствующих случаях (65 мг, 0,294 ммоль, 73% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 6,57 (с, 1H), 3,77 (с, 2H), 3,32 (с, 1H), 2,24 (с, 3H), 1,9-1,7 (м, 12H). MS (ESI) 222 (M+H).

Стадия Е. Промежуточное соединение 35Е: Получение 4-(5-метилоксазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1С, осуществляя замену на промежуточное соединение 35D в соответствующих случаях (110 мг, 0,477 ммоль, 56% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,45 (с, 1H), 6,68 (с, 1H), 2,24 (с, 3H), 1,87-1,83 (м, 6H), 1,68-1,65 (м, 6H). MS (ESI) 220 (M+H).

Стадия F. Промежуточное соединение 35F: Получение 3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-N-((4-(5-метилоксазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



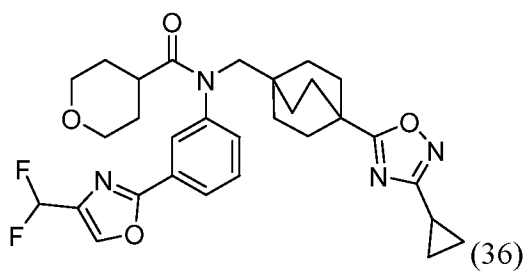
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 13А и промежуточное соединение 35Е в соответствующих случаях (105 мг, 0,259 ммоль, 81% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,29 – 7,08 (м, 3H), 6,89 – 6,83 (м, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,95 (с, 1H), 3,32 (с, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,23 – 2,16 (м, 1H), 1,84-1,80 (м, 6H), 1,57-1,53 (м, 6H), 1,11 – 1,08 (м, 4H). MS (ESI) 405 (M+H).

Стадия G. Пример 35: Получение N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-N-((4-(5-метилоксазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамида

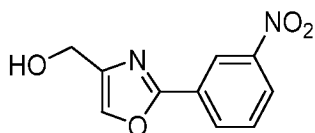
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 35F и соответствующие кислоты в соответствующих случаях (8,1 мг, 0,0159 ммоль, 42% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,07-7,91 (м, 2H), 7,81-7,60 (м, 2H), 6,62 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 3,62 (ушир. с, 2H), 2,29-2,13 (м, 4H), 1,80-1,67 (м, 6H), 1,60 (м, 4H), 1,51 (м, 2H), 1,44-1,26 (м, 8H), 1,18-1,04 (м, 3H), 1,04-0,96 (м, 2H), 0,86 (ушир. с, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 515. MS (ESI) 109 (M+H).

Пример 36

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(4-(дифторметил)оксазол-2-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид

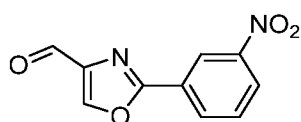


Стадия А. Промежуточное соединение 36А. Получение (2-(3-нитрофенил)оксазол-4-ил)метанола



К перемешанному раствору промежуточного соединения 19В (1 г, 3,81 ммоль) в THF (30 мл) при -78°C добавляли DIBAL-H (7,63 мл, 7,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь вливали в водный раствор хлорида аммония (10 мл) и EtOAc (50 мл). Органический слой разделяли, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; А = Hex, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 50% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 1,79 ммоль, 47% выход). MS (ESI) 221 (M+H).

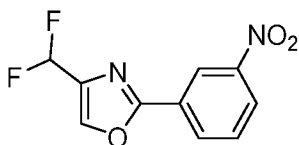
Стадия В. Промежуточное соединение 36В. Получение 2-(3-нитрофенил)оксазол-4-карбальдегида



К перемешанному раствору промежуточного соединения 36А (400 мг, 1,817 ммоль) в DCM (15 мл) при 0°C добавляли периодиан Десс-Мартина (925 мг, 2,180 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь вливали в 10% водный раствор бикарбоната натрия, и экстрагировали водный слой EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; А = Hex, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 50% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления

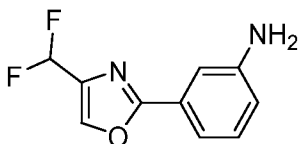
и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (370 мг, 1,594 ммоль, 88% выход). MS (ESI) 219 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 36С. Получение 4-(дифторметил)-2-(3-нитрофенил)оксазол



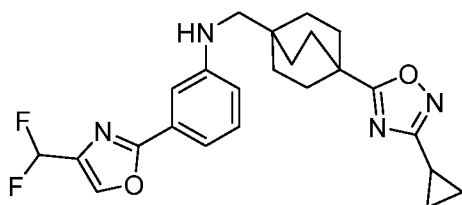
К перемешанному раствору промежуточного соединения 36В (370 мг, 1,696 ммоль) в DCM (10 мл) при -78°C добавляли DAST (0,560 мл, 4,24 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением холодной воды, водный раствор экстрагировали EtOAc (2×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 50% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (330 мг, 1,374 ммоль, 81% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,91 (с, 1H), 8,33-8,41 (м, 2H), 8,01 (д, J = 4,00 Гц, 1H), 7,69 (т, J = 16,00 Гц, 1H), 6,74 (т, J = 54,00 Гц, 1H).

Стадия D. Промежуточное соединение 36D. Получение 3-(4-(дифторметил)оксазол-2-ил)анилина



К перемешанному раствору промежуточного соединения 38С (50 мг, 0,208 ммоль) в EtOH (2,5 мл) при 0°C добавляли дигидрат хлорида олова (II) (164 мг, 0,729 ммоль) и конц. HCl (0,190 мл, 6,25 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, а затем нагревали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и нейтрализовали добавлением водного раствора бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 0,131 ммоль, 63% выход). MS (ESI) 211 (M+H).

Стадия E. Промежуточное соединение 36E. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(4-(дифторметил)оксазол-2-ил)анилина



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 36D и промежуточное соединение 2F в соответствующих случаях (290 мг, 0,658 ммоль, 69% выход). MS (ESI) 441 (M+H).

Стадия F. Пример 36. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(4-(дифторметил)оксазол-2-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамида

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 36E и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (7,8 мг, 0,014 ммоль, 30% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,68 (т, J = 2,6 Гц, 1H), 8,05-7,89 (м, 2H), 7,74-7,57 (м, 2H), 7,15 (т, J = 54,5 Гц, 1H), 3,74 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 3,62 (д, J = 11,2 Гц, 2H), 3,00 (т, J = 11,5 Гц, 2H), 2,10-1,99 (м, 1H), 1,84-1,69 (м, 7H), 1,68-1,54 (м, 2H), 1,52-1,30 (м, 8H), 1,06-0,95 (м, 2H), 0,87-0,78 (м, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) 525. MS (ESI) 553 (M+H).

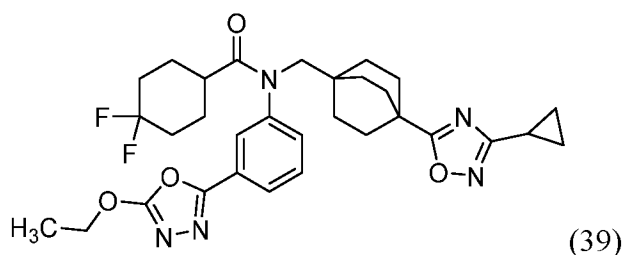
Представленные ниже соединения синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 36E и соответствующие кислоты в соответствующих случаях:

Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (нМ)
37		551	166
38		652	4390

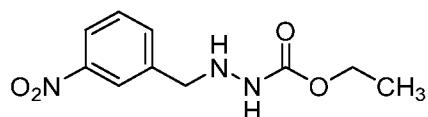
Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (нМ)
37	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,69 (т, J = 2,4 Гц, 1H), 7,98 (ушир. с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,64 (ушир. с, 2H), 7,16 (т, J = 54,0 Гц, 1H), 3,63 (ушир. с, 2H), 2,22 (ушир. с, 1H), 2,10-1,97 (м, 1H), 1,85-1,66 (м, 6H), 1,60 (ушир. с, 4H), 1,48 (ушир. с, 1H), 1,45-1,26 (м, 8H), 1,14-0,96 (м, 3H), 0,95-0,74 (м, 4H)		
38	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,68 (ушир. с, 1H), 7,97 (ушир. с, 2H), 7,67 (ушир. с, 2H), 7,15 (т, J = 54,0 Гц, 1H), 3,83 (д, J = 13,4 Гц, 2H), 3,64 (ушир. с, 2H), 2,44 (ушир. с, 3H), 2,09-1,99 (м, 1H), 1,87-1,64 (м, 6H), 1,54 (ушир. с, 2H), 1,49-1,28 (м, 17H), 1,11-0,94 (м, 2H), 0,89-0,78 (м, 2H)		

Пример 39

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-этоксидиазол-2-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид



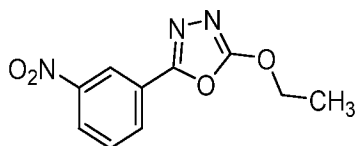
Стадия А. Промежуточное соединение 39А. Получение этил-2-(3-нитробензил)гидразин-1-карбоксилата



К перемешанному раствору 1-(хлорметил)-3-нитробензола (2 г, 11,66 ммоль, коммерчески доступный) и этилгидразинкарбоксилата (1,214 г, 11,66 ммоль) в DMF (40 мл) при комнатной температуре добавляли K₂CO₃ (1,77 г, 12,82 ммоль), а затем йодид натрия (0,349 г, 2,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (25 мл), промывали ледяной водой (2×50 мл), соевым раствором (30 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 30% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (1,05 г, 4,39 ммоль, 38% выход) в виде

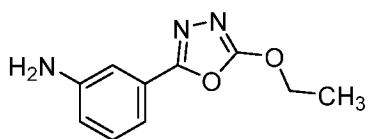
бесцветного смолистого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,53 (ушир. с, 1H), 8,22 (ушир. с, 1H), 8,14-8,09 (м, 1H), 7,78 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,64-7,58 (м, 1H), 5,22 (кв, $J = 4,2$ Гц, 1H), 4,05-3,95 (м, 4H), 1,13 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). MS (ESI) 240 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 39В. Получение 2-этокси-5-(3-нитрофенил)-1,3,4-оксадиазола



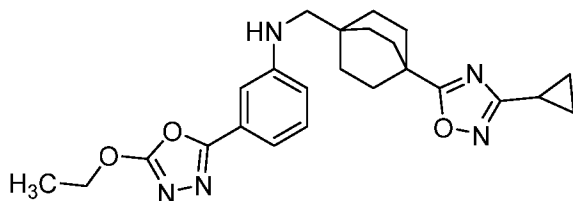
К перемешанному раствору промежуточного соединения 39А (0,9 г, 3,76 ммоль) в MeCN (90 мл) при комнатной температуре добавляли диацетат йодбензола (2,67 г, 8,28 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 45°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл), промывали солевым раствором (2×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 50% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, 2,68 ммоль, 71% выход) в виде коричневого смолистого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,58-8,54 (м, 1H), 8,42 (дд, $J = 8,4, 1,1$ Гц, 1H), 8,34-8,29 (м, 1H), 7,88 (т, $J = 8,1$ Гц, 1H), 4,60 (кв, $J = 7,3$ Гц, 3H), 1,45 (т, $J = 7,20$ Гц, 3H). MS (ESI) 236 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 39С. Получение 3-(5-этокси-1,3,4-оксадиазол-2-ил)анилина



К перемешанному раствору промежуточного соединения 39В (600 мг, 2,55 ммоль) в этаноле (6 мл) при комнатной температуре добавляли раствор хлорид аммония (2047 мг, 38,3 ммоль) в воде (6 мл), а затем цинк (2502 мг, 38,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл) и фильтровали через слой Celite. Фильтрат промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (480 мг, 2,199 ммоль, 86% выход) в виде коричневого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,17 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,11-7,06 (м, 1H), 7,01-6,95 (м, 1H), 6,73 (дт, $J = 8,0, 1,3$ Гц, 1H), 5,44 (ушир. с, 2H), 4,53 (кв, $J = 7,0$ Гц, 2H), 1,42 (т, $J = 7,0$ Гц, 3H). MS (ESI) 206 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 39D. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(5-этоксифенил)анилина



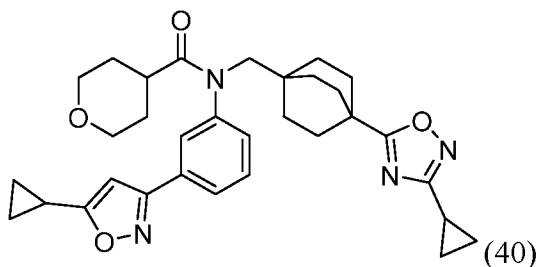
Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого смолистого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 39C и промежуточное соединение 2F в соответствующих случаях (320 мг, 0,735 ммоль, 60% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,25-7,16 (м, 1H), 7,11 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 6,83-6,78 (м, 1H), 4,54 (кв, $J = 7,0$ Гц, 2H), 2,86 (д, $J = 6,1$ Гц, 2H), 2,10-2,01 (м, 1H), 1,90-1,80 (м, 6H), 1,61-1,51 (м, 6H), 1,42 (т, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,06-1,00 (м, 2H), 0,89-0,82 (м, 2H). MS (ESI) 206 (M+H).

Стадия E. Пример 39. N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-этоксифенил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид

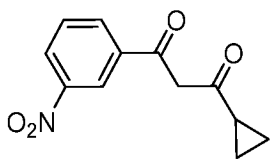
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 39D и 4,4-дифторциклогексан-1-карбоновую кислоту (коммерчески доступная) в соответствующих случаях (8,3 мг, 0,013 ммоль, 32% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,87 (ушир. с, 2H), 7,66 (ушир. с, 2H), 4,59 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,62 (ушир. с, 2H), 2,39 (ушир. с, 1H), 2,08-2,01 (м, 1H), 1,94 (д, $J = 17,9$ Гц, 2H), 1,82-1,65 (м, 8H), 1,62 (д, $J = 11,0$ Гц, 2H), 1,52 (д, $J = 10,0$ Гц, 2H), 1,48-1,30 (м, 9H), 1,09-0,96 (м, 2H), 0,91-0,76 (м, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 130. MS (ESI) 582 (M+H).

Пример 40

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид

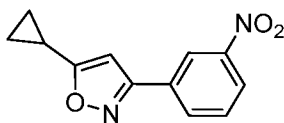


Стадия А. Промежуточное соединение 40А. Получение 1-циклопропил-3-(3-нитрофенил)пропан-1,3-диона



К перемешанному раствору LiHMDS в THF (1 М раствор) (23,78 мл, 23,78 ммоль) при -78°C добавляли 1-циклопропилэтан-1-он (1,0 г, 11,89 ммоль, коммерчески доступный), и перемешивали реакционную смесь при той же температуре в течение 45 мин. К реакционной смеси в течение 20 мин по каплям добавляли раствор 3-нитробензоилхлорида (2,101 г, 11,32 ммоль, коммерчески доступный) в THF (11 мл), и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч при -78°C . Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл), а затем насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 40 г силикагеля; А = Hex, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 40% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, 6,86 ммоль, 61% выход) в виде желтого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 16,16 (ушир. с, 1H), 8,75-8,60 (м, 1H), 8,43-8,27 (м, 1H), 8,20 (дт, $J = 7,9, 1,3$ Гц, 1H), 7,65 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,36 (с, 1H), 1,90-1,77 (м, 1H), 1,28-1,15 (м, 2H), 1,06 (дкв, $J = 7,8, 3,7$ Гц, 2H). MS (ESI) 232 (М-Н).

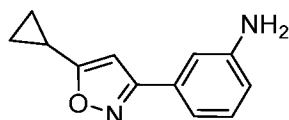
Стадия В. Промежуточное соединение 40В. Получение 5-циклопропил-3-(3-нитрофенил)изоксазола



К перемешанному раствору промежуточного соединения 40А (0,8 г, 3,43 ммоль) в MeOH (30 мл) при комнатной температуре добавляли гидрохлорид гидроксилamina (0,953 г, 13,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 24 г

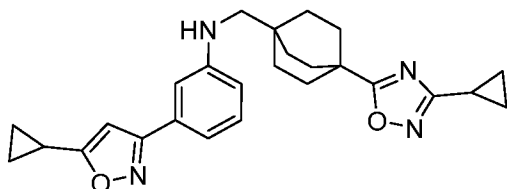
силикагеля; A = Hex, B = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% B - 30% B; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 2,61 ммоль, 76% выход) в виде коричневого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,60-8,56 (м, 1H), 8,36-8,31 (м, 1H), 8,30-8,23 (м, 1H), 7,86-7,79 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 2,26-2,18 (м, 1H), 1,17-1,11 (м, 2H), 1,00-0,94 (м, 2H). MS (ESI) 231 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 40С. Получение 3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)анилина



К перемешанному раствору промежуточного соединения 40В (700 мг, 3,04 ммоль) в смеси этанола (8 мл), THF (4 мл) и воды (2 мл) при комнатной температуре добавляли цинк (2982 мг, 45,6 ммоль), а затем хлорид аммония (2440 мг, 45,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и разбавляли остаток этилацетатом (10 мл). Раствор фильтровали через слой Celite и промывали остаток этилацетатом (10 мл). Полученный фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; A = Hex, B = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% B - 30% B; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 0,999 ммоль, 33% выход) в виде коричневого воска. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,10 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,03 -6,99 (м, 1H), 6,88 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,64 (дд, J = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 6,57-6,51 (м, 1H), 5,24 (с, 2H), 2,20-2,09 (м, 1H), 1,12-1,04 (м, 2H), 0,96-0,88 (м, 2H). MS (ESI) 201 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 40D. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)анилина



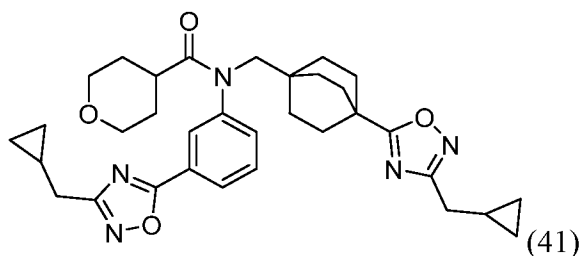
Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого воска в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 40С и промежуточное соединение 2F в соответствующих случаях (350 мг, 0,813 ммоль, 81% выход). MS (ESI) 431 (M+H).

Стадия Е. Пример 40. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамида

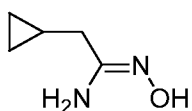
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 45D и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (5,9 мг, 10,87 мкмоль, 9% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,82 (с, 2H), 7,65-7,48 (м, 2H), 6,86 (с, 1H), 3,74 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 3,62 (ушир. с, 2H), 2,99 (т, $J = 12,2$ Гц, 2H), 2,23-2,14 (м, 1H), 2,10-1,98 (м, 1H), 1,84-1,71 (м, 6H), 1,67-1,55 (м, 2H), 1,52-1,32 (м, 8H), 1,17-1,07 (м, 2H), 1,07-0,98 (м, 2H), 0,98-0,90 (м, 2H), 0,89-0,75 (м, 2H), Примечание: 1 протон маскировался пиком DMSO. FXR EC_{50} (нМ) = 78. MS (ESI) 543 (M+H).

Пример 41

N-((4-(3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид

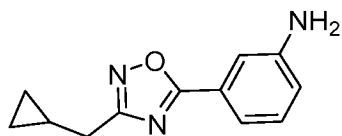


Стадия А. Промежуточное соединение 41А. Получение (Е)-2-циклопропил-N'-гидроксиацетимидамида



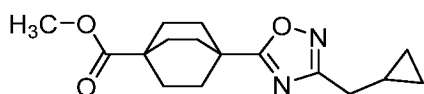
К перемешанному раствору 2-циклопропилацетонитрила (1,1 мл, 12,33 ммоль, коммерчески доступный) в этаноле (10 мл) при комнатной температуре добавляли гидроксилламин (3,78 мл, 61,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток разбавляли водой, выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (1200 мг, 10,51 ммоль, 85% выход) в виде бледно-серого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,70 (с, 1H), 5,32 (ушир. с, 2H), 1,84 (д, $J = 7,0$ Гц, 2H), 1,00-0,87 (м, 1H), 0,48-0,33 (м, 2H), 0,14-0,07 (м, 2H). MS (ESI) 115 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 41В. Получение 3-(3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)анилина



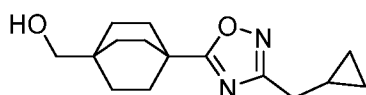
Указанное в заголовке соединение получали в виде желтой смолистой жидкости в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1А, осуществляя замену на промежуточное соединение 41А и 3-аминобензойную кислоту в соответствующих случаях (350 мг, 1,593 ммоль, 87% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,31 (т, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,27-7,17 (м, 2H), 6,87-6,80 (м, 1H), 5,55 (с, 2H), 2,68 (д, $J = 6,80$ Гц, 2H), 1,15-1,07 (м, 1H), 0,57-0,48 (м, 2H), 0,30-0,22 (м, 2H). MS (ESI) 216 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 41С. Получение метил-4-(3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



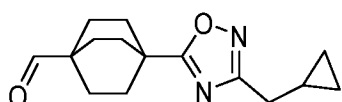
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1А, осуществляя замену на промежуточное соединение 41А и 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту в соответствующих случаях (1000 мг, 2,411 ммоль, 68% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 3,60 (с, 3H), 2,58 (д, $J = 7,0$ Гц, 2H), 1,97-1,87 (м, 6H), 1,87-1,77 (м, 6H), 1,09-0,98 (м, 1H), 0,52-0,45 (м, 2H), 0,23-0,16 (м, 2H). MS (ESI) 291 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 41D. Получение (4-(3-(циклопропилметил)-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 1В, осуществляя замену на промежуточное соединение 41С в соответствующих случаях (650 мг, 2,478 ммоль, 80% выход). MS (ESI) 263 (M+H).

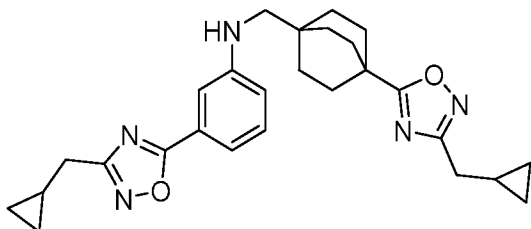
Стадия E. Промежуточное соединение 41E. Получение 4-(3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1С, осуществляя замену на промежуточное соединение 41D в соответствующих случаях (500 мг, 1,921 ммоль, 78% выход). ^1H -ЯМР

(400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,47 (с, 1H), 1,97-1,88 (м, 6H), 1,84-1,76 (м, 2H), 1,74-1,66 (м, 6H), 1,09-1,01 (м, 1H), 0,53-0,46 (м, 2H), 0,23-0,18 (м, 2H). MS (ESI) 261 (M+H).

Стадия F. Промежуточное соединение 41F. Получение 3-(3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-N-((4-(3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



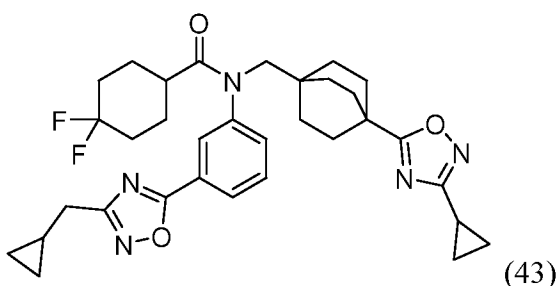
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 41B и промежуточное соединение 41E в соответствующих случаях (180 мг, 0,392 ммоль, 73% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,35-7,15 (м, 2H), 6,92 (дд, J = 7,7, 2,1 Гц, 1H), 6,83 (ддд, J = 7,6, 2,4, 1,5 Гц, 1H), 6,00 (с, 1H), 2,89 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 2,68 (дд, J = 7,0, 3,3 Гц, 2H), 2,59 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 1,95-1,85 (м, 6H), 1,84-1,75 (м, 1H), 1,64-1,54 (м, 6H), 1,17-0,98 (м, 1H), 0,58-0,42 (м, 4H), 0,30-0,17 (м, 4H). MS (ESI) 460 (M+H).

Стадия G. Пример 41. Получение N-((4-(3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамида

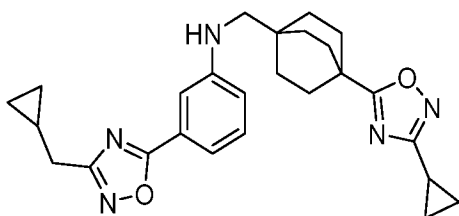
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 41F и соответствующую кислоту в соответствующих случаях: ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,14-7,99 (м, 2H), 7,79 (ушир. с, 1H), 7,75-7,63 (м, 1H), 3,75(д, J = 10,0 Гц, 2H), 3,67 (ушир. с, 2H), 3,01 (ушир. с, 2H), 2,73 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 2,56 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 1,91-1,71 (м, 6H), 1,68-1,56 (м, 2H), 1,55-1,31 (м, 8H), 1,20-1,09 (м, 2H), 1,07 -0,96 (м, 1H), 0,58-0,51 (м, 2H), 0,51-0,42 (м, 2H), 0,34-0,25 (м, 2H), 0,23-0,12 (м, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 229. MS (ESI) 572 (M+H).

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 41F и соответствующие кислоты в соответствующих случаях:

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 43А. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)анилина

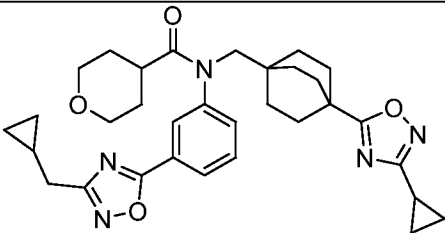


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточные соединения 41B и 2F в соответствующих случаях (180 мг, 0,404 ммоль, 71% выход). MS (ESI) 446 (M+H).

Стадия В. Пример 43. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамида

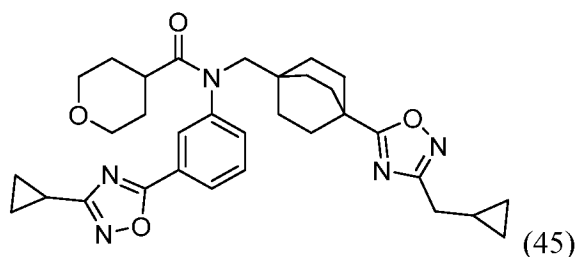
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 43А и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (20,4 мг, 0,036 ммоль, 40% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,18-7,94 (м, 2H), 7,79 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,70 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 3,64 (ушир. с, 2H), 2,72 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 2,39 (ушир. с, 1H), 2,08-1,99 (м, 1H), 1,95 (ушир. с, 2H), 1,83-1,57 (м, 10H), 1,52 (д, J = 12,7 Гц, 2H), 1,45-1,29 (м, 6H), 1,14 (ддд, J = 12,4, 7,6, 5,4 Гц, 1H), 1,07-0,93 (м, 2H), 0,90-0,75 (м, 2H), 0,62-0,44 (м, 2H), 0,28 (кв, J = 4,8 Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 379. MS (ESI) 592 (M+H).

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 43А и соответствующие кислоты в соответствующих случаях:

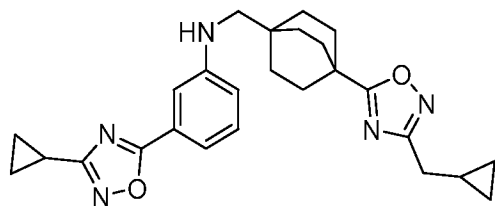
Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (нМ)
44		558	118
44	^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,20-8,02 (м, 2H), 7,80 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,76-7,60 (м, 1H), 3,74 (д, J = 9,8 Гц, 4H), 3,66 (ушир. с, 2H), 3,11-2,94 (м, 2H), 2,73 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 2,10-1,99 (м, 1H), 1,88-1,68 (м, 6H), 1,67-1,53 (м, 2H), 1,48 (ушир. с, 1H), 1,45-1,30 (м, 6H), 1,19-1,09 (м, 1H), 1,07-0,94 (м, 2H), 0,89-0,72 (м, 2H), 0,64-0,47 (м, 2H), 0,35-0,19 (м, 2H)		

Пример 45

N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-N-((4-(3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 45А. Получение 3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-N-((4-(3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина

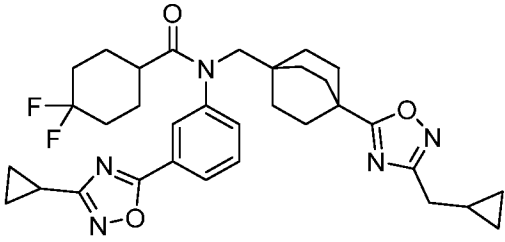


Указанное в заголовке соединение получали в виде бледно-коричневого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 13А и промежуточное соединение 41Е в соответствующих случаях (180 мг, 0,404 ммоль, 70% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,32-7,21 (м, 2H), 7,15 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,90 (дд, J = 8,2, 1,6 Гц, 1H), 5,98 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 2,88 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 2,60-2,56 (м, 2H), 2,23-2,11 (м, 1H), 1,97-1,83 (м, 6H), 1,65-1,53 (м, 6H), 1,13-1,06 (м, 2H), 1,00-0,93 (м, 2H), 0,89-0,83 (м, 1H), 0,53-0,45 (м, 2H), 0,23-0,18 (м, 2H). MS (ESI) 446 (M+H).

Стадия В. Пример 45. Получение N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-N-((4-(3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамида

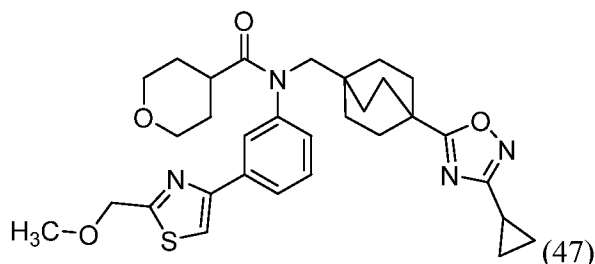
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 45А и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (8,4 мг, 0,015 ммоль, 22% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,13-7,93 (м, 2H), 7,79 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,69 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 3,74 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 3,66 (ушир. с, 2H), 3,18 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 3,01 (ушир. с, 2H), 2,56 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 2,26-2,18 (м, 1H), 1,91-1,70 (м, 6H), 1,68-1,56 (м, 2H), 1,54-1,32 (м, 8H), 1,19-1,09 (м, 2H), 1,07-0,94 (м, 3H), 0,53-0,42 (м, 2H), 0,24-0,13 (м, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 278. MS (ESI) 558 (M+H).

Следующие соединения синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 45А и соответствующие кислоты в соответствующих случаях:

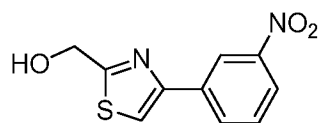
Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (нМ)
46		592	633
46	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,16-7,90 (м, 2H), 7,78 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,68 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 3,64 (ушир. с, 2H), 2,55 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 2,38 (ушир. с, 1H), 2,25-2,14 (м, 1H), 1,95 (ушир. с, 2H), 1,86-1,73 (м, 6H), 1,73-1,56 (м, 4H), 1,51 (д, J = 14,9 Гц, 1H), 1,47-1,27 (м, 6H), 1,20- 1,07 (м, 2H), 1,07-0,89 (м, 4H), 0,55-0,37 (м, 2H), 0,17 (кв, J = 4,8 Гц, 2H)		

Пример 47

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-(метоксиметил)тиазол-4-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид



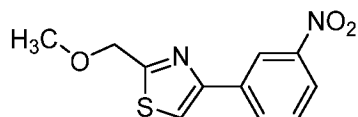
Стадия А. Промежуточное соединение 47А. Получение (4-(3-нитрофенил)тиазол-2-ил)метанола



К перемешанному раствору промежуточного соединения 31А (750 мг, 2,70 ммоль) в THF (20 мл) при -78°С добавляли DIBAL-H (10,78 мл, 10,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и вливали в двух фазную смесь насыщенного водного раствора хлорида аммония (10 мл) и EtOAc (50 мл). Органический слой разделяли, и экстрагировали водный слой EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 40 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 40% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции

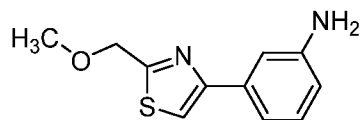
объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 1,693 ммоль, 63% выход). MS (ESI) 237 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 47В. Получение 2-(метоксиметил)-4-(3-нитрофенил)тиазола



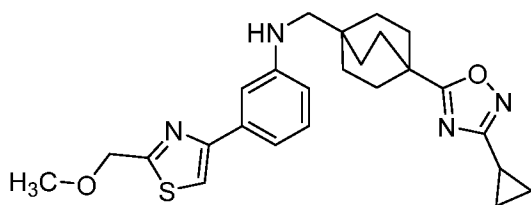
К перемешанному раствору промежуточного соединения 47А (400 мг, 1,693 ммоль) в DMF (10 мл) при 0°C добавляли NaH (135 мг, 3,39 ммоль). Добавляли MeI (0,212 мл, 3,39 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при той же температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили холодной водой, и экстрагировали водный раствор EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; А = Hex, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 30% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (380 мг, 1,488 ммоль, 88% выход). MS (ESI) 251 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 47С. Получение 3-(2-(метоксиметил)тиазол-4-ил)анилина



К перемешанному раствору промежуточного соединения 47В (380 мг, 1,518 ммоль) в EtOH (10 мл) при комнатной температуре добавляли дигидрат хлорида олова (II) (1199 мг, 5,31 ммоль) и конц. HCl (1,4 мл, 45,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и экстрагировали остаток EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (325 мг, 1,416 ммоль, 93% выход). MS (ESI) 221 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 47D. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(2-(метоксиметил)тиазол-4-ил)анилина



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 47C и промежуточное соединение 2F в соответствующих случаях (250 мг, 0,388 ммоль, 43% выход). MS (ESI) 451 (M+H).

Стадия Е. Пример 47. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-(метоксиметил)тиазол-4-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамида

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 47D и соответствующую кислоту в соответствующих случаях: ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,26 (с, 1H), 7,94 (ушир. с, 2H), 7,52 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 4,78 (с, 2H), 3,75 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 3,63 (ушир. с, 2H), 3,45 (с, 3H), 3,00 (т, J = 11,2 Гц, 2H), 2,56-2,5 (м, 1H), 2,10-1,99 (м, 1H), 1,87-1,70 (м, 6H), 1,70-1,55 (м, 2H), 1,55-1,27 (м, 8H), 1,06-0,95 (м, 2H), 0,91-0,72 (м, 2H).; FXR EC₅₀ (нМ) 121. MS (ESI) 563 (M+H).

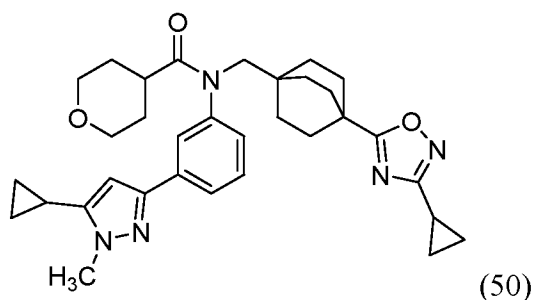
Представленные ниже соединения синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 47D и соответствующие кислоты в соответствующих случаях:

Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (нМ)
48		662	856
49		561	105

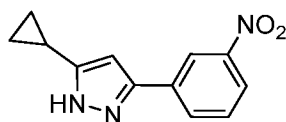
Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (нМ)
48	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,26 (с, 1H), 7,94 (ушир. с, 2H), 7,53 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 4,79 (с, 2H), 3,90-3,79 (м, 2H), 3,63 (ушир. с, 3H), 3,45 (с, 3H), 2,47 (ушир. с, 2H), 2,07-2,00 (м, 1H), 1,84-1,69 (м, 6H), 1,55 (ушир. с, 2H), 1,50-1,31 (м, 17H), 1,08-0,96 (м, 2H), 0,87-0,79 (м, 2H)		
49	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,27 (с, 1H), 8,01-7,87 (м, 2H), 7,52 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 4,79 (с, 2H), 3,63 (ушир. с, 2H), 3,45 (с, 3H), 2,27 (т, J = 10,8 Гц, 1H), 2,09-2,00 (м, 1H), 1,83-1,68 (м, 6H), 1,61 (ушир. с, 4H), 1,53-1,27 (м, 10H), 1,13-0,95 (м, 3H), 0,94-0,71 (м, 4H)		

Пример 50

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид



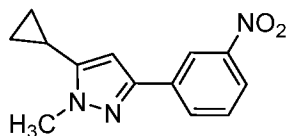
Стадия А. Промежуточное соединение 50А. Получение 5-циклопропил-3-(3-нитрофенил)-1H-пиразола



К перемешанному раствору промежуточного соединения 40А (0,8 г, 3,43 ммоль) в этаноле (5 мл) при комнатной температуре добавляли гидразингидрат (0,343 г, 6,86 ммоль), а затем уксусную кислоту (10 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 50% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с

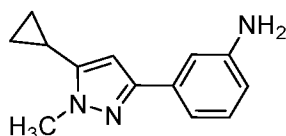
получением указанного в заголовке соединения (700 мг, 3,05 ммоль, 89% выход) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) 230 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 50В. Получение 5-циклопропил-1-метил-3-(3-нитрофенил)-1Н-пиразола



К перемешанному раствору промежуточного соединения 50А (700 мг, 3,05 ммоль) в DMF (7 мл) при комнатной температуре добавляли Cs₂CO₃ (2985 мг, 9,16 ммоль) и метилиодид (0,382 мл, 6,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл). Органический раствор промывали насыщенным соевым раствором (5×20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 50% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, 1,850 ммоль, 61% выход) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) 244 (M+H).

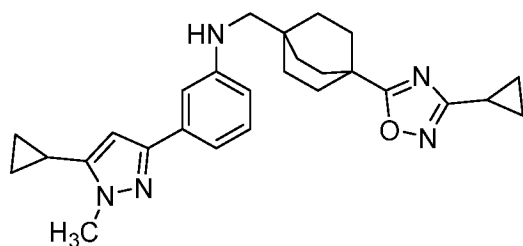
Стадия С. Промежуточное соединение 50С. Получение 3-(5-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)анилина



К перемешанному раствору промежуточного соединения 50В (450 мг, 1,850 ммоль) в смеси этанола (4 мл), THF (2 мл), воды (1 мл) при комнатной температуре добавляли цинк (1814 мг, 27,7 ммоль), а затем хлорид аммония (1484 мг, 27,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и разбавляли остаток этилацетатом (10 мл). Органический раствор фильтровали через слой Celite, и промывали слой Celite этилацетатом (10 мл). Фильтрат промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 50% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления

и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 1,64 ммоль, 89% выход) в виде коричневого воска. MS (ESI) 214 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 50D. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(5-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)анилина



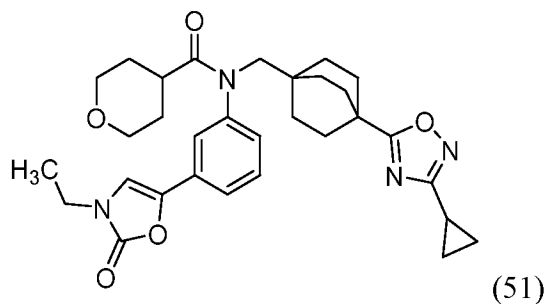
Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого воска в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 50C и промежуточное соединение 2F в соответствующих случаях (230 мг, 0,518 ммоль, 55% выход). MS (ESI) 444 (M+H).

Стадия E. Пример 50. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамида

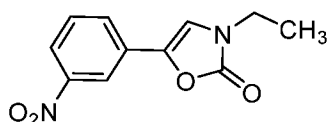
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 50D и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (9,6 мг, 0,017 ммоль, 19% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,74-7,61 (м, 2H), 7,44 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,74 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 3,62 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 2,98 (т, J = 11,2 Гц, 2H), 2,07-2,00 (м, 1H), 1,96-1,88 (м, 1H), 1,84-1,69 (м, 6H), 1,67-1,54 (м, 2H), 1,54-1,28 (м, 8H), 1,07-0,91 (м, 4H), 0,89-0,78 (м, 2H), 0,74-0,64 (м, 2H) (Примечание: 1 протон маскировался пиком DMSO). FXR EC₅₀ (нМ) = 334. MS (ESI) 556 (M+H).

Пример 51

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-этил-2-оксо-2,3-дигидрооксазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамида

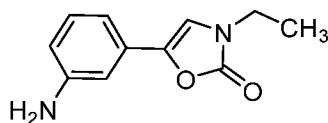


Стадия A. Промежуточное соединение 51A. Получение 3-этил-5-(3-нитрофенил)оксазол-2(3H)-она



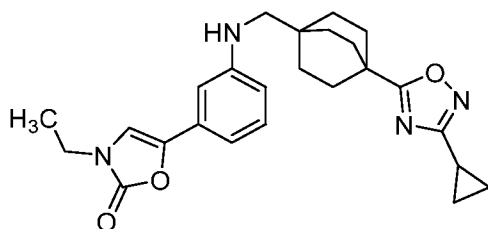
К перемешанному раствору промежуточного соединения 6A (500 мг, 2,425 ммоль) в DMF (5 мл) при комнатной температуре добавляли йодэтан (0,388 мл, 4,85 ммоль), а затем карбонат калия (670 мг, 4,85 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 30% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (440 мг, 1,879 ммоль, 77% выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,26 (т, J = 1,8 Гц, 1H), 8,11 (дт, J = 8,2, 1,2 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,96-7,86 (м, 1H), 7,77-7,66 (м, 1H), 3,63 (кв, J = 7,5 Гц, 2H), 1,28 (т, J = 4,00 Гц, 3H). MS (ESI) 235 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 51B. Получение 5-(3-аминофенил)-3-этилоксазол-2(3H)-она



К перемешанному раствору промежуточного соединения 51A (440 мг, 1,879 ммоль) в этаноле (5 мл) при комнатной температуре добавляли цинк (1842 мг, 28,2 ммоль) и раствора хлорида аммония (1507 мг, 28,2 ммоль) в воде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли DCM (30 мл), фильтровали через Celite и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 1,469 ммоль, 78% выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,49 (с, 1H), 7,04 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 6,71-6,62 (м, 2H), 6,48 (ддд, J = 8,0, 2,0, 1,0 Гц, 1H), 5,23 (ушир. с, 2H), 3,58 (кв, J = 7,0 Гц, 2H), 1,24 (т, J = 7,3 Гц, 3H). MS (ESI) 205 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 51С. Получение 5-(3-(((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)фенил)-3-этилоксазол-2(3H)-она



Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 51B и промежуточное соединение 2F в соответствующих случаях (160 мг, 0,368 ммоль, 61% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,54 (с, 1H), 7,07 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 6,64 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,58-6,54 (м, 1H), 5,63 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 3,58 (кв, $J = 7,0$ Гц, 2H), 2,84 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,11-2,03 (м, 1H), 1,94-1,79 (м, 6H), 1,60-1,53 (м, 6H), 1,25 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H), 1,06-1,00 (м, 2H), 0,89-0,84 (м, 2H). MS (ESI) 435(M+H).

Стадия D. Пример 51. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-этил-2-оксо-2,3-дигидрооксазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамида

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 51C и соответствующую кислоту в соответствующих случаях: ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,80 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,51-7,40 (м, 2H), 7,34 (д, $J = 6,1$ Гц, 1H), 3,75 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 3,61 (кв, $J = 7,2$ Гц, 4H), 3,07-2,94 (м, 2H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,86-1,69 (м, 6H), 1,67-1,52 (м, 2H), 1,51-1,33 (м, 7H), 1,31-1,23 (м, 4H), 1,06-0,94 (м, 3H), 0,88-0,79 (м, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 1185. MS (ESI) 547 (M+H).

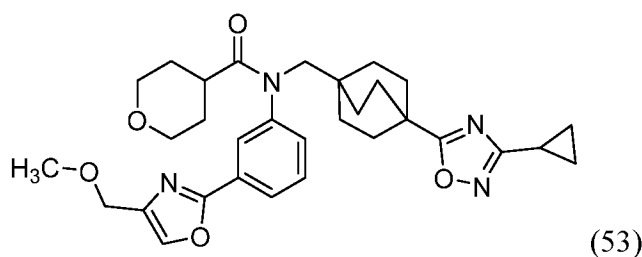
Следующее соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 51C и соответствующую кислоту в соответствующих случаях:

Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC_{50} (нМ)
52	 (рацемат)	547	1333

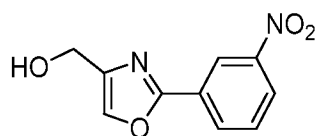
Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (нМ)
52	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,81 (с, 1H), 7,55 (ушир. с, 1H), 7,52-7,41 (м, 2H), 7,37 (ушир. с, 1H), 3,76 (ушир. с, 2H), 3,68 (д, J = 9,3 Гц, 2H), 3,62 (кв, J = 7,2 Гц, 4H), 3,30-3,17 (м, 2H), 2,10-1,99 (м, 1H), 1,84-1,67 (м, 6H), 1,62 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 1,47 (ушир. с, 1H), 1,44-1,32 (м, 6H), 1,31-1,09 (м, 4H), 1,06-0,97 (м, 2H), 0,89-0,79 (м, 2H)		

Пример 53

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(4-(метоксиметил)оксазол-2-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид

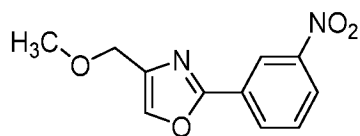


Стадия А. Промежуточное соединение 53А. Получение (2-(3-нитрофенил)оксазол-4-ил)метанола



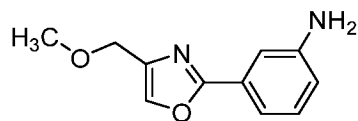
К перемешанному раствору промежуточного соединения 19В (1 г, 3,81 ммоль) в THF (30 мл) при -78°C добавляли DIBAL-H (7,63 мл, 7,63 ммоль), и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь вливали при -78°C в двухфазную смесь водного раствора хлорида аммония (10 мл) и EtOAc (50 мл). Органический слой разделяли, и экстрагировали водный слой EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; А = Hex, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 40% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 1,798 ммоль, 47% выход). MS (ESI) 221 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 53В. Получение 4-(метоксиметил)-2-(3-нитрофенил)оксазола



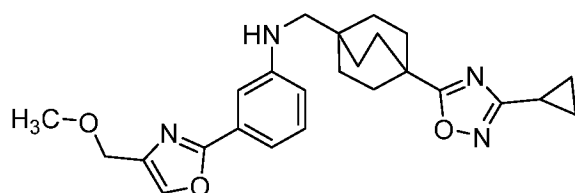
К перемешанному раствору промежуточного соединения 53А (370 мг, 1,680 ммоль) в DMF (6 мл) при 0°C добавляли NaH (134 мг, 3,36 ммоль) и MeI (0,210 мл, 3,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь вливали в холодную воду, и экстрагировали водный слой EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; А = Hex, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 30% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 1,464 ммоль, 87% выход). MS (ESI) 235 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 53С. Получение 3-(4-(метоксиметил)оксазол-2-ил)анилина



К перемешанному раствору промежуточного соединения 53В (360 мг, 1,537 ммоль) в EtOH (10 мл) при 0°C добавляли дигидрат хлорида олова (II) (1214 мг, 5,38 ммоль) и конц. HCl (1,401 мл, 46,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и нагревали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (310 мг, 1,427 ммоль, 93% выход). MS (ESI) 205 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 53D. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(4-(метоксиметил)оксазол-2-ил)анилина



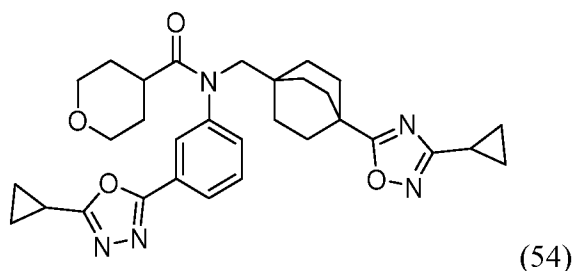
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 53C и промежуточное соединение 2F в соответствующих случаях (260 мг, 0,592 ммоль, 61% выход). MS (ESI) 435 (M+H).

Стадия D. Пример 53. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(4-(метоксиметил)оксазол-2-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамида

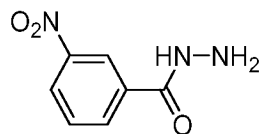
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 53D и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (3 мг, 0,005 ммоль, 9% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,23 (с, 1H), 8,02-7,86 (м, 2H), 7,62 (ушир. с, 2H), 4,38 (с, 2H), 3,74 (д, J = 10,0 Гц, 2H), 3,62 (д, J = 11,2 Гц, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,00 (т, J = 10,8 Гц, 2H), 2,10-1,98 (м, 1H), 1,91-1,68 (м, 6H), 1,68-1,53 (м, 3H), 1,53-1,28 (м, 8H), 1,08-0,95 (м, 2H), 0,91-0,74 (м, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) 189. MS (ESI) 547 (M+H).

Пример 54

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид

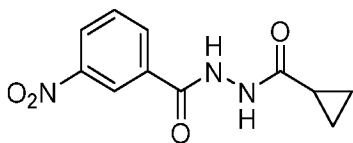


Стадия А. Промежуточное соединение 54А. Получение 3-нитробензогидразида



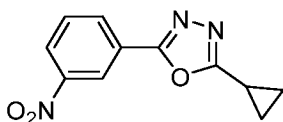
К перемешанному раствору метил-3-нитробензоата (5 г, 27,6 ммоль, коммерчески доступный) в этаноле (75 мл) при комнатной температуре добавляли гидразин гидрат (6,77 мл, 138 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали, промывали этанолом (5 мл) и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (4,2 г, 23,19 ммоль, 84% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,17 (ушир. с, 1H), 8,65 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 8,37 (ддд, J = 8,3, 2,3, 1,0 Гц, 1H), 8,31-8,23 (м, 1H), 7,78 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 4,63 (с, 2H).

Стадия В. Промежуточное соединение 54В. Получение N'-(циклопропанкарбонил)-3-нитробензогидразида



К перемешанному раствору промежуточного соединения 54А (3 г, 16,56 ммоль) в DCM (45 мл) при 0°C добавляли пиридин (2,68 мл, 33,1 ммоль), а затем циклопропанкарбонилхлорид (2,077 г, 19,87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (25 мл), промывали водой (2×25 мл), 1,5н водным раствором HCl (2×25 мл), соевым раствором (2×25 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 30% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (3,8 г, 14,33 ммоль, 87% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,76 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 10,29 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,72-8,67 (м, 1H), 8,49-8,40 (м, 1H), 8,34-8,27 (м, 1H), 7,83 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 1,77-1,66 (м, 1H), 0,86-0,70 (м, 4H). MS (ESI) 250 (M+H).

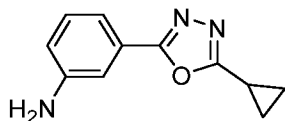
Стадия С. Промежуточное соединение 54С. Получение 2-циклопропил-5-(3-нитрофенил)-1,3,4-оксадиазола



К перемешанному раствору промежуточного соединения 54В (3,3 г, 13,24 ммоль) в ацетонитриле (70 мл) при комнатной температуре добавляли CCl₄ (1,533 мл, 15,89 ммоль), а затем трифенилфосфин (7,29 г, 27,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 суток. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали водой (2×50 мл), соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 30% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке

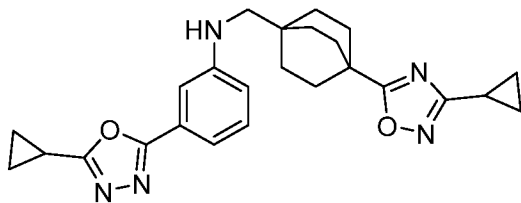
соединения (1,5 г, 6,49 ммоль, 49% выход) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 232 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 54D. Получение 3-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)анилина



К перемешанному раствору промежуточного соединения 54C (1,5 г, 6,49 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляли цинк (6,36 г, 97 ммоль), а затем раствора хлорида аммония (5,21 г, 97 ммоль) в воде (15 мл), и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли DCM (50 мл) и фильтровали через Celite. Фильтрат промывали солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; A = Hex, B = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% B - 35% B; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (650 мг, 3,00 ммоль, 46% выход) в виде желтого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,15-7,21 (м, 2H), 7,04-7,08 (м, 1H), 6,72-6,76 (м, 1H), 5,47 (с, 2H), 2,24-2,25 (м, 1H), 1,10-1,20 (м, 4H). MS (ESI) 202 (M+H).

Стадия E Промежуточное соединение 54E. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)анилина

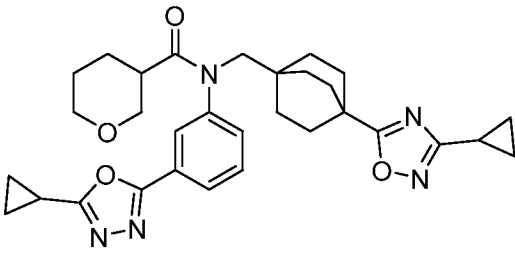


Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 54D и промежуточное соединение 2F в соответствующих случаях (350 мг, 0,706 ммоль, 58% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,26-7,19 (м, 2H), 7,07-7,04 (м, 1H), 6,82 (дд, J = 8,0, 2,0 Гц, 1H), 5,88 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 2,87 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 2,32-2,25 (м, 1H), 2,11-2,03 (м, 1H), 1,92-1,80 (м, 6H), 1,63-1,54 (м, 6H), 1,47-1,40 (м, 1H), 1,21-1,14 (м, 2H), 1,12-1,07 (м, 2H), 1,06-1,01 (м, 2H), 0,89-0,84 (м, 2H). MS (ESI) 432 (M+H).

Стадия F. Пример 54. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамида

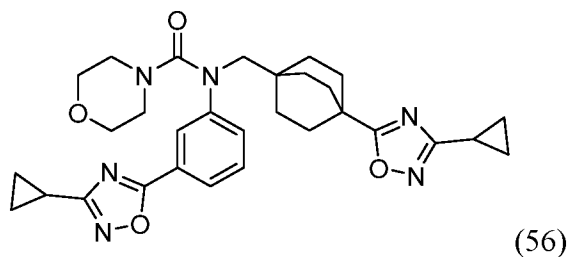
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 54Е и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (20 мг, 0,037 ммоль, 53% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,05-7,82 (м, 2H), 7,77-7,54 (м, 2H), 3,75 (д, J = 9,8 Гц, 2H), 3,64 (ушир. с, 2H), 3,01 (т, J = 10,8 Гц, 2H), 2,45-2,41 (м, 1H), 2,37-2,26 (м, 1H), 2,10-1,98 (м, 1H), 1,87-1,70 (м, 6H), 1,62 (квд, J = 12,2, 3,9 Гц, 2H), 1,45-1,28 (м, 8H), 1,25-1,07 (м, 4H), 1,07-0,93 (м, 2H), 0,90-0,75 (м, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 373. MS (ESI) 544 (M+H).

Следующее соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 54Е и соответствующую кислоту в соответствующих случаях:

Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (нМ)
55	 (рацемат)	544	929
55	^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,05-7,86 (м, 2H), 7,79-7,56 (м, 2H), 3,78-3,47 (м, 4H), 3,29-3,10 (м, 3H), 2,37-2,28 (м, 1H), 2,10-1,97 (м, 1H), 1,86-1,68 (м, 7H), 1,68-1,53 (м, 1H), 1,47 (ушир. с, 1H), 1,44-1,31 (м, 7H), 1,29-1,09 (м, 4H), 1,07-0,95 (м, 2H), 0,88-0,75 (м, 2H)		

Пример 56

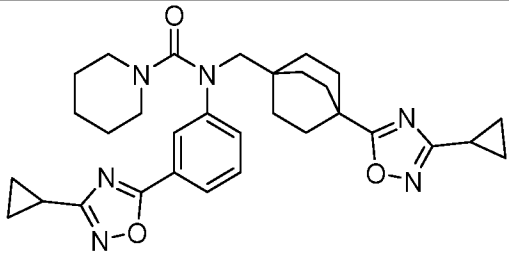
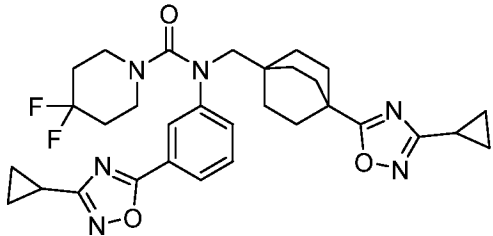
N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамид

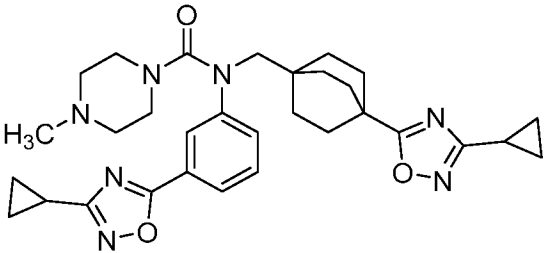
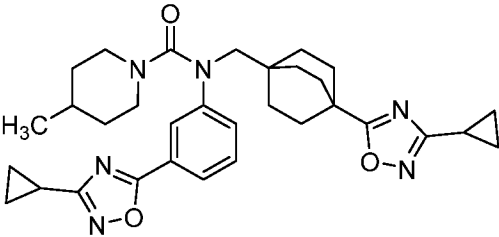
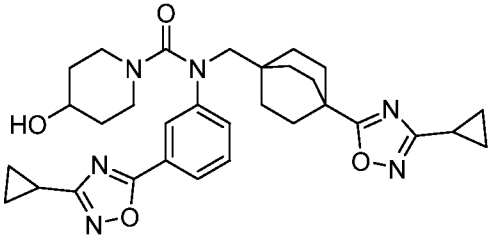
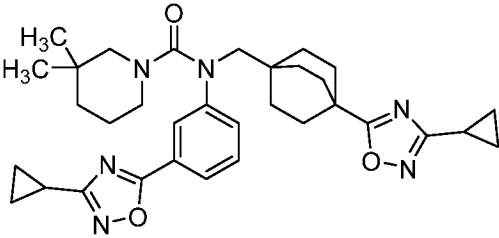
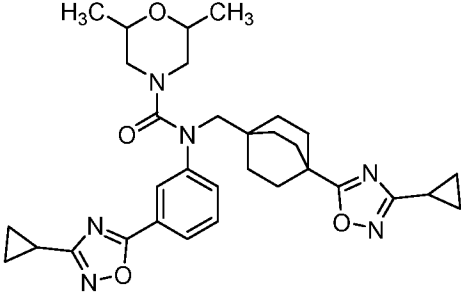
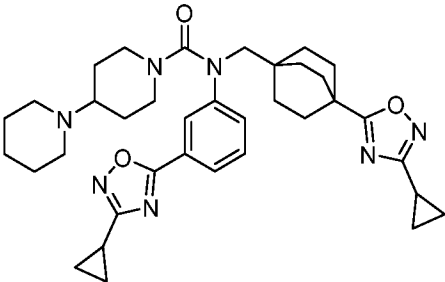


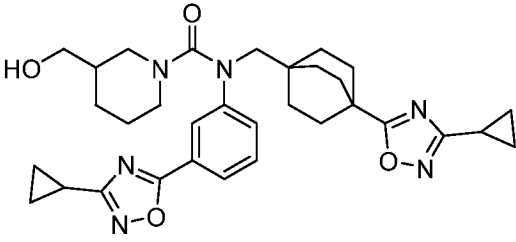
К перемешанному раствору промежуточного соединения 13В (30 мг, 0,070 ммоль) в DCM (1 мл) при 0°C добавляли трифосген (22,69 мг, 0,076 ммоль). Реакционную смесь

нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. К этой реакционной смеси добавляли раствор морфолин (6,06 мкл, 0,070 ммоль) в DCM (1 мл), а затем TEA (0,058 мл, 0,417 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, и очищали неочищенное вещество методом препаративного LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 150 мм × 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: выдерживание в течение 0 минут при 30% В, 30-67% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25 С. Сбор фракции инициировали по сигналам MS. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением указанного в заголовке соединения (15,6 мг, 0,028 ммоль, 40% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,73 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,57 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 3,51 (с, 2H), 3,41 (д, J = 4,6 Гц, 4H), 3,28-3,15 (м, 4H), 2,26-2,17 (м, 1H), 2,12-2,03 (м, 1H), 1,96-1,78 (м, 6H), 1,66-1,46 (м, 6H), 1,19-1,08 (м, 2H), 1,08 -0,95 (м, 4H), 0,90-0,80 (м, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 739. MS (ESI) 545 (M+H).

Следующие соединения синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 56, осуществляя замену на промежуточное соединение 13В и соответствующие амины (коммерчески доступные) в соответствующих случаях:

Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (nM)
57		543	819
58		579	413

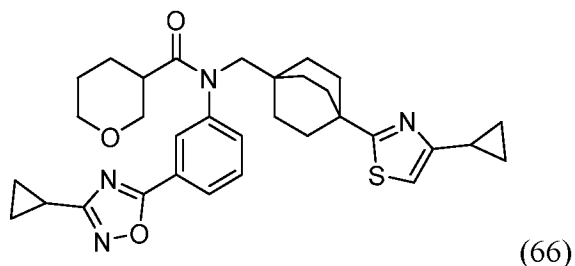
Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (нМ)
59		558	1376
60		557	1021
61		559	3670
62	 (рацемат)	571	3814
63		573	1126
64		626	4824

Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (нМ)
65	 (рацемат)	573	740
57	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,69 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,62-7,43 (м, 2H), 7,29(дд, J = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 3,48 (с, 2H), 3,31-3,16 (м, 4H), 2,90 (с, 2H), 2,74 (с, 2H), 2,25-2,13(м, 1H), 2,12-2,00 (м, 1H), 1,99-1,70 (м, 6H), 1,65-1,49 (м, 6H), 1,45 (д, J = 3,9 Гц, 2H), 1,32 (ушир. с, 4H), 1,07-0,92 (м, 4H)		
58	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,76 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,58 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 8,3, 2,2 Гц, 1H), 3,51 (с, 2H), 3,31 (ушир. с, 2H), 2,26-2,17 (м, 1H), 2,14-2,00 (м, 1H), 1,94-1,66 (м, 10H), 1,62-1,37 (м, 6H), 1,19-1,08 (м, 2H), 1,08-0,91 (м, 4H), 0,90-0,77 (м, 2H), (2 протона маскировались пиком растворителя)		
59	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,71 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,62-7,49 (м, 2H), 7,30 (дд, J = 8,7, 2,1 Гц, 1H), 3,50 (с, 2H), 3,23 (ушир. с, 4H), 3,18 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 2,25-2,18 (м, 1H), 2,17-2,02 (м, 7H), 1,95-1,76 (м, 6H), 1,64-1,42 (м, 6H), 1,18-1,08 (м, 2H), 1,07-0,93 (м, 4H), 0,90-0,82 (м, 2H)		
60	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,67 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 5,0, 3,0 Гц, 2H), 7,27 (дд, J = 8,3, 1,8 Гц, 1H), 3,82 (д, J = 13,1 Гц, 2H), 2,68-2,58 (м, 3H), 2,23-2,14 (м, 1H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,89-1,81 (м, 6H), 1,57-1,48 (м, 6H), 1,45 (д, J = 12,0 Гц, 3H), 1,14-1,07 (м, 2H), 1,05-0,94 (м, 4H), 0,89-0,75 (м, 8H).		
61	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,69 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,58-7,49 (м, 2H), 7,28 (дд, J = 7,8, 2,3 Гц, 1H), 4,65 (ушир. с, 1H), 4,07 (ушир. с, 2H), 3,57 (д, J = 14,1 Гц, 3H), 2,91 (т, J = 9,8 Гц, 2H), 2,23-2,13 (м, 1H), 2,10-2,01 (м, 1H), 1,92-1,81 (м, 6H), 1,63-1,48 (м, 6H), 1,21-1,07 (м, 4H), 1,06-0,95 (м, 4H), 0,88-0,81 (м, 2H) (2 протона маскировались пиком растворителя)		
62	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,70 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,58-7,49 (м, 2H), 7,25 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 3,46 (с, 2H), 3,08 (ушир. с, 2H), 2,22-2,13 (м, 1H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,90-1,81 (м, 6H), 1,60-1,49 (м, 6H), 1,33-1,19 (м, 4H), 1,14-1,06 (м, 2H), 1,05-0,92 (м, 4H), 0,87-0,79 (м, 8H) (2 протона маскировались пиком растворителя)		

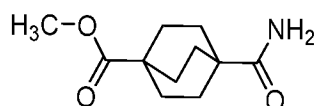
Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (нМ)
63	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,72 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,61-7,51 (м, 2H), 7,31 (дд, J = 8,3, 1,8 Гц, 1H), 3,66 (д, J = 12,0 Гц, 2H), 3,17 (д, J = 5,0 Гц, 3H), 2,37-2,28 (м, 3H), 2,24-2,14 (м, 1H), 2,10-2,01 (м, 1H), 1,91-1,79 (м, 6H), 1,59-1,48 (м, 6H), 1,16-1,08 (м, 2H), 1,06-0,91 (м, 10H), 0,87-0,81 (м, 2H).		
64	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,71 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,61-7,51 (м, 2H), 7,33 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 3,87 (д, J = 11,5 Гц, 2H), 2,62 (д, J = 13,6 Гц, 2H), 2,29-2,13 (м, 6H), 2,09-2,01 (м, 2H), 1,89-1,81 (м, 6H), 1,58-1,44 (м, 8H), 1,38 (ушир. с, 4H), 1,30 (ушир. с, 2H), 1,17-1,07 (м, 4H), 1,07-0,93 (м, 5H), 0,88-0,81 (м, 2H).		
65	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,68 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,57-7,50 (м, 2H), 7,25 (дд, J = 8,3, 1,8 Гц, 1H), 4,44 (т, J = 5,3 Гц, 1H), 3,89 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 3,72 (д, J = 12,5 Гц, 1H), 3,26-3,19 (м, 1H), 3,17 (д, J = 5,0 Гц, 2H), 3,12-3,05 (м, 1H), 2,71-2,58 (м, 2H), 2,23-2,14 (м, 1H), 2,10-2,02 (м, 1H), 1,91-1,81 (м, 6H), 1,63-1,51 (м, 6H), 1,48 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 1,41 (ушир. с, 1H), 1,25-1,08 (м, 4H), 1,07-0,95 (м, 5H), 0,88-0,81 (м, 2H).		

Пример 66

N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-N-((4-(4-циклопропилтиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбоксамид (рацемат)

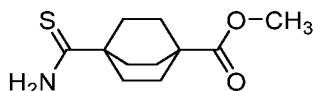


Стадия А. Промежуточное соединение 66А. Получение метил-4-карбамоилбицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



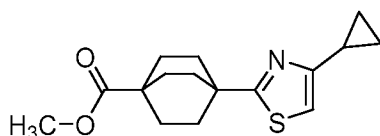
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 99С, осуществляя замену на 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту в соответствующих случаях (9,0 г, 42,6 ммоль, 90% выход). MS (ESI) 212 (M+1).

Стадия В. Промежуточное соединение 66В. Получение метил-4-карбамотиоилбицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



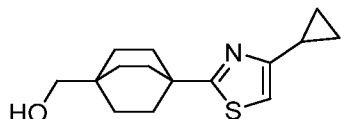
К раствору промежуточного соединения 66А (850 мг, 4,02 ммоль) в THF (10 мл) добавляли реагент Лавессона (976 мг, 2,414 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и разбавляли остаток EtOAc (50 мл). Органический слой промывали 10% водным NaHCO₃ раствором, солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; А = Hex, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 30% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (0,65 г, 2,86 ммоль, 71% выход). MS (ESI) 228 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 66С. Получение метил-4-(4-циклопропилтиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



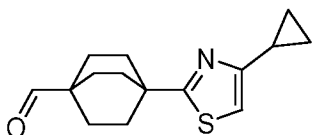
К перемешанному раствору промежуточного соединения 66В (150 мг, 0,660 ммоль) в толуоле (3 мл) при комнатной температуре добавляли 2-бром-1-циклопропилэтан-1-он (161 мг, 0,990 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 12 г силикагеля; А = Hex, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 20% В; скорость потока = 20 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 0,412 ммоль, 62% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,05 (с, 1H), 3,58 (с, 3H), 2,76 – 2,71 (м, 1H), 1,87-1,79 (м, 12H), 0,87-0,67 (м, 4H). MS (ESI) 292 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 66D. Получение (4-(4-циклопропилтиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



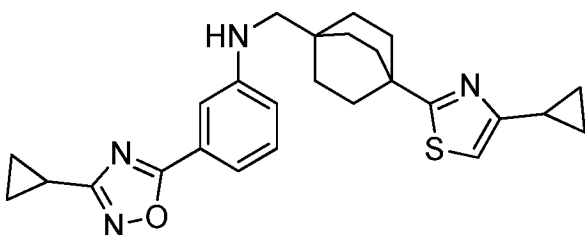
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1B, осуществляя замену на промежуточное соединение 66C в соответствующих случаях (95 мг, 0,321 ммоль, 62% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,02 (с, 1H), 4,38 (с, 1H), 3,07 (с, 2H), 1,99-1,97 (м, 1H), 1,82-1,77 (м, 6H), 1,46-1,41 (м, 6H), 0,87-0,67 (м, 4H). MS (ESI) 264 (M+H).

Стадия Е. Промежуточное соединение 66E. Получение 4-(4-циклопропилтиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1C, осуществляя замену на промежуточное соединение 66D в соответствующих случаях (50 мг, 0,191 ммоль, 72% выход). MS (ESI) 262 (M+H).

Стадия F. Промежуточное соединение 66F. Получение 3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-N-((4-(4-циклопропилтиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 13A и промежуточное соединение 66E в соответствующих случаях (55 мг, 0,101 ммоль, 66% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,4-7,1 (м, 3H), 7,05 (с, 1H), 6,98-6,92 (м, 1H), 2,85 (с, 2H), 2,21-1,95 (м, 2H), 1,85-1,56 (м, 12H), 1,11-0,71 (м, 8H). MS (ESI) 447 (M+H).

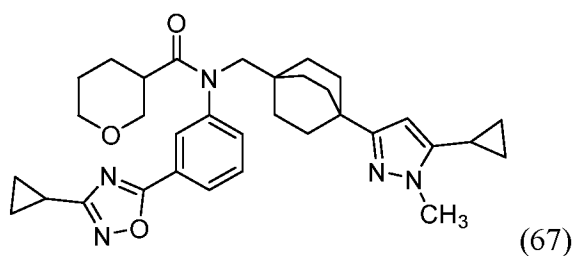
Стадия G. Пример 66. Получение N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-N-((4-(4-циклопропилтиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбоксамида (рацемат)

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 66F и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (2 мг, 0,003 ммоль, 10% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,02 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,79 (ушир. с, 1H), 7,69 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 3,79 (ушир. с, 1H), 3,72-3,55 (м, 3H), 3,49 (ушир. с, 1H), 3,26-3,15 (м,

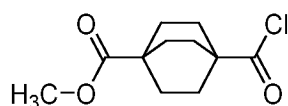
2H), 2,28-2,14 (м, 1H), 2,02-1,92 (м, 1H), 1,85 (ушир. с, 1H), 1,78-1,52 (м, 8H), 1,50-1,30 (м, 6H), 1,23 (с, 1H), 1,21-1,05 (м, 3H), 1,05-0,94 (м, 2H), 0,88-0,78 (м, 2H), 0,77-0,66 (м, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) 1252. MS (ESI) 559 (M+H).

Пример 67

N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-N-((4-(5-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбоксамид (рацемат)

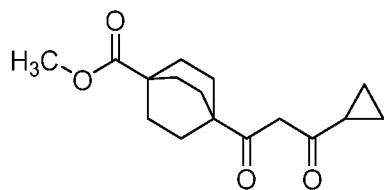


Стадия А. Промежуточное соединение 67А. Получение метил-4-(хлоркарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



Раствор 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты в SOCl₂ нагревали при 60°C в течение 2 ч. Отслеживание развития реакции методом TLC (небольшое количество гасили добавлением MeOH и проверяли методом TLC) обнаружило полное расходование кислоты. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество дважды подвергали совместной перегонке с DCM с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, 7,80 ммоль) в виде не совсем белого твердого вещества.

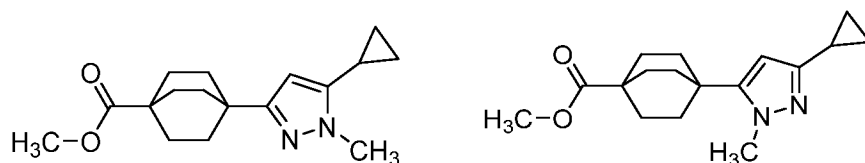
Стадия В. Промежуточное соединение 67В. Получение метил-4-(3-циклопропил-3-оксопропаноил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



К перемешанному раствору LiHMDS (9,10 мл, 9,10 ммоль) в THF при -78°C добавляли 1-циклопропилэтан-1-он (0,383 г, 4,55 ммоль), и перемешивали в течение 45 мин. К реакционной смеси добавляли раствор промежуточного соединения 67А (1 г, 4,33 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл), и перемешивали дополнительно в течение 1 ч при той же температуре. Реакционную смесь гасили добавлением водного раствора хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над

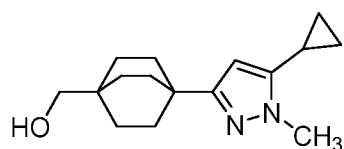
безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; A = Hex, B = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% B - 30% B; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 2,73 ммоль, 63% выход) в виде масла. MS (ESI) 279 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 67C1 и промежуточное соединение 67C2. Получение метил-4-(5-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата и метил-4-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



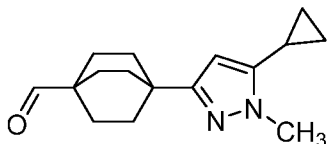
К перемешанному раствору промежуточного соединения 67B (800 мг, 2,87 ммоль) в метаноле (10 мл) при комнатной температуре добавляли метилгидразинсульфат (1036 мг, 7,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество вливали в воду и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (Combiflash, колонка с 24 г силикагеля) с использованием 0-20% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента. Содержащие соединение фракции концентрировали с получением смеси соединений. Смесь очищали методом препаративной HPLC с получением отдельных региоизомеров. Элюируемый первым изомер (RT=4,31 мин или пик-1) Промежуточное соединение 67C1 (270 мг, 0,889 ммоль, 31% выход); ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 5,65 (с, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 1,69-1,81 (м, 13H), 0,88-0,91 (м, 2H), 0,52-0,57 (м, 2H); и элюируемый вторым изомер (RT=4,90 мин или пик-2) Промежуточное соединение 67C2 (320 мг, 1,054 ммоль, 37% выход). MS (ESI) 289 (M+H); ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 5,67 (с, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,59 (с, 3H), 1,75-1,83 (м, 12H), 1,69-1,74 (м, 1H), 0,73-0,78 (м, 2H), 0,56-0,57 (м, 2H).

Стадия D. Промежуточное соединение 67D. Получение (4-(5-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



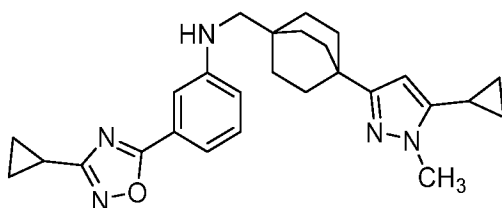
Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1В, осуществляя замену на промежуточное соединение 67С1 в соответствующих случаях (160 мг, 0,584 ммоль, 67% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 5,63 (с, 1H), 4,30 (т, $J = 7,20$ Гц, 1H), 3,33 (с, 3H), 3,04 (д, $J = 7,20$ Гц, 2H), 1,74-1,79 (м, 1H), 1,62-1,65 (м, 6H), 1,34-1,39 (м, 6H), 0,86-0,91 (м, 2H), 0,57-0,60 (м, 2H).

Стадия Е. Промежуточное соединение 67Е. Получение 4-(5-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1С, осуществляя замену на промежуточное соединение 67D в соответствующих случаях (160 мг, 0,557 ммоль, 91% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,44 (с, 1H), 5,67 (с, 1H), 3,72 (с, 3H), 1,59-1,76 (м, 13H), 0,88-0,92 (м, 2H), 0,57-0,60 (м, 2H).

Стадия F. Промежуточное соединение 67F. Получение 3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-N-((4-(5-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 13А и промежуточное соединение 67Е в соответствующих случаях (95 мг, 0,203 ммоль, 33% выход). MS (ESI) 444 (M+H).

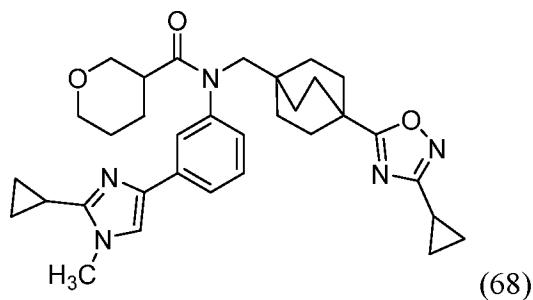
Стадия G. Пример 67. Получение N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-N-((4-(5-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-карбоксамида (рацемат)

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 67F и соответствующую кислоту в соответствующих случаях: ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,10-7,94 (м, 2H), 7,79 (ушир. с, 1H), 7,73-7,65 (м, 1H), 5,59 (с, 1H), 3,78 (ушир. с, 1H), 3,69 (с, 4H), 3,58 (ушир. с, 3H), 3,31-3,19 (м, 2H), 2,27-2,20 (м, 1H), 1,80-1,68 (м, 2H), 1,67-1,51

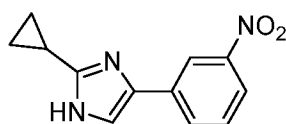
(м, 7H), 1,44 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 1,38-1,25 (м, 6H), 1,19-1,08 (м, 3H), 1,05-0,95 (м, 2H), 0,92-0,81 (м, 2H), 0,58-0,49 (м, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) 256. MS (ESI) 556 (M+H).

Пример 68

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-циклопропил-1-метил-1H-имидазол-4-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбоксамид (рацемат)

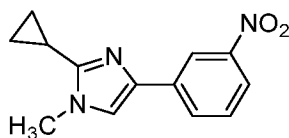


Стадия А. Промежуточное соединение 68А. Получение 2-циклопропил-4-(3-нитрофенил)-1H-имидазола



К перемешанному раствору 2-бром-1-(3-нитрофенил)этан-1-она (4 г, 16,39 ммоль, коммерчески доступный) и циклопропанкарбосимидамида гидрохлорида (2,37 г, 19,67 ммоль) в ацетонитриле (60 мл) при комнатной температуре добавляли K₂CO₃ (6,80 г, 49,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в микроволновом реакторе. Реакционную смесь вливали в 10% водный раствор NaHCO₃, и экстрагировали водный слой EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (3,0 г, 13,09 ммоль, 80% выход). MS (ESI) 230 (M+H).

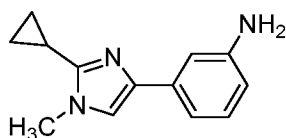
Стадия В. Промежуточное соединение 68В. Получение 2-циклопропил-1-метил-4-(3-нитрофенил)-1H-имидазола



К перемешанному раствору промежуточного соединения 68А (0,35 г, 1,527 ммоль) в DMF (5 мл) при 0°C добавляли NaNH (0,073 г, 1,83 ммоль). К реакционной смеси при той же температуре добавляли йодметан (0,01 мл, 1,53 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь вливали в ледяную воду, и экстрагировали водный слой EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях

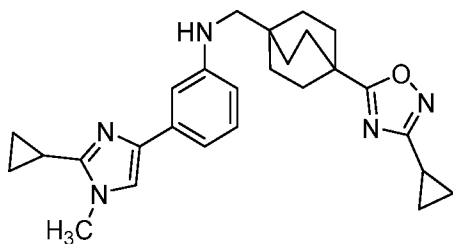
пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 12 г силикагеля; A = Hex, B = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% B - 30% B; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 0,822 ммоль, 54% выход). MS (ESI) 244 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 68С. Получение 3-(2-циклопропил-1-метил-1H-имидазол-4-ил)анилина



К перемешанному раствору промежуточного соединения 68В (250 мг, 1,028 ммоль) в EtOH (2 мл) при 0°C добавляли дигидрат хлорида олова (II) (812 мг, 3,60 ммоль) и конц. HCl (0,468 мл, 15,42 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, а затем нагревали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, остаток подщелачивали 10% водным NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (210 мг, 0,985 ммоль, 96% выход). MS (ESI) 214 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 68D. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(2-циклопропил-1-метил-1H-имидазол-4-ил)анилина



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 68С и промежуточное соединение 2F в соответствующих случаях (220 мг, 0,496 ммоль, 71% выход). MS (ESI) 444 (M+H).

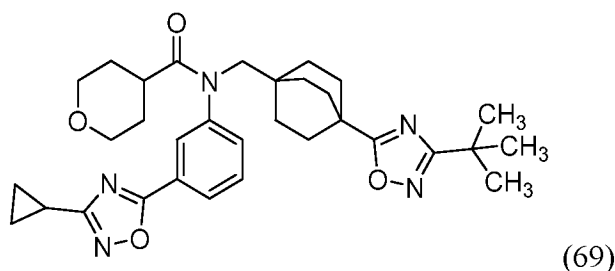
Стадия E. Пример 68. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-циклопропил-1-метил-1H-имидазол-4-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбоксамида (рацемат)

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 68D и

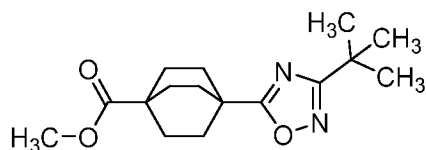
соответствующую кислоту в соответствующих случаях (3,6 мг, 0,006 ммоль, 9% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,76-7,55 (м, 3H), 7,40 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 3,83-3,68 (м, 6H), 3,65 (ушир. с, 1H), 3,62-3,48 (м, 2H), 3,29-3,24 (м, 1H), 3,23-3,11 (м, 1H), 2,10-1,94 (м, 2H), 1,81-1,70 (м, 6H), 1,70-1,51 (м, 2H), 1,51-1,27 (м, 6H), 1,18 (д, $J = 7,1$ Гц, 1H), 1,05-0,97 (м, 2H), 0,97-0,85 (м, 4H), 0,85-0,77 (м, 2H). FXR EC_{50} (нМ) 4099. MS (ESI) 556 (M+H).

Пример 69

N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид

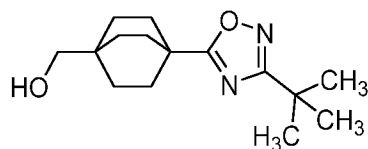


Стадия А. Промежуточное соединение 69А. Получение метил-4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



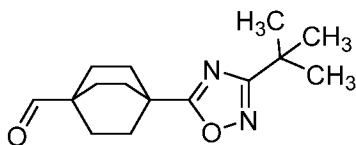
Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1А, осуществляя замену на 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту и промежуточное соединение 68F в соответствующих случаях (2,2 г, 7,52 ммоль, 97% выход). MS (ESI) 293 (M+H). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 3,61 (с, 3H), 1,96-1,87 (м, 6H), 1,87-1,79 (м, 6H), 1,29 (с, 9H).

Стадия В. Промежуточное соединение 69В. Получение (4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



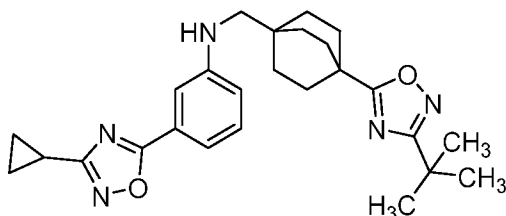
Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1В, осуществляя замену на промежуточное соединение 69А в соответствующих случаях (1,5 г, 5,62 ммоль, 75% выход). MS (ESI) 265 (M+H). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 4,43 (т, $J = 5,5$ Гц, 1H), 3,09 (д, $J = 5,5$ Гц, 2H), 1,94-1,79 (м, 6H), 1,52-1,39 (м, 6H), 1,29 (с, 9H).

Стадия С. Промежуточное соединение 69С. Получение 4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1С, осуществляя замену на промежуточное соединение 69В в соответствующих случаях (1,1 г, 3,44 ммоль, 61% выход). MS (ESI) 263 (M+H). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,47 (с, 1H), 1,97-1,88 (м, 6H), 1,76-1,65 (м, 6H), 1,29 (с, 9H).

Стадия D. Промежуточное соединение 69D. Получение N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)анилина



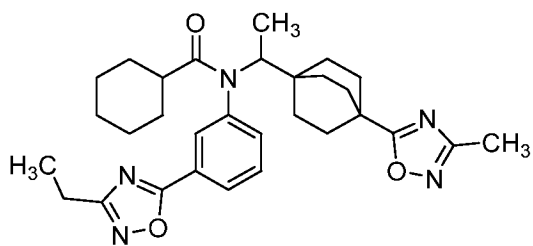
Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 13А и промежуточное соединение 69С в соответствующих случаях (3 г, 6,70 ммоль, 70% выход). MS (ESI) 448 (M+H).

Стадия Е. Пример 69. Получение N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамида

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 69D и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (13,5 мг, 0,022 ммоль, 33% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,16-7,90 (м, 2H), 7,78 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,69 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 3,74 (д, J = 9,5 Гц, 2H), 3,66 (ушир. с, 2H), 3,11-2,89 (м, 2H), 2,27-2,14 (м, 1H), 1,88-1,73 (м, 6H), 1,68-1,54 (м, 2H), 1,54-1,30 (м, 8H), 1,30-1,17 (м, 9H), 1,16-1,09 (м, 2H), 1,05-0,92 (м, 2H), (1 протон маскировался пиком растворителя). FXR EC₅₀ (нМ) = 162. MS (ESI) 560 (M+H).

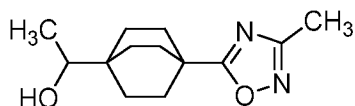
Примеры 70 и 71

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



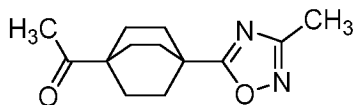
(70-71)

Стадия А. Промежуточное соединение 70А. Получение 1-(4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этан-1-олf



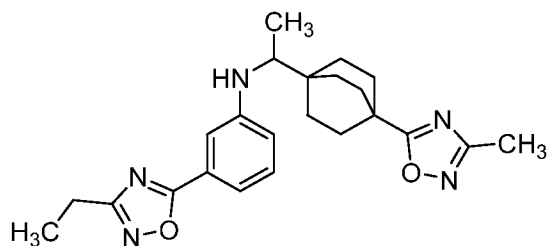
К перемешанному раствору промежуточного соединения 1С (0,5 г, 2,27 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (15 мл) при -78°C в атмосфере азота добавляли метилмагнийбромид в диэтиловом эфире (1,135 мл, 3,40 ммоль), и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь нагревали до 0°C и гасили добавлением водного раствора NH_4Cl . Полученный раствор экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; А = Hex , В = EtOAc ; 30-мин. градиент; 0% В - 40% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (0,51 г, 2,050 ммоль, 90% выход) в виде масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 4,28 (д, $J = 5,20$ Гц, 1H), 3,24-3,26 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 1,83-1,87 (м, 6H), 1,40-1,55 (м, 6H), 0,96 (д, $J = 6,40$ Гц, 3H).

Стадия В. Промежуточное соединение 70В. Получение 1-(4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этан-1-она



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1С, осуществляя замену на промежуточное соединение 70А в соответствующих случаях (0,3 г, 1,216 ммоль, 72% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2,31 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,89-1,93 (м, 6H), 1,74-1,78 (м, 6H).

Стадия С. Промежуточное соединение 70С. Получение 3-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-N-(1-(4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этил)анилина



К перемешанному раствору промежуточного соединения 70В (75 мг, 0,320 ммоль) в метаноле (2 мл) при комнатной температуре добавляли промежуточное соединение 3В (60,6 мг, 0,320 ммоль), и перемешивали в течение 1 ч. К этой реакционной смеси добавляли триэтилсилан (0,102 мл, 0,640 ммоль), а затем хлорид индия (III) (7 мг, 0,032 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и растворяли остаток в EtOAc (20 мл). Органический раствор промывали водой (10 мл), солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 4 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 40% В; скорость потока = 20 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 0,162 ммоль, 51% выход) в виде бледно-желтого масла. MS (ESI) 408,3 (M+H).

Стадия D. Примеры 70 и 71. Получение N-(3-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-N-(1-(4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этил)циклогексанкарбоксамида

К раствору промежуточного соединения 70С (70 мг, 0,172 ммоль) в пиридине (2 мл) при комнатной температуре добавляли DMAP (20,99 мг, 0,172 ммоль), а затем циклогексанкарбонилхлорид (126 мг, 0,859 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2 суток. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли DCM (10 мл), промывали водой (5 мл), солевым раствором (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Соединение очищали методом препаративной обращенно-фазовой HPLC, а затем методом хиральной HPLC, с использованием следующих условий: колонка: DAD-1 Cellulose-2 (250×4,6) 5,0 мкм; изократический режим, подвижная фаза: MeOH, температура колонки: 30°C; общая скорость потока: 2 мл/мин.

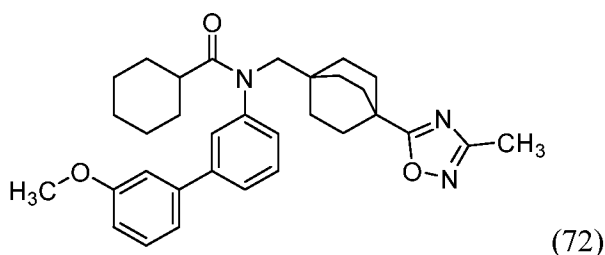
Пример 70 – энантиомер 1 (12 мг, 0,023 ммоль, 13% выход): ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,15 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,89 (ушир. с, 1H), 7,79-7,68 (м, 1H), 7,63 (ушир. с, 1H), 4,86 (ушир. с, 1H), 2,83 (кв, J=7,4 Гц, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,83 (ушир. с, 7H), 1,53 (ушир. с,

11H), 1,41-1,27 (м, 5H), 1,12-1,00 (м, 3H), 0,97 (ушир. с, 1H), 0,89-0,66 (м, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) 1495,11. MS (ESI) 518,4 (M+H).

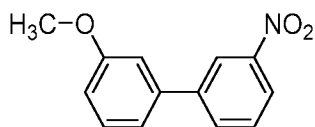
Пример 71 – энантиомер 2 (12 мг, 0,023 ммоль, 13% выход): ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,15 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,89 (ушир. с, 1H), 7,79-7,68 (м, 1H), 7,63 (ушир. с, 1H), 4,86 (ушир. с, 1H), 2,83 (кв, J=7,4 Гц, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,83 (ушир. с, 7H), 1,53 (ушир. с, 11H), 1,41-1,27 (м, 5H), 1,12-1,00 (м, 3H), 0,97 (ушир. с, 1H), 0,89-0,66 (м, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) 547,44. MS (ESI) 518,4 (M+H).

Пример 72

N-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид



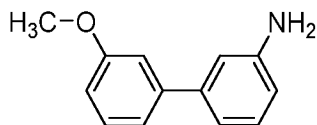
Стадия А. Промежуточное соединение 72А. Получение 3-метокси-3'-нитро-1,1'-бифенила



К перемешанному раствору 1-бром-3-метоксибензола (0,5 г, 2,67 ммоль, коммерчески доступный) в толуоле (5 мл) и этаноле (2 мл) при комнатной температуре добавляли (3-нитрофенил)бороновую кислоту (0,535 г, 3,21 ммоль, коммерчески доступная). Реакционную смесь дегазировали и обратно заполняли аргоном. К реакционной массе добавляли раствор Na₂CO₃ (0,850 г, 8,02 ммоль) в воде (0,3 мл) и дегазировали и обратно заполняли аргоном. Добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (0,154 г, 0,134 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной флэш-хроматографии (картридж с 12 г силикагеля; А = Hex, В = EtOAc; 20-мин. градиент; 0% В - 15% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (0,48 г, 1,885 ммоль, 70% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,44 (т, J = 2,1 Гц, 1H),

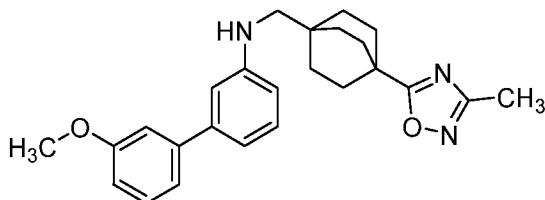
8,23 (дт, $J = 8,3, 1,1$ Гц, 1H), 8,20-8,13 (м, 1H), 7,77 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,49-7,41 (м, 1H), 7,38-7,29 (м, 2H), 7,04 (дд, $J = 8,1, 2,4$ Гц, 1H), 3,85 (с, 3H).

Стадия В. Промежуточное соединение 72В. Получение 3'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-амин



Раствор промежуточного соединения 1D (0,48 г, 2,094 ммоль) в метаноле (10 мл) дегазировали и продували струей азота. К реакционной смеси добавляли Pd-C (0,111 г, 0,105 ммоль), и перемешивали в атмосфере водорода (1 атм, баллон) в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через Celite, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 20-мин. градиент; 0% В - 20% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (0,38 г, 1,812 ммоль, 87% выход) в виде масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,37-7,31 (м, 1H), 7,14-7,05 (м, 3H), 6,90 (ддд, $J = 8,0, 2,5, 1,0$ Гц, 1H), 6,84 (т, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,80-6,75 (м, 1H), 6,61-6,53 (м, 1H), 5,13 (с, 2H), 3,81 (с, 3H). MS (ESI) 200 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 72С. Получение 3'-метокси-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-3-амин



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 72В и промежуточное соединение 1С в соответствующих случаях: соединение (0,13 г, 0,29 ммоль, 51% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. MS (ESI) 404 (M+H).

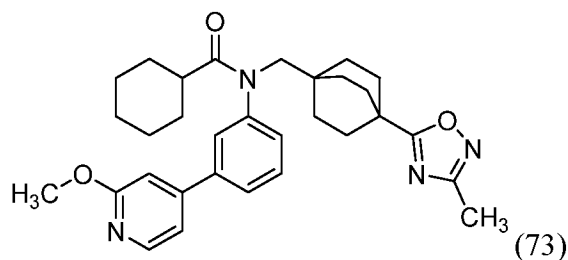
Стадия D. Пример 72. Получение N-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамида

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 1, осуществляя замену на промежуточное соединение 72С и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (30 мг, 0,058 ммоль, 67% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,66-7,63 (м, 2H), 7,53 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,42-7,37 (м, 2H),

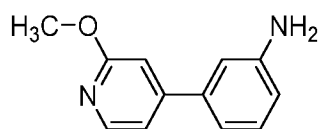
7,28 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,23 (т, $J = 2,1$ Гц, 1H), 6,98 (дд, $J = 8,1, 2,0$ Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,65 (с, 2H), 2,27 (с, 4H), 1,86-1,73 (м, 6H), 1,63 (т, $J = 14,1$ Гц, 4H), 1,51 (д, $J = 11,2$ Гц, 1H), 1,48-1,30 (м, 8H), 1,17-1,03 (м, 1H), 0,89 (д, $J = 11,2$ Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) 307. MS (ESI) 514 (M+H).

Пример 73

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

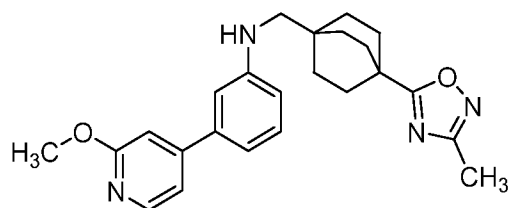


Стадия А. Промежуточное соединение 73А. Получение 3-(2-метоксипиридин-4-ил)анилина



К перемешанному раствору 4-бром-2-метоксипиридина (5 г, 26,6 ммоль, коммерчески доступный) в толуоле (50 мл) добавляли (3-аминофенил)бороновую кислоту (коммерчески доступная) (4,4 г, 31,9 ммоль). Реакционную смесь дегазировали и обратно заполняли аргоном. Добавляли раствор Na₂CO₃ (0,85 г, 8,02 ммоль) в воде (0,5 мл) и дегазировали и обратно заполняли аргоном. Добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (1,536 г, 1,330 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной флэш-хроматографии (картридж с 40 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 20-мин. градиент; 0% В - 20% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (6 г, 27 ммоль, 100% выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,19 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,22-7,10 (м, 2H), 6,98-6,83 (м, 3H), 6,66 (ддд, $J = 8,0, 2,0, 1,0$ Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 3,88 (с, 3H). MS (ESI) 201 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 73В. Получение 3-(2-метоксипиридин-4-ил)-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



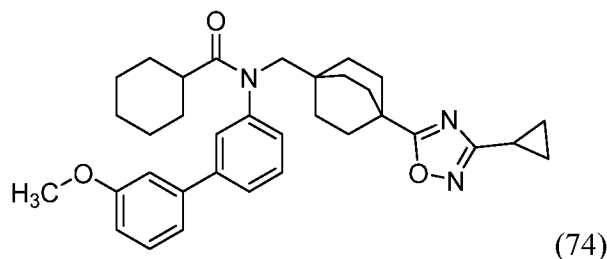
Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 73А и промежуточное соединение 1С в соответствующих случаях (40 мг, 0,089 ммоль, 39% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,19 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,24-7,11 (м, 2H), 7,00-6,92 (м, 2H), 6,84 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,71 (дд, $J = 8,3, 2,3$ Гц, 1H), 5,62 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,90 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,96-1,84 (м, 6H), 1,66-1,53 (м, 6H). MS (ESI) 405 (M+H).

Стадия С. Пример 73. Получение N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамида

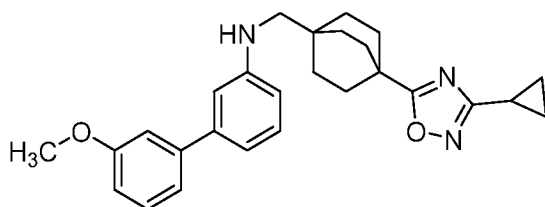
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для примера 1, осуществляя замену на промежуточное соединение 73В и циклогексанкарбонилхлорид в соответствующих случаях (30 мг, 0,058 ммоль, 59% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,26 (д, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,77 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,62-7,52 (м, 1H), 7,49 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,38 (дд, $J = 5,4, 1,5$ Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,65 (ушир. с, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,26-2,18 (м, 1H), 1,88-1,73 (м, 6H), 1,62 (т, $J = 13,7$ Гц, 4H), 1,50 (д, $J = 11,2$ Гц, 1H), 1,46-1,38 (м, 6H), 1,38-1,28 (м, 2H), 1,09 (д, $J = 12,0$ Гц, 1H), 0,87 (д, $J = 10,5$ Гц, 2H). FXR EC_{50} (нМ) 517. MS (ESI) 515 (M+H).

Пример 74

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклогексанкарбоксамида



Стадия А. Промежуточное соединение 74А. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-амина



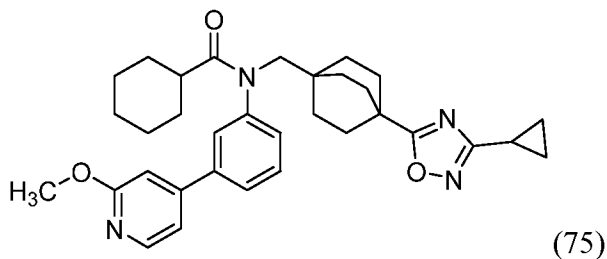
Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 72B и промежуточное соединение 2F в соответствующих случаях (40 мг, 0,084 ммоль, 41% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,38-7,30 (м, 1H), 7,16-7,05 (м, 3H), 6,93-6,82 (м, 2H), 6,75 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,63-6,57 (м, 1H), 5,52 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,87 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,10-2,02 (м, 1H), 1,92-1,81 (м, 6H), 1,63-1,53 (м, 6H), 1,07-0,98 (м, 2H), 0,88-0,82 (м, 2H). MS (ESI) 430 (M+H).

Стадия В. Пример 74. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклогексанкарбоксамида

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 1, осуществляя замену на промежуточное соединение 74А и циклогексанкарбонилхлорид в соответствующих случаях (50 мг, 0,092 ммоль, 99% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,77-7,61 (м, 2H), 7,53 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,40 (кв, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,28 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 6,98 (дд, $J = 7,8, 2,2$ Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,63 (с, 2H), 2,32-2,19 (м, 1H), 2,12-1,98 (м, 1H), 1,86-1,70 (м, 6H), 1,69-1,56 (м, 4H), 1,51 (д, $J = 13,4$ Гц, 1H), 1,47-1,26 (м, 8H), 1,10 (д, $J = 13,0$ Гц, 1H), 1,05-0,96 (м, 2H), 0,96-0,75 (м, 4H). FXR EC_{50} (нМ) 151. MS (ESI) 540 (M+H).

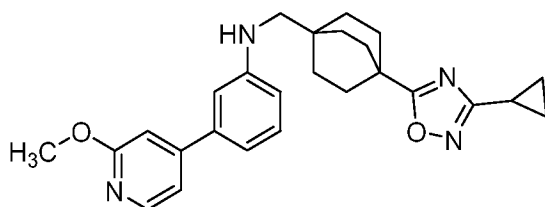
Пример 75

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)циклогексанкарбоксамида



(75)

Стадия А. Промежуточное соединение 75А. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(2-метоксипиридин-4-ил)анилина



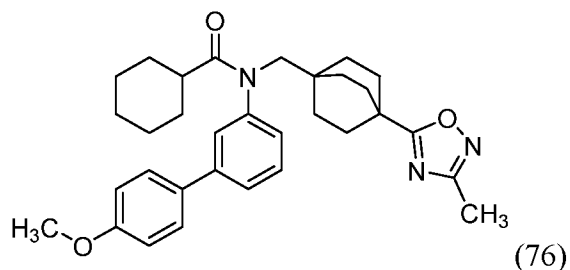
Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 73A и промежуточное соединение 2F в соответствующих случаях (40 мг, 0,084 ммоль, 41% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,18 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,24-7,10 (м, 2H), 6,98 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,84 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 6,70 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,61 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,89 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,10-2,02 (м, 1H), 1,93-1,79 (м, 6H), 1,62-1,52 (м, 6H), 1,07-0,97 (м, 2H), 0,89-0,82 (м, 2H). MS (ESI) 431 (M+H).

Стадия В. Пример 75. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)циклогексанкарбоксамида

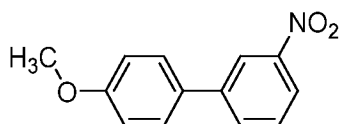
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 1, осуществляя замену на промежуточное соединение 75A и циклогексанкарбонилхлорид (50 мг, 0,092 ммоль, 99% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,26 (д, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,77 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,57 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,38 (дд, $J = 5,4, 1,5$ Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,64 (ушир. с, 2H), 2,23 (т, $J = 11,5$ Гц, 1H), 2,08-1,99 (м, 1H), 1,84-1,69 (м, 6H), 1,69-1,54 (м, 4H), 1,49 (д, $J = 11,7$ Гц, 1H), 1,45-1,28 (м, 8H), 1,09 (д, $J = 12,7$ Гц, 1H), 1,03-0,96 (м, 2H), 0,94-0,75 (м, 4H). FXR EC_{50} (нМ) 129. MS (ESI) 541 (M+H).

Пример 76

N-(4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамида

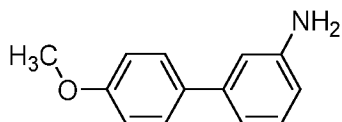


Стадия А. Промежуточное соединение 76А. Получение 4'-метокси-3-нитро-1,1'-бифенила



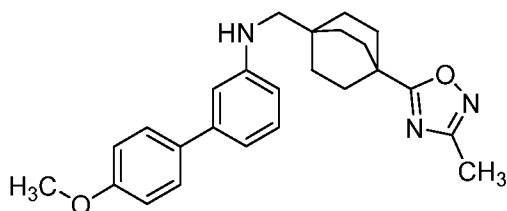
К перемешанному раствору 1-бром-4-метоксибензола (0,5 г, 2,67 ммоль, коммерчески доступный) в толуоле (5 мл) и этаноле (2 мл) добавляли (3-нитрофенил)бороновую кислоту (0,535 г, 3,21 ммоль). Реакционную смесь дегазировали и обратно заполняли аргоном. Добавляли раствор Na_2CO_3 (0,850 г, 8,02 ммоль) в воде (0,2 мл), и дегазировали и обратно заполняли аргоном. Добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (0,150 г, 0,134 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; A = Нех, B = EtOAc; 20-мин. градиент; 0% B - 30% B; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (0,52 г, 2,042 ммоль, 76% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,40 (т, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,20-8,14 (м, 1H), 8,12 (дд, $J = 9,5, 1,0$ Гц, 1H), 7,79-7,72 (м, 3H), 7,11-7,06 (м, 2H), 3,83 (с, 3H).

Стадия В. Промежуточное соединение 76В. Получение 4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-амина



Раствор промежуточного соединения 76А (520 мг, 2,26 ммоль) в метаноле (10 мл) дегазировали и продували струей азота. К реакционной смеси добавляли Pd-C (120 мг, 0,113 ммоль), и перемешивали в атмосфере водорода (1 атм, баллон) в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через Celite и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (0,4 г, 1,91 ммоль, 84% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,51-7,45 (м, 2H), 7,07 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,02-6,96 (м, 2H), 6,80 (т, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,75-6,70 (м, 1H), 6,54-6,49 (м, 1H), 5,09 (с, 2H), 3,79 (с, 3H). MS (ESI) 200 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 76С. Получение 4'-метокси-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-3-амина



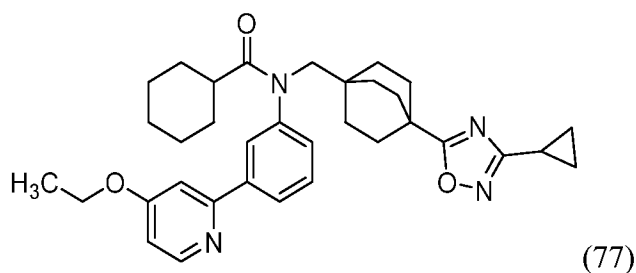
Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 76В и промежуточное соединение 1С в соответствующих случаях (50 мг, 0,112 ммоль, 49% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,56-7,48 (м, 2H), 7,09 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,03-6,96 (м, 2H), 6,82 (т, $J = 1,8$ Гц, 1H), 6,72 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,57 (дд, $J = 7,8, 2,3$ Гц, 1H), 5,49 (т, $J = 5,8$ Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,88 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,95-1,84 (м, 6H), 1,66-1,55 (м, 6H). MS (ESI) 404 (M+H).

Стадия D. Пример 76. Получение N-(4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамида

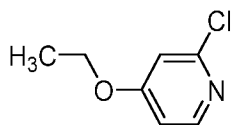
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 1, осуществляя замену на промежуточное соединение 76С и циклогексанкарбонилхлорид в соответствующих случаях (43 мг, 0,084 ммоль, 68% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,73-7,63 (м, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,63-7,54 (м, 2H), 7,50 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,12-6,98 (м, $J = 8,6$ Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,64 (ушир. с, 2H), 3,18 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 2,27 (с, 4H), 1,87-1,71 (м, 6H), 1,63 (ушир. с, 4H), 1,54-1,26 (м, 8H), 1,17-1,03 (м, 1H), 0,88 (д, $J = 14,4$ Гц, 2H). FXR EC_{50} (нМ) 387. MS (ESI) 514 (M+H).

Пример 77

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



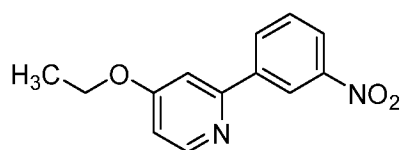
Стадия А. Промежуточное соединение 77А. Получение 2-хлор-4-этоксипиридина



К перемешанному раствору 4-бром-2-хлорпиридина (500 мг, 2,60 ммоль) в этаноле (5 мл) в атмосфере азота добавляли этоксид натрия в этаноле (1,4 г, 5,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

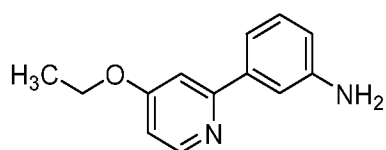
Растворитель удаляли в условиях пониженного давления, остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; A = Нех, B = EtOAc; 20-мин. градиент; 0% B - 20% B; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (270 мг, 1,45 ммоль, 56% выход) в виде бледно-желтого масла. MS (ESI) 158 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 77В. Получение 4-этокси-2-(3-нитрофенил)пиридина



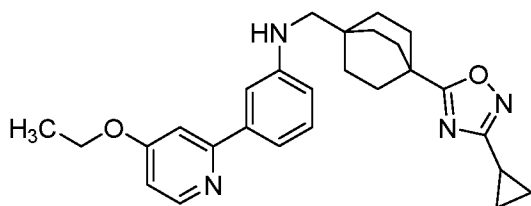
К перемешанному раствору промежуточного соединения 77А (270 мг, 1,71 ммоль) в толуоле (3 мл) и этаноле (3 мл) добавляли (3-нитрофенил)бороновую кислоту (286 мг, 1,71 ммоль) и раствора Na₂CO₃ (545 мг, 5,14 ммоль) в воде (2 мл). Реакционную смесь дегазировали и обратно заполняли аргоном. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (98 мг, 0,085 ммоль), и нагревали полученную реакционную массу при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной флэш-хроматографии (картридж с 12 г силикагеля; A = Нех, B = EtOAc; 20-мин. градиент; 0% B - 20% B; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 0,778 ммоль, 45% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,96-8,92 (м, 1H), 8,59-8,52 (м, 2H), 8,32-8,26 (м, 1H), 7,79 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,06-7,01 (м, 1H), 4,26 (кв, J = 7,0 Гц, 2H), 1,40 (т, J = 7,0 Гц, 3H). MS (ESI) 245 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 77С. Получение 3-(4-этоксипиридин-2-ил)анилина



Раствор промежуточного соединения 77B (200 мг, 0,819 ммоль) в метаноле (10 мл) дегазировали и продували струей азота. Добавляли Pd-C (43,6 мг, 0,041 ммоль), и перемешивали реакционную смесь в атмосфере водорода (1 атм, баллон) в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через Celite и концентрировали фильтрат с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 0,665 ммоль, 81% выход) в виде бледно-желтого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,41 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,32 (т, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,19-7,15 (м, 1H), 7,12-7,07 (м, 1H), 6,88 (дд, $J = 5,5, 2,5$ Гц, 1H), 6,64-6,59 (м, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,19 (кв, $J = 7,0$ Гц, 2H), 1,37 (т, $J = 7,0$ Гц, 3H). MS (ESI) 215 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 77D. Получение 3-(4-этоксипиридин-2-ил)анилина



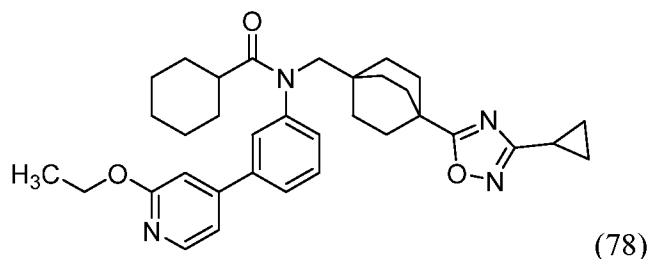
Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 77C и промежуточное соединение 2F в соответствующих случаях (110 мг, 0,235 ммоль, 58% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,42 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,36-7,28 (м, 2H), 7,18-7,09 (м, 2H), 6,91-6,86 (м, 1H), 6,67 (дт, $J = 7,8, 1,6$ Гц, 1H), 5,52 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,19 (кв, $J = 6,9$ Гц, 2H), 2,88 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,10-2,02 (м, 1H), 1,90-1,82 (м, 6H), 1,63-1,53 (м, 6H), 1,37 (т, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,06-0,98 (м, 2H), 0,89-0,82 (м, 2H). MS (ESI) 445 (M+H).

Стадия E. Пример 77. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(4-этоксипиридин-2-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид

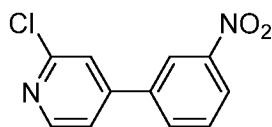
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 1, осуществляя замену на промежуточное соединение 77D и циклогексанкарбонилхлорид в соответствующих случаях (20 мг, 0,036 ммоль, 80% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,60 (д, $J = 6,1$ Гц, 1H), 8,13-7,95 (м, 2H), 7,70 (с, 1H), 7,62 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,24-7,15 (м, 1H), 4,37-4,32 (м, 2H), 4,03 (ушир. с, 2H), 2,26 (ушир. с, 1H), 2,07-2,01 (м, 1H), 1,81-1,73 (м, 6H), 1,62 (ушир. с, 4H), 1,50 (д, $J = 12,5$ Гц, 1H), 1,46-1,29 (м, 12H), 1,10 (д, $J = 12,7$ Гц, 1H), 1,04-0,96 (м, 2H), 0,94-0,80 (м, 3H). FXR EC₅₀ (нМ) 268. MS (ESI) 555 (M+H).

Пример 78

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

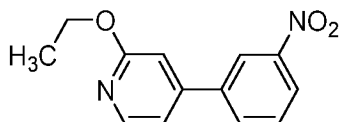


Стадия А. Промежуточное соединение 78А. Получение 2-хлор-4-(3-нитрофенил)пиридина



К перемешанному раствору 4-бром-2-хлорпиридина (0,25 г, 1,30 ммоль, коммерчески доступный) в толуоле (5 мл) и этаноле (2 мл) добавляли (3-нитрофенил)бороновую кислоту (0,260 г, 1,56 ммоль) и Na_2CO_3 (0,413 г, 3,90 ммоль) в воде (0,2 мл). Реакционную массу дегазировали и обратно заполняли аргоном. Добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (0,075 г, 0,065 ммоль), и нагревали реакционную смесь при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной флэш-хроматографии (картридж с 12 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 20-мин. градиент; 0% В - 20% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (0,15 г, 0,607 ммоль, 47% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,65 (т, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,57-8,54 (м, 1H), 8,38-8,31 (м, 2H), 8,05-8,03 (м, 1H), 7,90 (дд, $J = 5,3, 1,8$ Гц, 1H), 7,85 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H). MS (ESI) 235 ($\text{M}+\text{H}$).

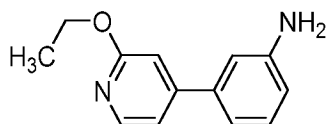
Стадия В. Промежуточное соединение 78В. Получение 2-этоксид-4-(3-нитрофенил)пиридина



К перемешанному раствору промежуточного соединения 78А (0,15 г, 0,639 ммоль) в этаноле (3 мл) в условиях инертной атмосферы добавляли этоксид натрия в этаноле (0,29 г, 0,639 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления, остаток разбавляли водой

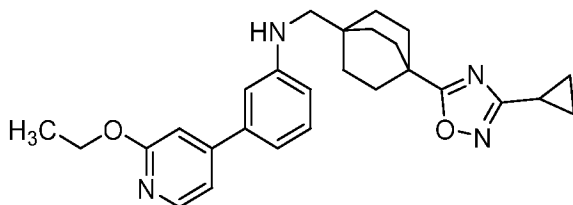
(10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 12 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 20-мин. градиент; 0% В - 20% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 0,428 ммоль, 67% выход) в виде бледно-желтого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,53 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 8,35-8,21 (м, 3H), 7,80 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 5,3, 1,8 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 4,37 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 1,35 (т, J = 7,0 Гц, 3H). MS (ESI) 245(M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 78С. Получение 3-(2-этоксипиридин-4-ил)анилина



Раствор промежуточного соединения 78В (100 мг, 0,409 ммоль) в метаноле (5 мл) дегазировали и продували струей азота. Добавляли Pd-C (21,79 мг, 0,020 ммоль), и перемешивали реакционную смесь в атмосфере водорода (1 атм, баллон) при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через Celite, и концентрировали фильтрат с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 0,355 ммоль, 87% выход) в виде бледно-желтого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,19-8,15 (м, 1H), 7,17-7,14 (м, 1H), 7,13 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,93-6,90 (м, 2H), 6,89-6,85 (м, 1H), 6,65 (ддд, J = 8,0, 2,0, 1,0 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,34 (кв, J = 7,0 Гц, 2H), 1,34 (т, J = 7,0 Гц, 3H). MS (ESI) 215 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 78D. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(2-этоксипиридин-4-ил)анилина



Указанное в заголовке соединение получали в виде бледно-желтого масла в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 78С и промежуточное соединение 2F в соответствующих случаях (60 мг, 0,121 ммоль, 60% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,17 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,23-7,11 (м, 2H), 6,98-6,91 (м, 2H), 6,85 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,71 (дд, J = 8,3, 1,8 Гц, 1H), 5,61 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 4,35 (кв, J = 7,0 Гц, 2H), 2,90 (д, J = 6,0 Гц, 2H),

2,12-2,03 (м, 1H), 1,93-1,81 (м, 6H), 1,64-1,51 (м, 6H), 1,34 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,07-0,99 (м, 2H), 0,90-0,81 (м, 2H). MS (ESI) 445 (M+H).

Стадия Е. Пример 78. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)циклогексанкарбоксамида

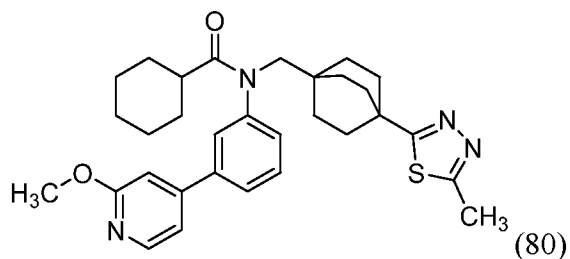
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 1, осуществляя замену на промежуточное соединение 78D и циклогексанкарбонилхлорид в соответствующих случаях (22,8 мг, 0,041 ммоль, 91% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,24 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,76 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,57 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 4,37 (кв, J = 7,0 Гц, 2H), 3,64 (ушир. с, 2H), 2,23 (ушир. с, 1H), 2,06-2,00 (м, 1H), 1,85-1,69 (м, 6H), 1,67-1,54 (м, 4H), 1,49 (ушир. с, 1H), 1,45-1,28 (м, 9H), 1,10 (д, J = 13,0 Гц, 1H), 1,05-0,96 (м, 2H), 0,93-0,76 (м, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) 181. MS (ESI) 555 (M+H).

Следующее соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 78D и соответствующую кислоту в соответствующих случаях.

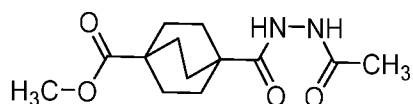
Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (нМ)
79		591	408
79	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,24 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,78 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,60-7,51 (м, 2H), 7,37 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 4,37 (кв, J = 7,0 Гц, 2H), 3,65 (ушир. с, 2H), 2,42 (ушир. с, 1H), 2,10-2,06 (м, 1H), 2,06-1,88 (м, 3H), 1,82-1,68 (м, 8H), 1,68-1,53 (м, 3H), 1,53-1,38 (м, 6H), 1,35 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 1,06-0,96 (м, 2H), 0,88-0,76 (м, 2H).		

Пример 80

N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)-N-((4-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамида

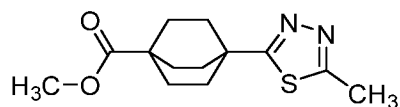


Стадия А. Промежуточное соединение 80А. Получение метил-4-(2-ацетилгидразин-1-карбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



К перемешанному раствору 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (500 мг, 2,356 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли ацетогидразид (коммерчески доступный) (192 мг, 2,59 ммоль), DIPEA (1,234 мл, 7,07 ммоль), а затем HATU (1164 мг, 3,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 20-мин. градиент; 0% В - 30% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (850 мг, 2,313 ммоль, 98% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,18 (ушир. с, 2H), 3,57 (с, 3H), 1,82 (с, 3H), 1,75-1,67 (м, 6H), 1,31-1,20 (м, 6H). MS (ESI) 269 (M+H).

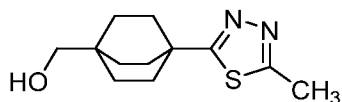
Стадия В. Промежуточное соединение 80В. Получение метил-4-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



К перемешанному раствору промежуточного соединения 80А (1,2 г, 4,47 ммоль) в толуоле (12 мл) добавляли реагент Лавессона (2 г, 4,92 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры промывали водным раствором бикарбоната натрия (10 мл), водой (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 40 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 40% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях вакуума с

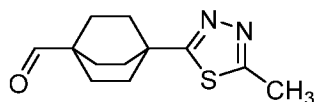
получением указанного в заголовке соединения (700 мг, 2,63 ммоль, 59% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 3,60 (с, 3H), 2,69 (с, 3H), 1,95-1,80 (м, 12H). MS (ESI) 267 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 80С. Получение 4-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



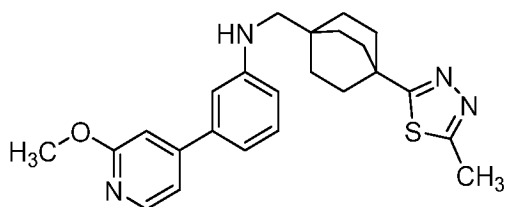
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1В, осуществляя замену на промежуточное соединение 80В в соответствующих случаях (360 мг, 1,510 ммоль, 50% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 4,40 (т, $J = 5,3$ Гц, 1H), 3,08 (д, $J = 5,0$ Гц, 2H), 2,63 (с, 3H), 1,90-1,82 (м, 6H), 1,53-1,41 (м, 6H). MS (ESI) 239 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 80D. Получение 4-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



Перемешанный раствор оксалилхлорида (0,217 мл, 2,479 ммоль) в DCM (4 мл) охлаждали до -78°C . К реакционной смеси добавляли раствор DMSO (0,261 мл, 3,67 ммоль) в DCM (0,1 мл), и перемешивали в течение 15 мин. Добавляли раствор промежуточного соединения 80С (350 мг, 1,46 ммоль) в DCM (2 мл), и перемешивали реакционную смесь при -78°C в течение 3 ч. К реакционной смеси при той же температуре добавляли TEA (1,433 мл, 10,28 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали DCM (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 12 г силикагеля; A = Hex, B = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% B - 30% B; скорость потока = 24 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (240 мг, 1,016 ммоль, 69% выход) (240 мг, 1,016 ммоль, 69% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,46 (с, 1H), 2,67 (с, 3H), 1,97-1,89 (м, 6H), 1,76-1,67 (м, 6H). MS (ESI) 237 (M+H).

Стадия E. Промежуточное соединение 80E. Получение 3-(2-метоксипиридин-4-ил)-N-((4-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 73A и промежуточное соединение 80D в соответствующих случаях (240 мг, 0,571 ммоль, 54% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,20 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,16 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,85 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,72 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 5,65 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,90 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 2,70 (с, 3H), 1,94-1,88 (м, 6H), 1,66-1,58 (м, 6H). MS (ESI) 421 (M+H).

Стадия F. Пример 80. Получение N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)-N-((4-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 1, осуществляя замену на промежуточное соединение 80E и циклогексанкарбонилхлорид в соответствующих случаях (1,1 мг, 2,073 мкмоль, 4% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,25 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,82 (ушир. с, 1H), 7,75 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,56 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,64 (ушир. с, 2H), 2,63 (с, 3H), 1,89-1,74 (м, 6H), 1,61 (ушир. с, 6H), 1,44 (ушир. с, 6H), 1,40-1,27 (м, 4H), 1,15-1,04 (м, 1H). FXR EC₅₀ (нМ) = 532. MS (ESI) 531 (M+H).

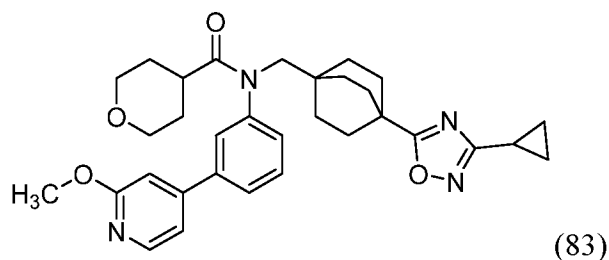
Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 80E и соответствующую кислоту (коммерчески доступная) в соответствующих случаях.

Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (нМ)
81		533	2498
82		567	4757

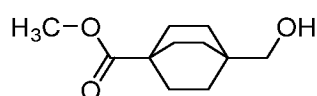
Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (нМ)
81	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,26 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,79 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,62-7,49 (м, 2H), 7,40 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 3,94-3,88 (м, 3H), 3,75 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 3,62 (д, J = 11,0 Гц, 2H), 3,18 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 3,00 (т, J = 11,1 Гц, 4H), 2,65 (с, 3H), 1,89- 1,70 (м, 6H), 1,62 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 1,55-1,35 (м, 6H)		
82	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,25 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 7,85 (ушир. с, 1H), 7,77 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,60-7,45 (м, 2H), 7,37 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,64 (ушир. с, 2H), 2,73 (с, 1H), 2,63 (с, 3H), 1,94 (ушир. с, 2H), 1,84-1,69 (м, 7H), 1,68-1,55 (м, 3H), 1,45 (д, J = 7,3 Гц, 8H)		

Пример 83

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид



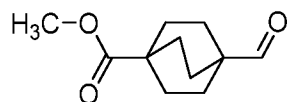
Стадия А. Промежуточное соединение 83А. Получение метил-4-(гидроксиметил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



К перемешанному раствору 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (10 г, 47,1 ммоль) в THF (100 мл) при 0°C медленно добавляли ВН₃·DMS (14,3 мл, 141 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и осторожно гасили добавлением метанола. Реакционную смесь концентрировали, и разбавляли остаток водой (50 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 80 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 20% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке

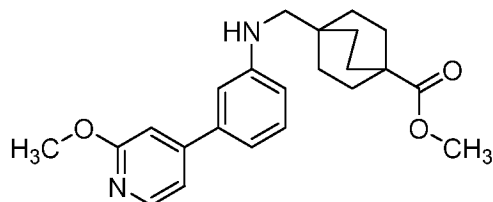
соединения (7 г, 35,3 ммоль, 75% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 4,12 (дд, $J = 28,40$, Гц, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,29 (с, 2H), 1,82-1,77 (м, 6H), 1,47-1,42 (м, 6H).

Стадия В. Промежуточное соединение 83В. Получение метил-4-формилбицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



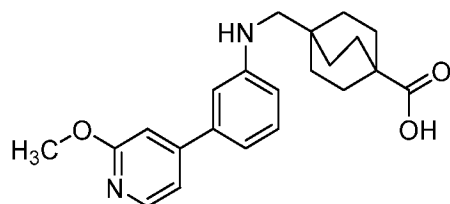
Указанное в заголовке соединение получали в виде смолистой жидкости в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1В, осуществляя замену на промежуточное соединение 83А в соответствующих случаях (900 мг, 4,59 ммоль, 91% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,43 (с, 1H), 3,59 (с, 3H), 1,78-1,57 (м, 12H). MS (ESI) 197 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 83С. Получение метил-4-(((3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 73А и промежуточное соединение 83В в соответствующих случаях (1,4 г, 3,24 ммоль, 71% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,18 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,23-7,10 (м, 2H), 6,97 (д, $J = 1,0$ Гц, 1H), 6,92 (т, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,84 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,69 (дд, $J = 8,0, 1,5$ Гц, 1H), 5,56 (т, $J = 5,8$ Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 2,84 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 1,77-1,65 (м, 6H), 1,53-1,44 (м, 6H). MS (ESI) 381 (M+H).

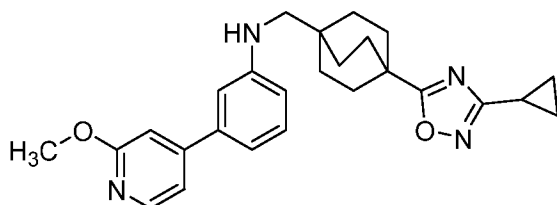
Стадия D. Промежуточное соединение 83D. Получение 4-(((3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты



К перемешанному раствору промежуточного соединения 83С (250 мг, 0,657 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли раствор NaOH (210 мг, 5,26 ммоль) в воде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), подкисляли добавлением 1,5н водн. HCl и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом

натрия, концентрировали и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (230 мг, 0,609 ммоль, 93% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,19 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,21 (дд, $J = 5,5, 1,5$ Гц, 1H), 7,15 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,93 (т, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,84 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,72-6,67 (м, 1H), 5,55 (т, $J = 5,5$ Гц, 1H), 3,89 (с, 3H) 2,83 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 1,72-1,62 (м, 6H), 1,52-1,43 (м, 6H). MS (ESI) 367 (M+H).

Стадия Е. Промежуточное соединение 83Е. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(2-метоксипиридин-4-ил)анилина



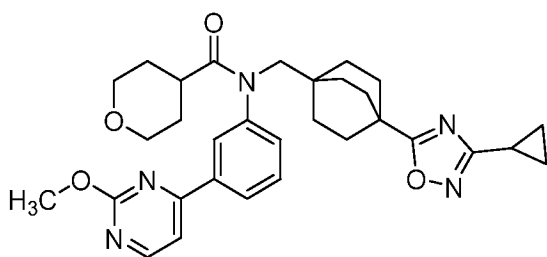
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1А, осуществляя замену на промежуточное соединение 83D и (Z)-N'-гидроксициклопропанкарбоксимидаид в соответствующих случаях (60 мг, 0,139 ммоль, 64% выход). MS (ESI) 431 (M+H).

Стадия F. Пример 83. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамида

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 83Е и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (3,3 мг, 5,96 мкмоль, 9% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,25 (д, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,77 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,58 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J = 4,2$ Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,74 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 3,17 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 2,98 (т, $J = 11,6$ Гц, 2H), 2,08-1,96 (м, 2H), 1,84-1,67 (м, 6H), 1,66-1,53 (м, 2H), 1,52-1,32 (м, 8H), 1,23 (ушир. с, 1H), 1,07-0,94 (м, 2H), 0,87-0,74 (м, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 303. MS (ESI) 543 (M+H).

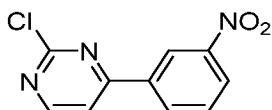
Пример 84

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамида



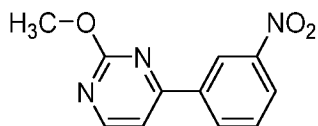
(84)

Стадия А. Промежуточное соединение 84А. Получение 2-хлор-4-(3-нитрофенил)пиримидина



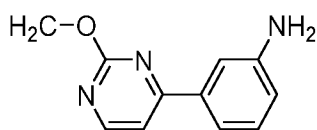
К перемешанному раствору 2,4-дихлорпиримидина (1 г, 6,71 ммоль, коммерчески доступный) в 1,2-диметоксиэтаноле (15 мл) добавляли (3-нитрофенил)бороновую кислоту (1,12 г, 6,71 ммоль) и раствор бикарбоната натрия (1,13 г, 13,43 ммоль) в воде (1,5 мл). Реакционную смесь дегазировали и обратно заполняли аргоном. Добавляли тетраакис(трифенилфосфин)палладий (0) (0,776 г, 0,67 ммоль), и нагревали реакционную смесь при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (2×15 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 40% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 4,43 ммоль, 66% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,94-8,95 (м, 2Н), 8,64 (д, J = 7,60 Гц, 1Н), 8,44-8,47 (м, 1Н), 8,36 (д, J = 5,60 Гц, 1Н), 7,89 (т, J = 8,00 Гц, 1Н). MS (ESI) 236 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 84В. Получение 2-метокси-4-(3-нитрофенил)пиримидина



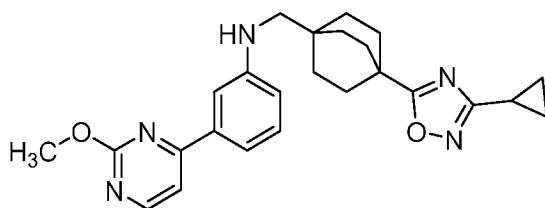
К раствору промежуточного соединения 84А (500 мг, 2,122 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли метоксид натрия в метаноле (1,38 г, 6,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в EtOAc (20 мл), промывали водой (15 мл), соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 30% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 1,23 ммоль, 58% выход) в виде твердого вещества. MS (ESI) 232 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 84С. Получение 3-(2-метоксипиримидин-4-ил)анилина



К перемешанному раствору промежуточного соединения 84В (0,3 г, 1,3 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) и этаноле (2 мл) добавляли цинк (1,27 г, 19,46 ммоль) и водный раствор хлорида аммония (1,0 г, 19,46 ммоль) в воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл), фильтровали через Celite. Фильтрат промывали водой (20 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; А = Hex, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 30% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (230 мг, 1,1 ммоль, 84% выход) в виде твердого вещества. MS (ESI) 202 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 84D. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(2-метоксипиримидин-4-ил)анилина



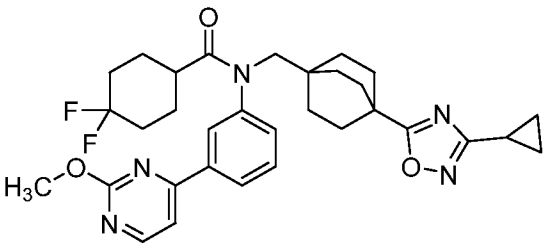
Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 84С и промежуточное соединение 2F в соответствующих случаях (160 мг, 0,352 ммоль, 71% выход). MS (ESI) 432 (M+H).

Стадия Е. Пример 84. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-метоксипиримидин-4-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксиамида

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 84D и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (8 мг, 0,0142 ммоль, 25% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,71 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 7,82 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 7,64 (ушир. с, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,75 (д, J = 9,8 Гц, 2H), 3,66 (ушир. с, 2H), 2,99 (т, J = 11,1

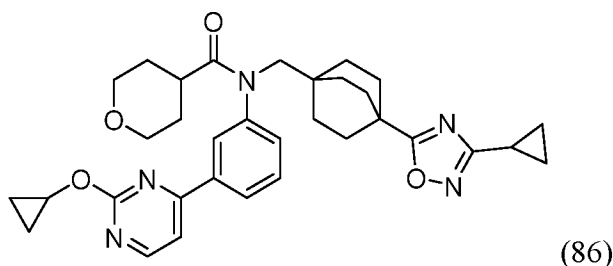
Гц, 2H), 2,08-2,01 (м, 1H), 1,85-1,72 (м, 6H), 1,68-1,54 (м, 2H), 1,49 (ушир. с, 2H), 1,47-1,27 (м, 7H), 1,08-0,92 (м, 2H), 0,87-0,70 (м, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) 1767. MS (ESI) 544 (M+H).

Следующее соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 84D и соответствующую кислоту в соответствующих случаях.

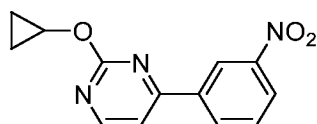
Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (нМ)
85		578	787
85	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,71 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 8,20 (ушир. с, 2H), 7,83 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 7,65 (ушир. с, 2H), 4,08-3,98 (м, 3H), 3,66 (ушир. с, 2H), 2,42 (ушир. с, 1H), 2,10-2,01 (м, 1H), 1,94 (ушир. с, 2H), 1,87 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 1,83-1,72 (м, 7H), 1,72-1,54 (м, 4H), 1,54-1,26 (м, 6H), 1,08-0,95 (м, 2H), 0,88-0,76 (м, 2H).		

Пример 86

N-(3-(2-циклопропоксиимидин-4-ил)фенил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид



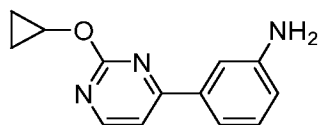
Стадия А. Промежуточное соединение 86А. Получение 2-циклопропокси-4-(3-нитрофенил)пиримидина



К перемешанному раствору гидрида натрия в минеральном масле (138 мг, 3,44 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при 0°С добавляли циклопропанол (100 мг, 1,722 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин, а затем добавляли промежуточное соединение 40А (406 мг, 1,722 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной

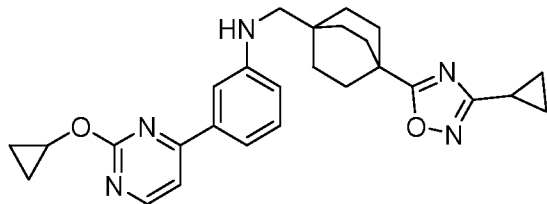
температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением холодной воды (10 мл). Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; A = Hex, B = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% B - 30% B; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях вакуума с получением (0,3 г, 1,108 ммоль, 64% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ESI) 258 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 86B. Получение 3-(2-циклопропоксиимидин-4-ил)анилина



К перемешанному раствору промежуточного соединения 86A (300 мг, 1,166 ммоль) в смеси этанола (2 мл) и тетрагидрофурана (2 мл) при комнатной температуре добавляли цинк (1,2 г, 18 ммоль). К реакционной смеси добавляли раствор хлорида аммония (936 мг, 18 ммоль) в воде (2 мл), и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 12 г силикагеля; A = Hex, B = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% B - 50% B; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях вакуума с получением (200 мг, 0,836 ммоль, 72% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ESI) 228 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 86C. Получение 3-(2-циклопропоксиимидин-4-ил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



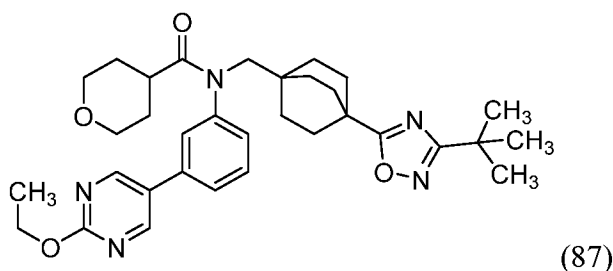
Указанное в заголовке соединение получали в виде бледно-желтого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 86B и промежуточное соединение 2F в соответствующих случаях (130 мг, 0,270 ммоль, 53% выход). MS (ESI) 458 (M+H).

Стадия D. Пример 86. Получение N-(3-(2-циклопропоксиимидазин-4-ил)фенил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамида

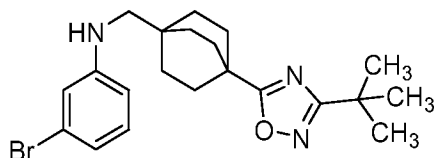
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 86C и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (10,8 мг, 0,018 ммоль, 34% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,72 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 8,20 (с, 2H), 7,86 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,64 (ушир. с, 2H), 4,41 – 4,40 (м, 1H), 3,74 (д, $J = 10,0$ Гц, 2H), 3,66 (ушир. с, 2H), 2,99 (т, $J = 11,7$ Гц, 2H), 2,09-1,98 (м, 1H), 1,88-1,70 (м, 6H), 1,70-1,55 (м, 2H), 1,55-1,32 (м, 8H), 1,07-0,96 (м, 2H), 0,91-0,69 (м, 6H). Один протон маскировался пиком растворителя. FXR EC_{50} (нМ) 2469. MS (ESI) 570 (M+H).

Пример 87

N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-этоксипиридин-5-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид

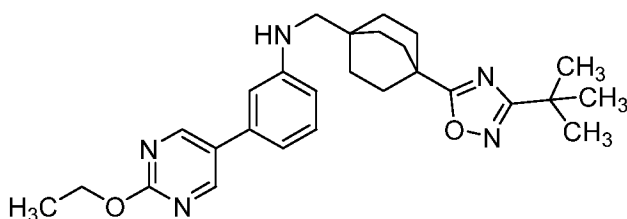


Стадия А. Промежуточное соединение 87А. Получение 3-бром-N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на 3-броманилин и промежуточное соединение 69C в соответствующих случаях (1,1 г, 2,445 ммоль, 64% выход). MS (ESI) 418 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 87В. Получение N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(2-этоксипиридин-5-ил)анилина



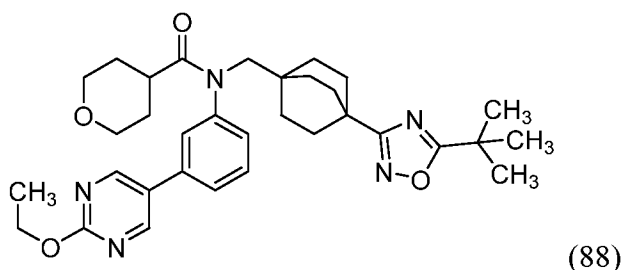
К перемешанному раствору промежуточного соединения 87А (100 мг, 0,239 ммоль) и (2-этоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты (60,2 мг, 0,36 ммоль) в диоксане (3 мл) при комнатной температуре добавляли раствор K_2CO_3 (66 мг, 0,48 ммоль) в воде (0,75 мл). Реакционную массу дегазировали и обратно заполняли аргоном. К реакционной массе добавляли $PdCl_2(dppf)$ (8,74 мг, 0,012 ммоль), и герметизировали флакон. Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (25 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное соединение очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 12 г силикагеля; А = Нех, В = $EtOAc$; 30-мин. градиент; 0% В - 50% В; скорость потока = 30 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 0,144 ммоль, 60% выход) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) 462 (M+H).

Стадия С. Пример 87. Получение N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамида

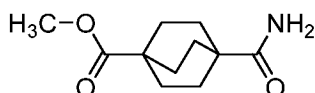
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 87В и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (9,8 мг, 0,017 ммоль, 31% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9,00 (с, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,73 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,57 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 4,42 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 3,75 (д, J = 9,8 Гц, 2H), 3,66 (ушир. с, 2H), 3,01 (т, J = 11,0 Гц, 2H), 1,94-1,71 (м, 6H), 1,69-1,54 (м, 2H), 1,54 -1,31 (м, 11H), 1,31-1,15 (м, 9H). Один протон маскировался пиком растворителя. FXR EC_{50} (нМ) = 274. MS (ESI) 574 (M+H).

Пример 88

N-((4-(5-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид

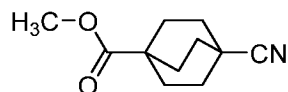


Стадия А. Промежуточное соединение 88А. Получение метил-4-карбамоилбицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



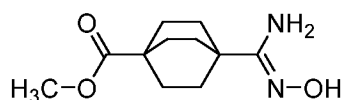
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 99С, осуществляя замену на 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту в соответствующих случаях (9,0 г, 42,6 ммоль, 90% выход). MS (ESI) 212 (M+1).

Стадия В. Промежуточное соединение 88В. Получение метил-4-цианобицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



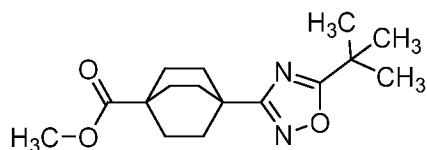
К перемешанному раствору промежуточного соединения 88А (2,5 г, 11,8 ммоль) в пиридине (50 мл) при 0°C по каплям добавляли TFAA (8,3 мл, 58,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали 1,5н водным раствором HCl (2×20 мл), водой (2×20 мл), соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 40 г силикагеля; А = Hex, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 40% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 7,76 ммоль, 66% выход) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 211 (M+18) NH₃ аддукт.

Стадия С. Промежуточное соединение 88С. Получение метил-4-(N'-гидроксикарбаимидайл)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 41А, осуществляя замену на промежуточное соединение 88В в соответствующих случаях (530 мг, 2,342 ммоль, 91% выход). MS (ESI) 227 (M+H).

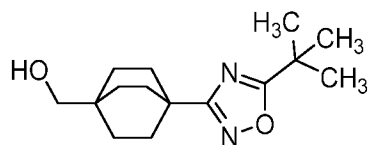
Стадия D. Промежуточное соединение 88D. Получение метил-4-(5-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали в виде смолистой массы в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1А, осуществляя замену

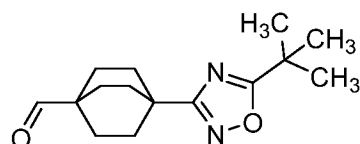
на промежуточное соединение 88С и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (650 мг, 2,22 ммоль, 95% выход). MS (ESI) 293 (M+H).

Стадия Е. Промежуточное соединение 88Е. Получение 4-(5-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



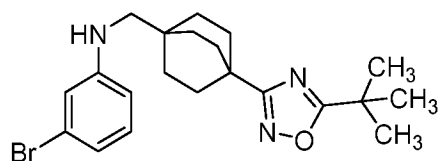
Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1В, осуществляя замену на промежуточное соединение 88D в соответствующих случаях (500 мг, 1,89 ммоль, 89% выход). MS (ESI) 265 (M+H).

Стадия F. Промежуточное соединение 88F. Получение 4-(5-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



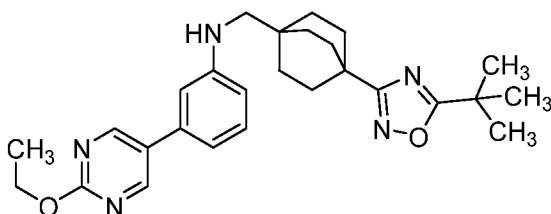
Указанное в заголовке соединение получали в виде бледно-желтого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1С, осуществляя замену на промежуточное соединение 88Е в соответствующих случаях (390 мг, 1,487 ммоль, 82% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,45 (с, 1H), 1,88-1,84 (м, 6H), 1,70-1,66 (м, 6H), 1,35 (с, 9H).

Стадия G. Промежуточное соединение 88G. Получение 3-бром-N-((4-(5-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на 3-броманилин и промежуточное соединение 88F в соответствующих случаях (650 мг, 1,55 ммоль, 84% выход). MS (ESI) 418 (M+H).

Стадия H. Промежуточное соединение 88H. Получение N-((4-(5-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(2-этоксипиримидин-5-ил)анилина



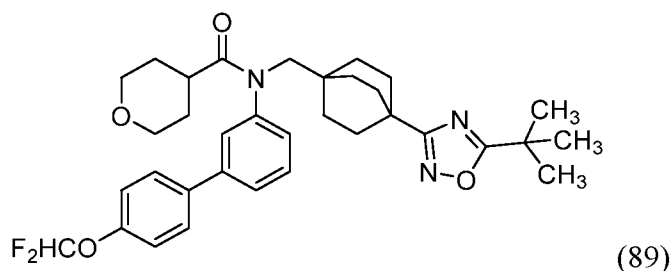
Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 87В, осуществляя замену на промежуточное соединение 88G и (2-этоксипиримидин-5-ил)бороновую кислоту в соответствующих случаях (110 мг, 0,236 ммоль, 66% выход). MS (ESI) 462 (M+H).

Стадия I. Пример 88. Получение N-((4-(5-(*tert*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамида

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 88Н и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (4,5 мг, 7,51 мкмоль, 17% выход). ¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,00 (с, 2Н), 7,85 (с, 1Н), 7,73 (д, J = 7,3 Гц, 1Н), 7,56 (т, J = 7,6 Гц, 1Н), 7,46 (д, J = 7,3 Гц, 1Н), 4,42 (кв, J = 7,0 Гц, 2Н), 3,75 (д, J = 10,3 Гц, 2Н), 3,65 (ушир. с, 2Н), 3,01 (т, J = 11,5 Гц, 3Н), 1,80-1,68 (м, 6Н), 1,66-1,55 (м, 2Н), 1,48 (д, J = 13,0 Гц, 2Н), 1,45-1,25 (м, 18Н). 1 протон маскировался пиком растворителя. FXR EC₅₀ (нМ) = 227. MS (ESI) 574 (M+H).

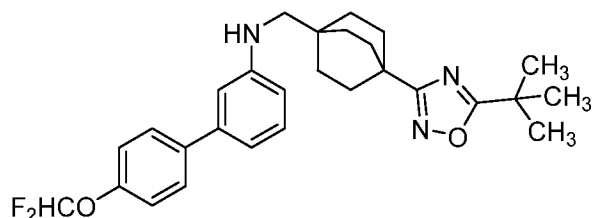
Пример 89

N-((4-(5-(*tert*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид



(89)

Стадия А. Промежуточное соединение 89А. Получение N-((4-(5-(*tert*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-амина



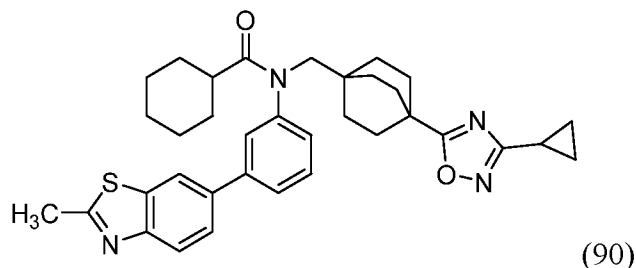
Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 87В, осуществляя замену на промежуточное соединение 88G и (4-(дифторметокси)фенил)бороновую кислоту в соответствующих случаях (130 мг, 0,267 ммоль, 74% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,66-7,60 (м, 2H), 7,28-7,20 (м, 3H), 7,16-7,07 (м, 1H), 6,87-6,83 (м, 1H), 6,74 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,63 (дд, J = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 5,53 (т, J = 6,3 Гц, 1H), 2,88 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 1,89-1,80 (м, 6H), 1,63-1,54 (м, 6H), 1,36 (с, 9H). MS (ESI) 482 (M+H).

Стадия В. Пример 89. Получение N-((4-(5-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамида

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 89А и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (7,3 мг, 0,012 ммоль, 29% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,80 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,66 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,59-7,46 (м, 1H), 7,42 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,36-7,20 (м, 3H), 3,75 (д, J = 9,5 Гц, 2H), 3,65 (ушир. с, 2H), 3,00 (т, J = 11,7 Гц, 2H), 2,60-2,53 (м, 1H), 1,84-1,68 (м, 6H), 1,68-1,56 (м, 2H), 1,53-1,37 (м, 8H), 1,33 (с, 9H). FXR EC₅₀ (нМ) = 96. MS (ESI) 594 (M+H).

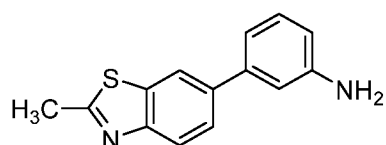
Пример 90

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)циклогексанкарбоксамида



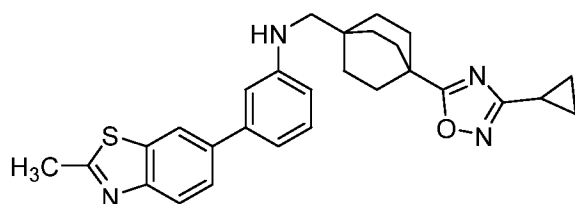
(90)

Стадия А. Промежуточное соединение 90А. Получение 3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)анилина



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 87В, осуществляя замену на 6-бром-2-метилбензо[d]тиазол и (3-аминофенил)бороновую кислоту в соответствующих случаях (60 мг, 0,250 ммоль, 57% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,21 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,68-7,63 (м, 1H), 7,15-7,09 (м, 1H), 6,90 (т, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,87-6,83 (м, 1H), 6,59 (ддд, $J = 8,0, 2,0, 1,0$ Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 2,82 (с, 3H). MS (ESI) 241 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 90В. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)анилина

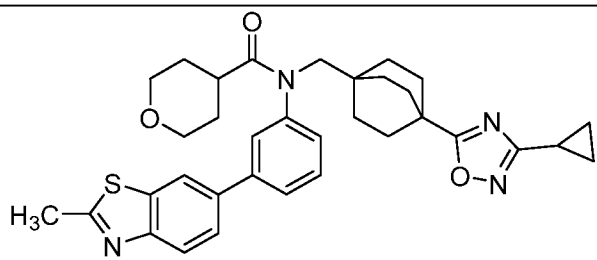


Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 90А и промежуточное соединение 2F в соответствующих случаях (90 мг, 0,182 ммоль, 87% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,25 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,69 (дд, $J = 8,5, 2,0$ Гц, 1H), 7,15 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,84 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,65 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 5,57 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 2,90 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,11-2,03 (м, 1H), 1,91-1,83 (м, 6H), 1,64-1,56 (м, 6H), 1,07-1,00 (м, 2H), 0,88-0,83 (м, 2H). MS (ESI) 471 (M+H).

Стадия С. Пример 90. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид

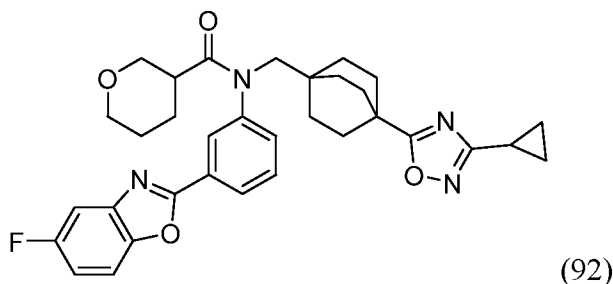
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 1, осуществляя замену на промежуточное соединение 90В и циклогексанкарбонилхлорид в соответствующих случаях (2,3 мг, 3,96 мкмоль, 9% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,45 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,84 (дд, $J = 8,4, 1,8$ Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,74 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,56 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 3,63 (ушир. с, 2H), 2,84 (с, 3H), 2,29 (ушир. с, 1H), 2,10-1,98 (м, 1H), 1,84-1,70 (м, 6H), 1,63 (т, $J = 15,2$ Гц, 4H), 1,54-1,28 (м, 8H), 1,24 (с, 1H), 1,10 (д, $J = 13,7$ Гц, 1H), 1,04-0,96 (м, 2H), 0,95-0,75 (м, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) 36. MS (ESI) 581 (M+H).

Следующее соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 90В и соответствующую кислоту.

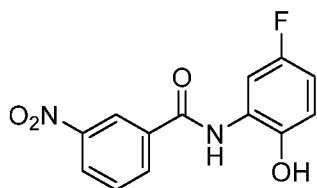
Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (нМ)
91		583	97
91	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,46 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,89-7,78 (м, 2H), 7,75 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,56 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 3,76 (д, J = 9,3 Гц, 2H), 3,62 (с, 1H), 3,08-2,94 (м, 2H), 2,84 (с, 3H), 2,58 (ушир. с, 2H), 2,07-1,99 (м, 1H), 1,84-1,71 (м, 6H), 1,69-1,56 (м, 2H), 1,51 (ушир. с, 2H), 1,44 (д, J = 7,3 Гц, 6H), 1,07-0,98 (м, 2H), 0,87-0,78 (м, 2H).		

Пример 92

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбоксамид (рацемат)



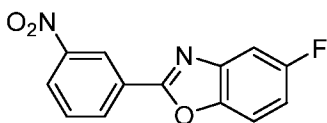
Стадия А. Промежуточное соединение 92А. Получение N-(5-фтор-2-гидроксифенил)-3-нитробензамида



К перемешанному раствору 3-нитробензоилхлорида (2 г, 10,78 ммоль, коммерчески доступный) в THF (40 мл) при комнатной температуре добавляли TEA (4,51 мл, 32,3 ммоль), а затем 2-амино-4-фторфенол (1,37 г, 10,78 ммоль, коммерчески доступный). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали 10% водн. раствором бикарбоната натрия (2×25 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в условиях вакуума с получением

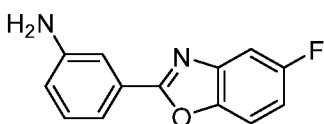
указанного в заголовке соединения (1,7 г, 5,48 ммоль, 51% выход) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) 277 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 92В. Получение 5-фтор-2-(3-нитрофенил)бензо[d]оксазола



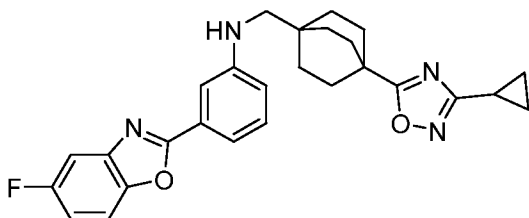
К перемешанному раствору промежуточного соединения 92А (1,6 г, 5,79 ммоль) в ксилоле (35 мл) добавляли моногидрат *para*-толуолсульфоновой кислоты (0,220 г, 1,158 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником с конденсатором Дина-Старка в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 40 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 40% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (1,25 г, 4,70 ммоль, 81% выход) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) 259 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 92С. Получение 3-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)анилина



К перемешанному раствору промежуточного соединения 92В (1,2 г, 4,65 ммоль) в этаноле (30 мл) и тетрагидрофуране (30 мл) добавляли цинк (4,56 г, 69,7 ммоль), а затем раствор хлорида аммония (3,73 г, 69,7 ммоль) в воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли DCM (50 мл) и фильтровали через Celite. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 50% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (0,5 г, 2,059 ммоль, 44% выход) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) 229 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 92D. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)анилина



Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 92C и промежуточное соединение 2F в соответствующих случаях (180 мг, 0,377 ммоль, 77% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,82 (дд, $J = 9,0, 4,5$ Гц, 1H), 7,68 (дд, $J = 9,0, 2,5$ Гц, 1H), 7,46-7,43 (м, 1H), 7,35-7,25 (м, 3H), 6,90 (дд, $J = 8,0, 1,0$ Гц, 1H), 5,94 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 2,91 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,12-2,03 (м, 1H), 1,93-1,84 (м, 6H), 1,65-1,55 (м, 6H), 1,08-1,00 (м, 2H), 0,89-0,84 (м, 2H).

Стадия Е. Пример 92. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбоксамида (рацемат)

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 92D и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (10,5 мг, 0,018 ммоль, 28% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,18 (ушир. с, 2H), 7,88 (дд, $J = 8,8, 4,4$ Гц, 1H), 7,83-7,66 (м, 3H), 7,34 (тд, $J = 9,4, 2,6$ Гц, 1H), 3,80-3,67 (м, 4H), 3,31-3,17 (м, 2H), 2,10-1,99 (м, 1H), 1,85-1,71 (м, 6H), 1,71-1,54 (м, 2H), 1,51-1,32 (м, 7H), 1,29-1,11 (м, 1H), 1,08-0,95 (м, 2H), 0,88-0,74 (м, 2H). 1 протон маскировался пиком растворителя. FXR EC_{50} (нМ) = 589. MS (ESI) 571 (M+H).

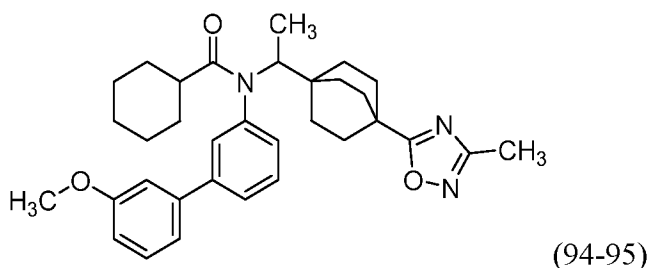
Следующее соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 92D и соответствующую кислоту в соответствующих случаях.

Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC_{50} (нМ)
93		605	799

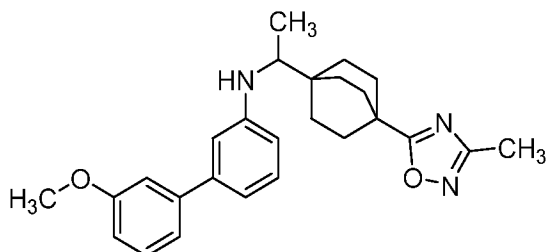
Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (нМ)
93	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,26-8,10 (м, 2H), 7,88 (дд, J = 8,9, 4,3 Гц, 1H), 7,83-7,63 (м, 3H), 7,34 (тд, J = 9,4, 2,6 Гц, 1H), 3,67 (ушир. с, 2H), 2,44 (ушир. с, 1H), 2,11-2,01 (м, 1H), 1,96 (ушир. с, 2H), 1,83-1,72 (м, 6H), 1,72-1,57 (м, 5H), 1,52 (д, J = 13,9 Гц, 1H), 1,47-1,32(м, 6H), 1,08-0,96 (м, 2H), 0,91-0,70 (м, 2H)		

Примеры 94 и 95

N-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(1-(4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этил)циклогексанкарбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 94А. Получение 3'-метокси-N-(1-(4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этил)-[1,1'-бифенил]-3-амин



К перемешанному раствору промежуточного соединения 72В (0,25 г, 1,067 ммоль) в метаноле (3 мл) при комнатной температуре добавляли промежуточное соединение 70В (0,213 г, 1,067 ммоль), и перемешивали в течение 1 ч. К этой реакционной массе при комнатной температуре добавляли триэтилсилан (0,341 мл, 2,134 ммоль), а затем хлорид индия (III) (0,024 г, 0,107 ммоль), и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток разбавляли EtOAc, промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное соединение очищали методом препаративной HPLC, и концентрировали содержащие соединение фракции в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (0,15 г, 0,359 ммоль, 34% выход) в виде бледно-желтого масла. MS (ESI) 418 (M+H).

Стадия В. Пример 94 & 95. Получение N-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(1-(4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этил)циклогексанкарбоксамид

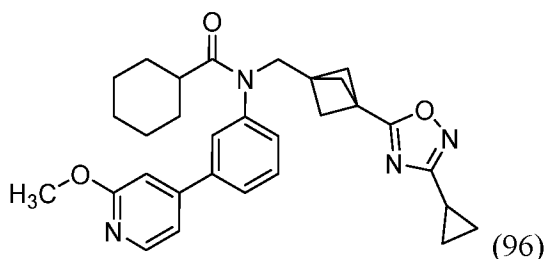
К раствору промежуточного соединения 94А (10 мг, 0,024 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляли DMAP (2,93 мг, 0,024 ммоль), и охлаждали реакционную массу до 0°C. К реакционной массе при 0°C добавляли циклогексанкарбонилхлорид (17,56 мг, 0,120 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и нагревали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом, промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом препаративной SFC в следующих условиях: колонка: Lux Cellulose-4 (250 × 4,6) 5,0 мкм; изократический режим, соразтворитель: 0,2% NH₄OH в MeOH + ACN (1:1); процентное содержание соразтворителя: 30%, температура колонки: 30°C; обратное давление: 100 бар; общая скорость потока: 3 г/мин.

Пример 94: энантиомер 1 (3 мг, 5,46 мкмоль, 23% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 400 МГц, DMSO-d₆: δ 7,71-7,72 (м, 1H), 7,50-7,55 (м, 2H), 7,38-7,43 (м, 1H), 7,15-7,25 (м, 3H), 6,96-6,99 (м, 1H), 4,84 (ушир. с, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,83-1,86 (м, 7H), 1,46-1,57 (м, 12H), 1,34-1,38 (м, 2H), 1,02-1,07 (м, 3H), 0,83-0,85 (м, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) 3935. MS (ESI) 528 (M+H).

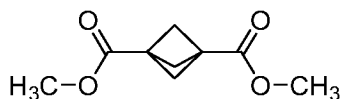
Пример 95: энантиомер 2 (3 мг, 5,46 мкмоль, 23% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 400 МГц, DMSO-d₆: δ 7,71-7,72 (м, 1H), 7,50-7,55 (м, 2H), 7,38-7,43 (м, 1H), 7,15-7,25 (м, 3H), 6,96-6,99 (м, 1H), 4,84 (ушир. с, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,83-1,86 (м, 7H), 1,46-1,57 (м, 12H), 1,34-1,38 (м, 2H), 1,02-1,07 (м, 3H), 0,83-0,85 (м, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) (6666). MS (ESI) 528 (M+H).

Пример 96

N-((3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид

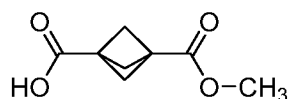


Стадия А. Промежуточное соединение 96А. Получение диметил-бицикло[1.1.1]пентан-1,3-дикарбоксилата



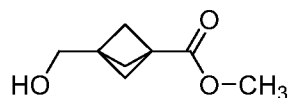
К перемешанному раствору бицикло[1.1.1]пентан-1,3-дикарбоновой кислоты (1,5 г, 9,61 ммоль, коммерчески доступная) в DMF (30 мл) добавляли K_2CO_3 (3,98 г, 28,8 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли MeI (2,403 мл, 38,4 ммоль), и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 5,97 ммоль, 62% выход) в виде коричневого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 3,31 (с, 6H), 2,25 (с, 6H). MS (ESI) 185 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 96В. Получение 3-(метоксикарбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты



К перемешанному раствору промежуточного соединения 96А (1,1 г, 5,97 ммоль) в MeOH (10 мл) при комнатной температуре добавляли раствор NaOH (0,24 г, 5,97 ммоль) в MeOH (2,5 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток разбавляли водой (20 мл), подкисляли добавлением 1,5N водного раствора HCl и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (750 мг, 4,36 ммоль, 73% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 3,62 (с, 3H), 2,20 (с, 6H). MS (ESI) 169 (M-H).

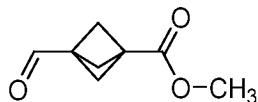
Стадия С. Промежуточное соединение 96С. Получение метил-3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата



К перемешанному раствору промежуточного соединения 96В (350 мг, 2,057 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C добавляли $BH_3 \cdot DMS$ (0,586 мл, 6,17 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH, и концентрировали реакционную смесь в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; А = Hex, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 50% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях

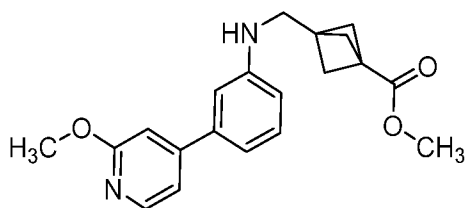
пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 1,601 ммоль, 78% выход) в виде бесцветного смолистого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 4,55 (т, $J = 5,5$ Гц, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,38 (д, $J = 5,5$ Гц, 2H), 1,85 (с, 6H).

Стадия D. Промежуточное соединение 96D. Получение метил-3-формилбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата



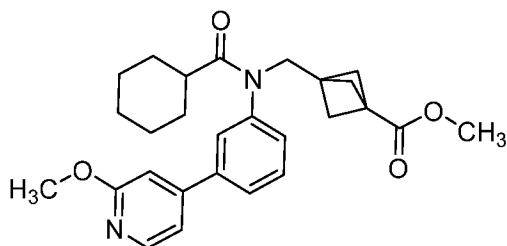
Указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного смолистого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1C, осуществляя замену на промежуточное соединение 96C в соответствующих случаях (100 мг, 0,649 ммоль, 40% выход). ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,54 (с, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,00-1,88 (м, 6H).

Стадия E. Промежуточное соединение 96E. Получение метил-3-(((3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)амино)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата



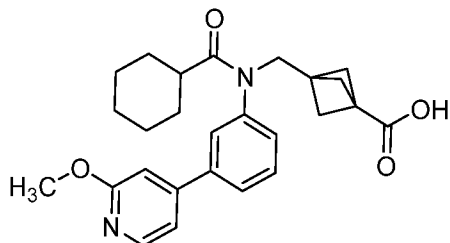
Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого смолистого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 73A и промежуточное соединение 96D в соответствующих случаях (110 мг, 0,322 ммоль, 49% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,19 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,23-7,15 (м, 2H), 6,98 (д, $J = 1,0$ Гц, 1H), 6,93-6,87 (м, 2H), 6,68 (дд, $J = 8,0, 1,5$ Гц, 1H), 5,71 (т, $J = 5,8$ Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,59 (с, 3H), 3,20 (д, $J = 5,5$ Гц, 2H), 1,96 (с, 6H). MS (ESI) 339 (M+H).

Стадия F. Промежуточное соединение 96F. Получение метил-3-((N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)циклогексанкарбоксамидо)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого смолистого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 1, осуществляя замену на промежуточное соединение 96Е и циклогексанкарбонилхлорид в соответствующих случаях (75 мг, 0,167 ммоль, 94% выход). MS (ESI) 449 (M+H).

Стадия G. Промежуточное соединение 96G. Получение 3-((N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)циклогексанкарбоксамидо)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты



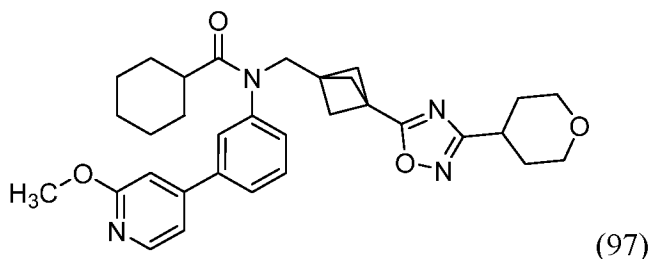
К перемешанному раствору промежуточного соединения 96F (70 мг, 0,156 ммоль) в метаноле (1 мл) и THF (1 мл) при комнатной температуре добавляли раствор NaOH (31 мг, 0,780 ммоль) в воде (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и разбавляли остаток with (10 мл). Водный слой подкисляли добавлением 1,5н водн. раствора HCl и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (65 мг, 0,150 ммоль, 96% выход) в виде коричневого смолистого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,1 (ушир. с, 1H), 8,25 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,81-7,69 (м, 2H), 7,57 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,79 (с, 2H), 2,20-2,19 (м, 1H), 1,79 (с, 6H), 1,72-1,55 (м, 4H), 1,43-1,30 (м, 4H), 0,9-0,87 (м, 2H). MS (ESI) 435 (M+H).

Стадия H. Пример 96. Получение N-((3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1A, осуществляя замену на промежуточное соединение 96G и соответствующий амидоксим в соответствующих случаях (13,2 мг, 0,026 ммоль, 57% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,26 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 7,85-7,73 (м, 2H), 7,59 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,41-7,34 (м, 1H), 7,19 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,86 (с, 2H), 2,21 (ушир. с, 1H), 2,12-2,04 (м, 7H), 1,74-1,57 (м, 4H), 1,50 (ушир. с, 1H), 1,44-1,31 (м, 2H), 1,11 (д, J = 13,4 Гц, 1H), 1,05-0,97 (м, 2H), 0,97-0,80 (м, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) = 3428. MS (ESI) 499 (M+H).

Пример 97

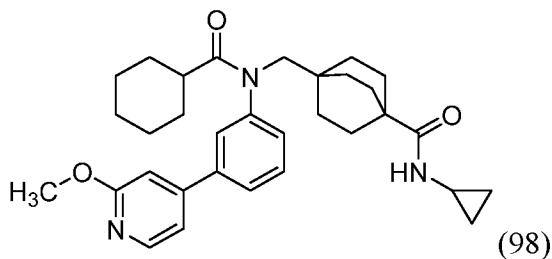
N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)-N-((3-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1A, осуществляя замену на промежуточное соединение 96G и соответствующий амидоксим в соответствующих случаях (11,3 мг, 0,021 ммоль, 45% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,27 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,80 (с, 2H), 7,60 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J = 4,2$ Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,89-3,79 (м, 2H), 3,43 (тд, $J = 11,6, 2,3$ Гц, 2H), 3,08-2,96 (м, 1H), 2,23 (д, $J = 12,0$ Гц, 1H), 2,15-2,04 (м, 6H), 1,88-1,78 (м, 2H), 1,73-1,55 (м, 6H), 1,51 (д, $J = 10,0$ Гц, 1H), 1,45-1,29 (м, 2H), 1,10 (ушир. с, 1H), 0,98-0,79 (м, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 1712. MS (ESI) 543 (M+H).

Пример 98

N-циклопропил-4-((N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)циклогексанкарбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид

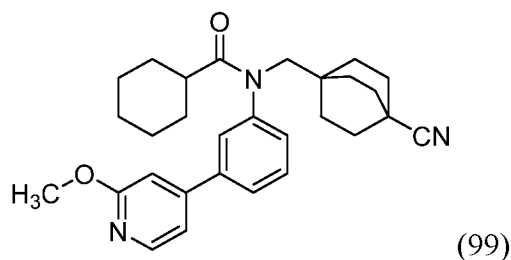


К перемешанному раствору промежуточного соединения 34B (20 мг, 0,042 ммоль) в DMF (1 мл) при комнатной температуре добавляли циклопропиламин (3 мг, 0,042 ммоль), триэтиламин (5 мг, 0,042 ммоль), а затем ((1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)окси)трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (V) (18 мг, 0,042 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную массу очищали методом препаративной HPLC в следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза B: ацетонитрил; градиент: 10-45% B в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость потока: 15 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением указанного в заголовке соединения (18 мг, 0,034 ммоль, 85% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,26 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,83-7,68 (м, 2H), 7,56 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J = 7,1$

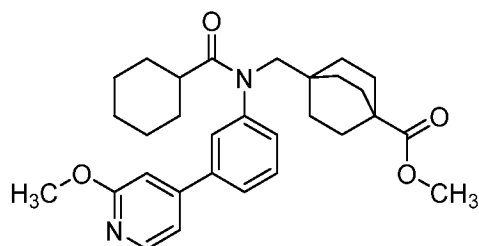
Гц, 1H), 7,38-7,32 (м, 1H), 7,24-7,11 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,59 (ушир. с, 2H), 3,18 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 2,60-2,55 (м, 1H), 1,61(ушир. с, 4H), 1,55-1,42 (м, 6H), 1,40-1,20 (м, 8H), 1,09 (д, J = 12,5 Гц, 1H), 0,88 (д, J = 9,8 Гц, 2H), 0,59-0,48 (м, 2H), 0,41-0,26 (м, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 399. MS (ESI) 516 (M+H).

Пример 99

N-((4-цианобицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид

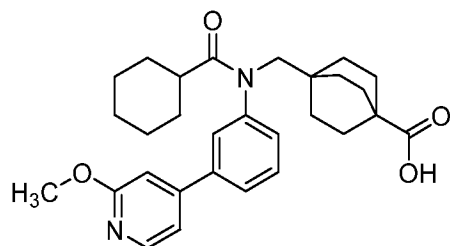


Стадия А. Промежуточное соединение 99А. Получение метил-4-((N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)циклогексанкарбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



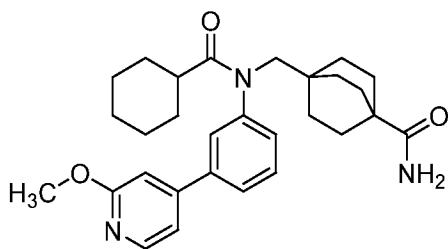
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 1, осуществляя замену на промежуточное соединение 83С и циклогексанкарбонилхлорид в соответствующих случаях (6,7 мг, 0,014 ммоль, 17% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,26 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,76 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,56 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 5,5, 1,6 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,60 (ушир. с, 2H), 3,53 (с, 3H), 2,23 (ушир. с, 1H), 1,67-1,55 (м, 9H), 1,48 (ушир. с, 1H), 1,40-1,27 (м, 8H), 1,25 (с, 1H), 1,09 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 0,87 (д, J = 6,4 Гц, 2H). MS (ESI) 491 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 99В. Получение 4-((N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)циклогексанкарбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 83D, осуществляя замену на промежуточное соединение 99A в соответствующих случаях (10,8 мг, 0,023 ммоль, 37% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,26 (д, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,76 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,56 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,40-7,33 (м, 1H), 7,18 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,60 (ушир. с, 2H), 2,24 (д, $J = 9,5$ Гц, 1H), 1,67-1,45 (м, 10H), 1,40-1,26 (м, 8H), 1,25 (с, 1H), 1,09 (д, $J = 12,0$ Гц, 1H), 0,87 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H). MS (ESI) 477 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 99С. Получение 4-((N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)циклогексанкарбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид



К перемешанному раствору промежуточного соединения 99В (20 мг, 0,042 ммоль) в DMF (1 мл) при комнатной температуре добавляли хлорид аммония (3 мг, 0,050 ммоль), ТЕА (0,018 мл, 0,126 ммоль), а затем ВОР (20 мг, 0,046 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления и остаток очищали методом препаративной HPLC в следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 10-45% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением указанного в заголовке соединения (12,4 мг, 62% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,26 (д, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7,84-7,72 (м, 2H), 7,57 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,36 (дд, $J = 5,4, 1,5$ Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,81 (ушир. с, 1H), 6,60 (ушир. с, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,60 (ушир. с, 2H), 2,24 (ушир. с, 1H), 1,61 (ушир. с, 4H), 1,59-1,46 (м, 8H), 1,40-1,23 (м, 10H). MS (ESI) 476 (M+H).

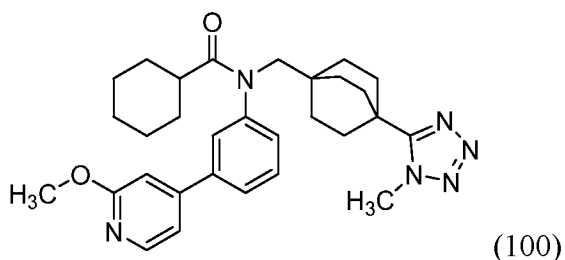
Стадия D. Пример 99. Получение N-((4-цианобицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид

К перемешанному раствору промежуточного соединения 99С (20 мг, 0,042 ммоль) в пиридине (1 мл) при 0°C добавляли трифторуксусный ангидрид (0,03 мл, 0,210 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали в

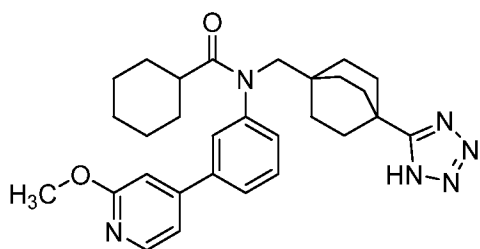
условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом препаративного LC/MS в следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 25-67% В в течение 25 минут, затем удерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением указанного в заголовке соединения (8,3 мг, 0,018 ммоль, 42% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,26 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,76 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,56 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 5,5, 1,6 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,58 (ушир. с, 2H), 1,83-1,71 (м, 6H), 1,61 (ушир. с, 4H), 1,50 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 1,42-1,21 (м, 10H), 0,86 (д, J = 12,7 Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 1531, MS (ESI) 458 (M+H).

Пример 100

N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)-N-((4-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 100А. Получение N-((4-(1H-тетразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид



К перемешанному раствору примера 99 (100 мг, 0,219 ммоль) в DME (2 мл) при комнатной температуре добавляли TMS-N₃ (0,12 мл, 0,874 ммоль) и оксид дибутилолова (13 мг, 0,055 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом препаративной HPLC в следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 10-45% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость потока: 15

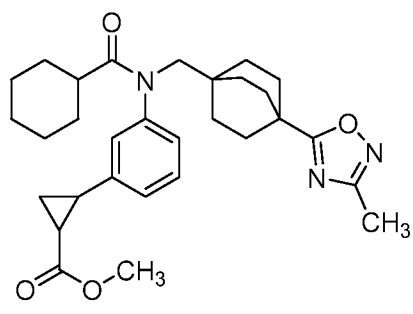
мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 0,100 ммоль, 46% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,26 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,78 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,58 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,66 (ушир. с, 2H), 2,30-2,20 (м, 1H), 1,83-1,73 (м, 6H), 1,62 (т, $J = 15,4$ Гц, 4H), 1,54-1,39 (м, 7H), 1,35 (д, $J = 13,0$ Гц, 2H), 1,10 (д, $J = 11,2$ Гц, 2H), 0,88 (д, $J = 11,2$ Гц, 2H). MS (ESI) 501 (M+H).

Стадия В. Пример 100. Получение N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)-N-((4-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид

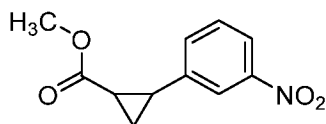
К перемешанному раствору промежуточного соединения 100А (25 мг, 0,050 ммоль) в DMF (1 мл) при 0°C добавляли NaH (1,798 мг, 0,075 ммоль), и перемешивали в течение 5 мин. К реакционной смеси добавляли MeI (6,24 мкл, 0,100 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом препаративной HPLC в следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 10-45% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного упаривания с получением указанного в заголовке соединения (2,2 мг, 4,22 мкмоль, 8% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,25 (д, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,76 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,58 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,37 (дд, $J = 5,4, 1,5$ Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 3,64 (ушир. с, 2H), 2,73 (д, $J = 0,5$ Гц, 1H), 1,92-1,79 (м, 6H), 1,61 (т, $J = 12,3$ Гц, 4H), 1,54-1,25 (м, 10H), 1,09 (д, $J = 13,2$ Гц, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 506. MS (ESI) 515 (M+H).

Примеры 101 и 102

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

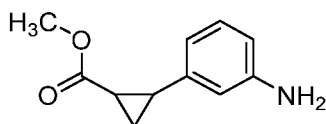


Стадия А. Промежуточное соединение 101А. Получение метил-2-(3-нитрофенил)циклопропан-1-карбоксилата



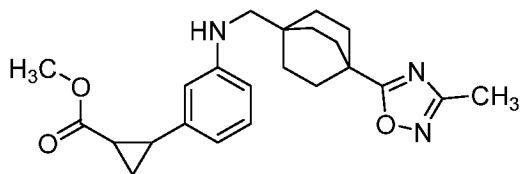
Раствор KOH (0,070 г, 0,627 ммоль) в воде (2 мл) и диэтиловом эфире (10 мл) охлаждали до -10°C . К реакционной смеси при медленном перемешивании (стеклянной палочкой) порциями добавляли *N*-нитрозо-*N*-метилмочевину (1,29 г, 12,55 ммоль). Органический слой декантировали в коническую колбу, содержащую безводный сульфат натрия при -10°C (раствор диазометана). К перемешанному раствору метил-(*E*)-3-(3-нитрофенил)акрилата (0,13 г, 0,627 ммоль) в диэтиловом эфире (5 мл) и безводном DCM (2 мл) добавляли PdOAc₂ (0,014 г, 0,063 ммоль), и охлаждали смесь до -78°C . К этой реакционной смеси добавляли раствор диазометана (полученный выше), и перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь фильтровали через Celite. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (0,12 г, 0,488 ммоль, 78% выход) в виде бледно-желтого масла (рацемическая смесь). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,08-8,03 (м, 2H), 7,65 (дт, *J* = 7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,60-7,54 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,70-2,63 (м, 1H), 2,13-2,07 (м, 1H), 1,56-1,51 (м, 2H).

Стадия В. Промежуточное соединение 101В. Получение метил-2-(3-нитрофенил)циклопропан-1-карбоксилата



К перемешанному раствору промежуточного соединения 101А (0,12 г, 0,542 ммоль) в этаноле (10 мл) при комнатной температуре добавляли хлорид олова (II) (0,514 г, 2,71 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток разбавляли EtOAc (10 мл), промывали 10% водн. раствором NaHCO₃ (10 мл), соевым раствором (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 12 г силикагеля; А = Hex, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 30% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (0,08 г, 0,397 ммоль, 73% выход) в виде бледно-желтого масла (смесь изомеров). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 6,90 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 6,41-6,37 (м, 1H), 6,33 (т, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,29 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 4,97 (с, 2H), 3,63 (с, 3H), 2,25 (ддд, *J* = 9,5, 6,5, 4,0 Гц, 1H), 1,84-1,75 (м, 1H), 1,45-1,35 (м, 1H), 1,28 (ддд, *J* = 8,4, 6,7, 4,5 Гц, 1H). MS (ESI) 192 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 101С. Получение метил-2-(3-(((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)фенил)циклопропан-1-карбоксилата



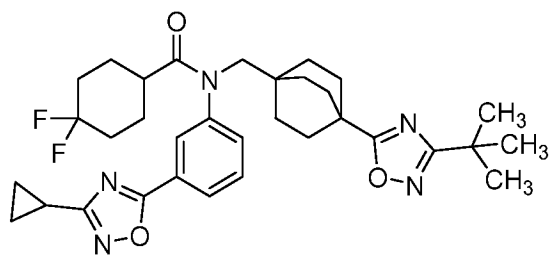
Указанное в заголовке соединение (смесь изомеров) получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 101В и промежуточное соединение 1С. (50 мг, 0,088 ммоль, 39% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ESI) 396 (M+H).

Стадия В. Примеры 101 и 102. Получение метил-2-(3-(N-(((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)-циклопропан-1-карбоксилата

Указанное в заголовке соединение (смесь изомеров) получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 1, осуществляя замену на промежуточное соединение 101С и циклогексанкарбонилхлорид. Изомеры разделяли методом хиральной HPLC (колонка: LUX-Cellulose C2 (250 мм × 21,2 мм внутр. диам., 5 мкм), подвижная фаза А = 0,1% DEA в MeOH, скорость потока 20 мл/мин) с получением примера 101, изомер 1 (RT = 8,5 мин); (4 мг, 7,91 мкмоль, 9% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,41-7,29 (м, 1H), 7,26-7,05 (м, 3H), 3,65 (с, 3H), 3,55 (ушир. с, 2H), 2,72 (кв, J = 6,8 Гц, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,14 (ушир. с, 1H), 1,99 (ушир. с, 1H), 1,76 (д, J = 7,8 Гц, 6H), 1,58 – 1,56 (м, 3H), 1,53-1,47 (м, 2H), 1,45-1,18 (м, 8H), 1,07 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 0,86 (д, J = 13,4 Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) 245. MS (ESI) 506 (M+H); и примера 102, изомер 2 (RT = 9,5 мин); (4 мг, 7,75 мкмоль, 8% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,41-7,29 (м, 1H), 7,26-7,05 (м, 3H), 3,65 (с, 3H), 3,55 (ушир. с, 2H), 2,72 (кв, J = 6,8 Гц, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,14 (ушир. с, 1H), 1,99 (ушир. с, 1H), 1,76 (д, J = 7,8 Гц, 6H), 1,58 – 1,56 (м, 3H), 1,53-1,47 (м, 2H), 1,45-1,18 (м, 8H), 1,07 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 0,86 (д, J = 13,4 Гц, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) 518. MS (ESI) 506 (M+H).

Пример 103

N-(((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид

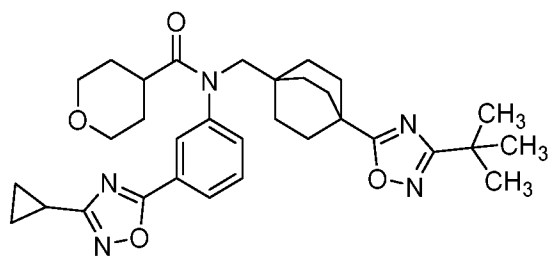


(103)

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 69D и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (11,9 мг, 0,020 ммоль, 30% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,12-7,94 (м, 2H), 7,79 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,69 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 3,64 (ушир. с, 2H), 2,38 (ушир. с, 1H), 2,25-2,18 (м, 1H), 2,02-1,95 (м, 2H), 1,85-1,74 (м, 1H), 1,74-1,57 (м, 5H), 1,52 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 1,46-1,32 (м, 6H), 1,29 -1,17 (м, 9H), 1,17-1,09 (м, 2H), 1,05-0,93 (м, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 250. MS (ESI) 594 (M+H).

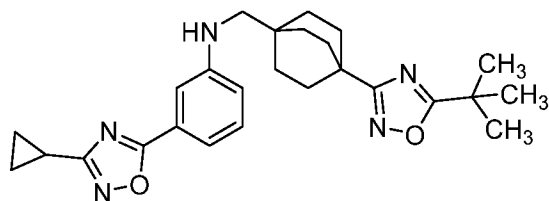
Пример 104

N-((4-(3-(*tert*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид



(104)

Стадия А. Промежуточное соединение 104А. Получение N-((4-(5-(*tert*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)анилина



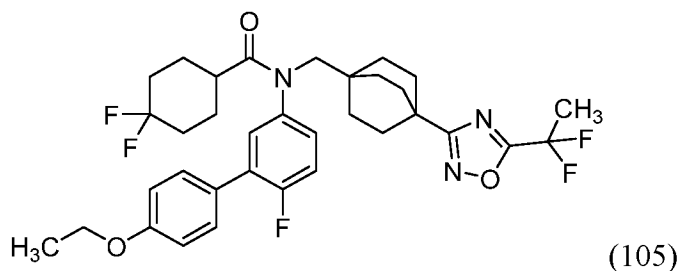
Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 13А и промежуточное соединение 88F в соответствующих случаях (1,3 г, 2,90 ммоль, 69% выход). MS (ESI) 448 (M+H).

Стадия В. Пример 104. Получение N-((4-(3-(*tert*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид

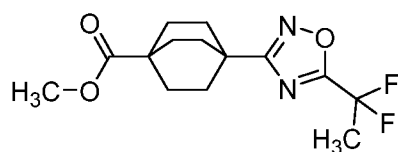
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 104А и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (11 мг, 0,019 ммоль, 27% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,09-7,90 (м, 2H), 7,79 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,73-7,63 (м, 1H), 3,63 (ушир. с, 2H), 2,38 (ушир. с, 1H), 2,25-2,17 (м, 1H), 1,95 (ушир. с, 2H), 1,83-1,57 (м, 10H), 1,51 (д, $J=19,1$ Гц, 2H), 1,44-1,35 (м, 6H), 1,33 (с, 9H), 1,19-1,07 (м, 2H), 1,04-0,97 (м, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 119. MS (ESI) 594 (M+H).

Пример 105

N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-этоксифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид

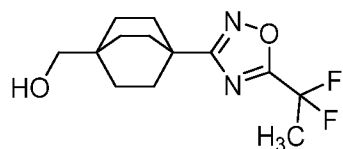


Стадия А. Промежуточное соединение 105А. Получение метил-4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



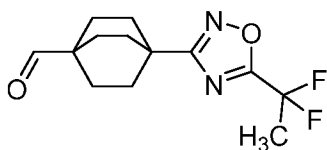
Указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного смолистого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1А, осуществляя замену на промежуточное соединение 88С и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (4,2 г, 11,75 ммоль, 53% выход). MS (ESI) 301 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 105В. Получение (4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



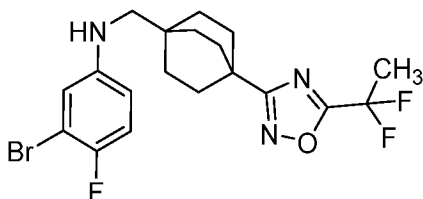
Указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветной жидкости в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1В, осуществляя замену на промежуточное соединение 105А в соответствующих случаях (3000 мг, 10,58 ммоль, 76% выход). MS (ESI) 273 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 105С. Получение 4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



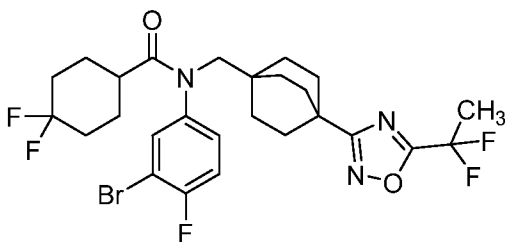
Указанное в заголовке соединение получали в виде тусклого белого смолистого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1С, осуществляя замену на промежуточное соединение 105В в соответствующих случаях (2000 мг, 7,40 ммоль, 67% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,46 (ушир. с, 1H), 2,16 (т, $J=19,6$ Гц, 3H), 1,94-1,76 (м, 12H).

Стадия D. Промежуточное соединение 105D. Получение 3-бром-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4-фторанилина



Указанное в заголовке соединение получали в виде смолистого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 105С и 3-бром-4-фторанилин в соответствующих случаях (500 мг, 0,416 ммоль, 28% выход). MS (ESI) 444 (M+H).

Стадия E. Промежуточное соединение 105E. Получение N-(3-бром-4-фторфенил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамида

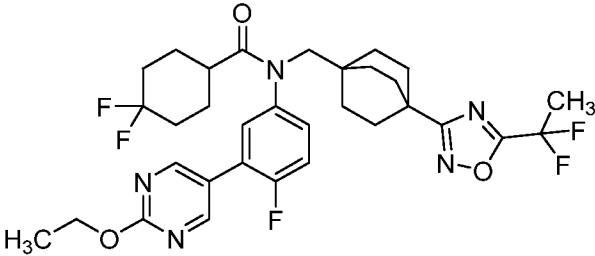
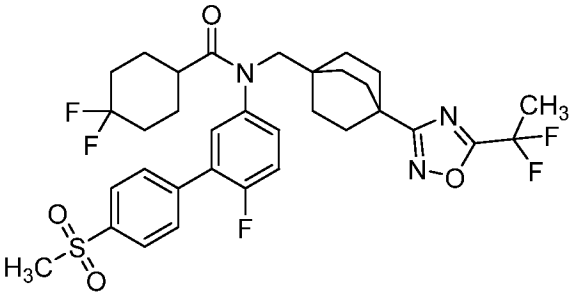
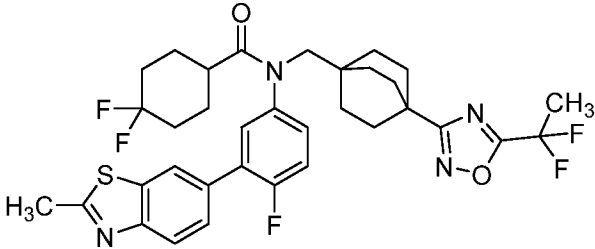


Указанное в заголовке соединение получали в виде смолистого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 105D и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (170 мг, 0,288 ммоль, 64% выход). MS (ESI) 590 (M+H).

Стадия F: Пример 105. Получение N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-этокси-6-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамида

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 87В, осуществляя замену на промежуточное соединение 105Е и соответствующую бороновую кислоту в соответствующих случаях (6,7 мг, 10,53 мкмоль, 21% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,67-7,47 (м, 3H), 7,43 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,39-7,30 (м, 1H), 7,05 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,09 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,61 (ушир. с, 2H), 2,42 (ушир. с, 1H), 2,23 -2,06 (м, 3H), 1,98 (ушир. с, 2H), 1,85-1,72 (м, 8H), 1,72-1,50 (м, 4H), 1,50-1,39 (м, 6H), 1,36 (т, $J=7,0$ Гц, 3H). FXR EC_{50} (нМ) = 637. MS (ESI) 632 (M+H).

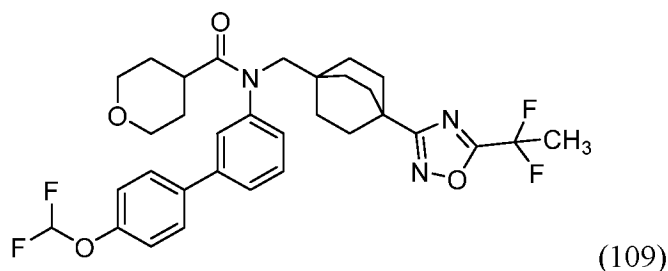
Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 87В, осуществляя замену на промежуточное соединение 105Е и соответствующие бороновые кислоты в соответствующих случаях:

Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC_{50} (нМ)
106		634	406
107		666	1021
108		659	250
106	^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,86 (д, $J=1,2$ Гц, 2H), 7,80 (дд, $J=2,6, 7,2$ Гц, 1H), 7,59-7,52 (м, 1H), 7,49-7,41 (м, 1H), 4,46-4,39 (м, 2H), 3,61 (с, 2H), 2,47-2,39 (м, 1H), 2,23-2,07 (м, 3H), 1,83-1,70 (м, 8H), 1,68-1,51 (м, 6H), 1,49-1,41 (м, 6H), 1,40 -1,34 (м, 3H)		

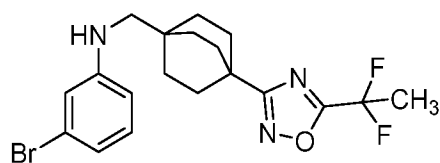
Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (нМ)
107	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,05 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,87 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,76-7,68 (м, 1H), 7,62-7,54 (м, 1H), 7,50-7,41 (м, 1H), 3,69-3,53(м, 2H), 3,28 (с, 3H), 2,13 (т, J=19,7 Гц, 3H), 2,02-1,88 (м, 2H), 1,84-1,70 (м, 8H), 1,68-1,52 (м, 4H), 1,49-1,36 (м, 6H) Примечание: Один протон маскировался пиком растворителя		
108	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,30 (с, 1H), 8,02 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,77-7,60 (м, 2H), 7,53(дд, J=8,1, 3,9 Гц, 1H), 7,46-7,37 (м, 1H), 3,71 (ушир. с, 1H), 3,58 (ушир. с, 1H), 2,91-2,77 (м, 3H), 2,24-2,07 (м, 3H), 1,98 (ушир. с, 2H), 1,83-1,71(м, 7H), 1,62 (дд, J=18,1, 8,6 Гц, 5H), 1,46 (ушир. с, 6H) Примечание: Один протон маскировался пиком растворителя		

Пример 109

N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид

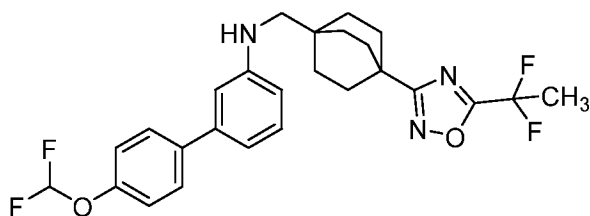


Стадия А: Промежуточное соединение 109А: Получение 3-бром-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное в заголовке соединение получали в виде смолистого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1В, осуществляя замену на промежуточное соединение 105С и 3-броманилин в соответствующих случаях (1400 мг, 3,28 ммоль, 68% выход). MS (ESI) 426 (M+H).

Стадия В: Промежуточное соединение 109В: Получение N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-амин



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 87В, осуществляя замену на промежуточное соединение 109А и соответствующую бороновую кислоту в соответствующих случаях (1,15 г, 2,349 ммоль, 71% выход). MS (ESI) 490 (M+H).

Стадия С: Пример 109. Получение N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 109В и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (5,3 мг, 8,81 мкмоль, 22% выход). ¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,80 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,73 (с, 1Н), 7,67 (ушир. д, J=8,3 Гц, 1Н), 7,54 (т, J=7,8 Гц, 1Н), 7,50-7,10 (м, 4Н), 3,75 (ушир. дд, J=2,7, 10,8 Гц, 2Н), 3,69-3,56 (м, 2Н), 3,07-2,92 (м, 2Н), 2,55 (ушир. с, 1Н), 2,21-2,04 (м, 3Н), 1,86-1,71 (м, 6Н), 1,63 (ушир. дд, J=3,4, 12,0 Гц, 2Н), 1,53 -1,34 (м, 8Н). FXR EC₅₀ (нМ) = 50. MS (ESI) 602 (M+H).

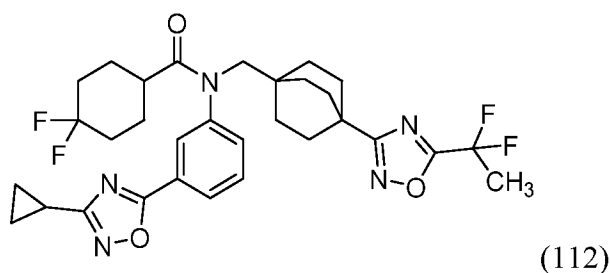
Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 109В и соответствующие кислоты в соответствующих случаях:

Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (нМ)
110		650	467
111		636	69

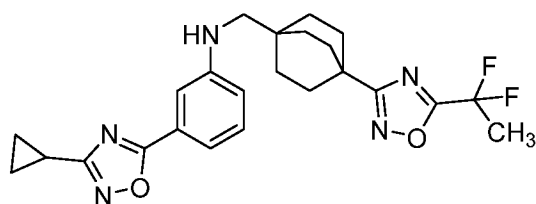
Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (нМ)
110	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,81 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,75 (с, 1H), 7,68 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,55 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,50-7,11 (м, 4H), 3,75-3,54 (м, 2H), 3,06-2,85 (м, 4H), 2,76-2,67 (м, 1H), 2,13 (т, J=19,7 Гц, 3H), 2,03 (ушир. д, J=5,1 Гц, 4H), 1,84-1,65 (м, 6H), 1,44 (ушир. дд, J=6,8, 8,8 Гц, 6H)		
111	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,80 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,67 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,55 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,50-7,20 (м, 4H), 3,66 (ушир. с, 2H), 2,45 (ушир. с, 1H), 2,13 (т, J=19,7 Гц, 3H), 1,96 (ушир. с, 2H), 1,85-1,70 (м, 8H), 1,70-1,51 (м, 3H), 1,51 -1,29 (м, 7H)		

Пример 112

N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 112А. Получение 3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 13А и промежуточное соединение 105С в соответствующих случаях (60 мг, 0,130 ммоль, 70% выход). MS (ESI) 456 (M+H).

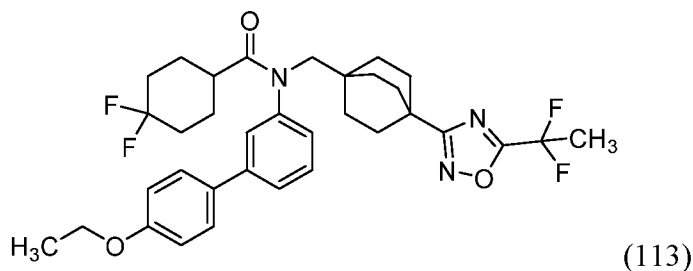
Стадия В. Пример 112. Получение N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксиамида

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 112А и

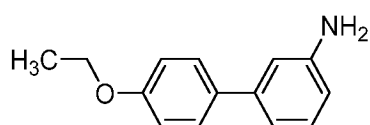
соответствующую кислоту в соответствующих случаях (5,1 мг, 8,48 мкмоль, 19% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,16-7,92 (м, 2H), 7,79 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,69 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,65 (ушир. с, 2H), 2,39 (ушир. с, 1H), 2,27-2,05 (м, 4H), 1,95 (ушир. с, 2H), 1,86-1,57 (м, 12H), 1,47-1,28 (м, 6H), 1,18-1,07 (м, 2H), 1,04 -0,97 (м, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 142. MS (ESI) 602 (M+H).

Пример 113

N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид

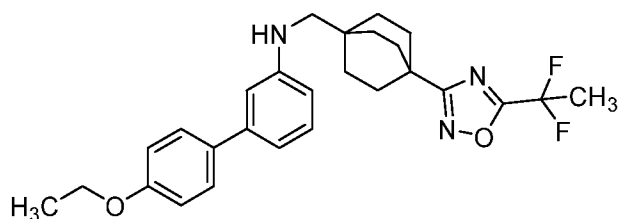


Стадия А: Промежуточное соединение 113А: Получение 4'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-амина



Указанное в заголовке соединение получали в виде зеленого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 87В, осуществляя замену на 3-броманилин и соответствующую бороновую кислоту в соответствующих случаях (1,3 г, 6,10 ммоль, 42% выход). MS (ESI) 214 (M+H).

Стадия В: Промежуточное соединение 113В: Получение N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-амина



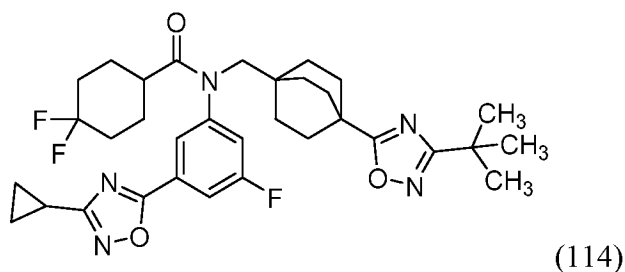
Указанное в заголовке соединение получали в виде зеленого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 113А и промежуточное соединение 105С в соответствующих случаях (600 мг, 1,283 ммоль, 58% выход). MS (ESI) 468 (M+H).

Стадия С: Пример 113: Получение N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид

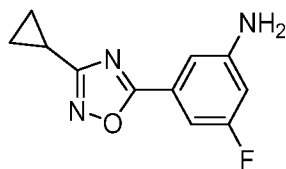
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 113В и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (5,5 мг, 8,67 мкмоль, 16% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,72-7,64 (м, 3H), 7,62 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,53-7,46 (м, 1H), 7,39-7,32 (м, 1H), 7,08-7,00 (м, 2H), 4,08 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,70-3,61 (м, 2H), 2,48-2,41 (м, 1H), 2,13 (т, $J=19,7$ Гц, 3H), 2,02-1,85 (м, 3H), 1,82-1,70 (м, 8H), 1,69-1,52 (м, 3H), 1,49-1,40 (м, 6H), 1,38-1,31 (м, 3H). FXR EC_{50} (нМ) = 665. MS (ESI) 614 (M+H).

Пример 114

N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-5-фторфенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид

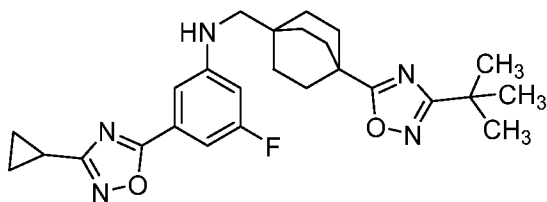


Стадия А. Промежуточное соединение 114А. Получение 3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-5-фторанилина



Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1А, осуществляя замену на 3-амино-5-фторбензойную кислоту и N'-гидроксициклопропанкарбоксимидамид в соответствующих случаях (800 мг, 3,28 ммоль, 56% выход). MS (ESI) 220 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 114В. Получение N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-5-фторанилина



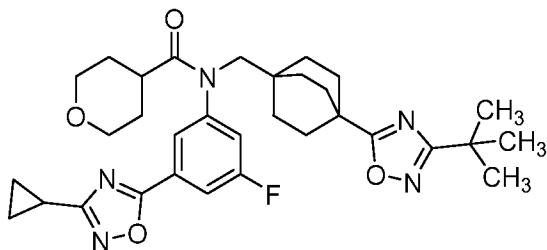
Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 114А и промежуточное соединение 69С в соответствующих случаях (350 мг, 0,744 ммоль, 65% выход). MS (ESI) 466 (M+H).

Стадия С. Пример 114. Получение N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-5-фторфенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамида

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 114В и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (6,7 мг, 10,95 мкмоль, 20% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,92 (с, 1H), 7,88-7,72 (м, 2H), 3,73-3,55 (м, 2H), 2,48-2,37 (м, 1H), 2,27-2,17 (м, 1H), 2,04-1,88 (м, 2H), 1,87 -1,69 (м, 8H), 1,68-1,50 (м, 4H), 1,48-1,35 (м, 6H), 1,30-1,21 (м, 9H), 1,18-1,10 (м, 2H), 1,04-0,96 (м, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 325. MS (ESI) 612 (M+H).

Пример 115

N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-5-фторфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид

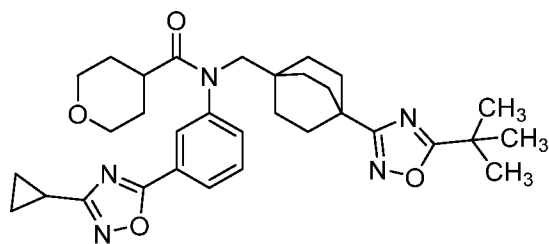


(115)

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 114В и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (8,3 мг, 0,014 ммоль, 27% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,92 (с, 1H), 7,87-7,77 (м, 2H), 3,81-3,71 (м, 2H), 3,68-3,51 (м, 2H), 3,17-2,95 (м, 2H), 2,63-2,54 (м, 1H), 2,27 -2,17 (м, 1H), 1,79 (ушир. дд, J=6,6, 8,8 Гц, 6H), 1,67-1,54 (м, 2H), 1,54-1,45 (м, 2H), 1,44-1,34 (м, 6H), 1,26 (с, 9H), 1,17-1,08 (м, 2H), 1,03-0,96 (м, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 83. MS (ESI) 578 (M+H).

Пример 116

N-((4-(5-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид



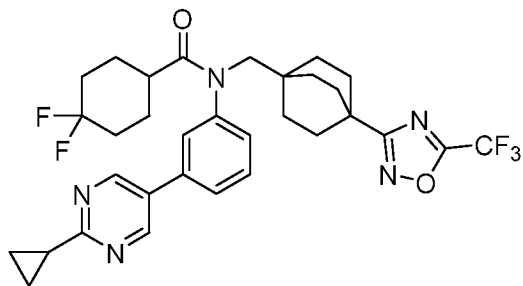
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 104А и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (6,7 мг, 0,012 ммоль, 26% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,11-7,94 (м, 2H), 7,79 (ушир. д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,73-7,63 (м, 1H), 3,80-3,69 (м, 2H), 3,69-3,51 (м, 2H), 3,09-2,91(м, 2H), 2,48 (ушир. с, 1H), 2,26-2,14 (м, 1H), 1,80-1,67 (м, 6H), 1,66-1,54 (м, 2H), 1,47 (ушир. д, $J=1,5$ Гц, 2H), 1,42-1,35 (м, 6H), 1,33 (с, 9H), 1,17-1,08(м, 2H), 1,03-0,96 (м, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 61. MS (ESI) 560 (M+H).

Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 104А и соответствующие кислоты в соответствующих случаях:

Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC_{50} (нМ)
117		608	729
118		573	1946
117	^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,11-7,98 (м, 2H), 7,79 (ушир. д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,74-3,54 (м, 2H), 3,06 -2,87 (м, 4H), 2,67-2,60 (м, 1H), 2,26-2,18 (м, 1H), 2,10-1,91 (м, 4H), 1,80-1,63 (м, 6H), 1,45-1,35 (м, 6H), 1,33 (с, 9H), 1,17-1,09 (м, 2H), 1,04-0,96 (м, 2H)		
118	^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,10-7,93 (м, 2H), 7,83-7,74 (м, 1H), 7,72-7,64 (м, 1H), 3,72-3,54 (м, 2H), 2,92-2,71 (м, 2H), 2,27-2,06 (м, 5H), 1,86-1,49 (м, 12H), 1,45-1,34 (м, 6H), 1,34-1,22 (м, 9H), 1,17-1,07 (м, 2H), 1,03-0,97 (м, 2H)		

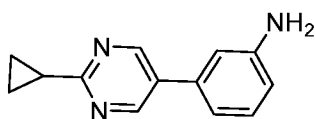
Пример 119

N-(3-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)фенил)-4,4-дифтор-N-((4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексан-1-карбоксамид



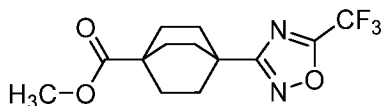
(119)

Стадия А: Промежуточное соединение 119А: Получение 3-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)анилина



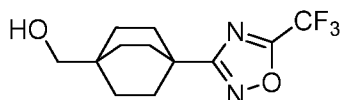
Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 87В, осуществляя замену на 3-броманилин и соответствующую бороновую кислоту в соответствующих случаях (160 мг, 0,757 ммоль, 65% выход). MS (ESI) 212 (M+H).

Стадия В: Промежуточное соединение 119В: Получение метил-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



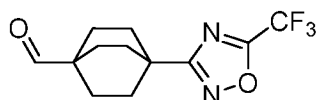
К перемешанному раствору промежуточного соединения 88С (5,0 г, 22,10 ммоль) в DMF (50 мл) при 0°C добавляли пиридин (8,90 мл, 110 ммоль) и 2,2,2-трифторуксусный ангидрид (4,6 мл, 33,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли холодной водой и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 40 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 30% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (4,8 г, 15,78 ммоль, 71% выход) в виде смолистого твердого вещества. MS (ESI) 305 (M+H).

Стадия С: Промежуточное соединение 119С: Получение (4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



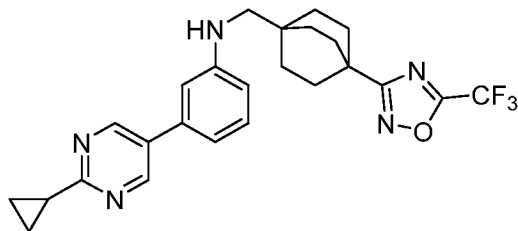
Указанное в заголовке соединение получали в виде смолистой жидкости в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1В, осуществляя замену на промежуточное соединение 119В в соответствующих случаях (2,1 г, 7,60 ммоль, 48% выход). MS (ESI) 277 (M+H).

Стадия D: Промежуточное соединение 119D: Получение 4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1С, осуществляя замену на промежуточное соединение 119С в соответствующих случаях (1,3 г, 4,74 ммоль, 65% выход). MS (ESI) 275 (M+H).

Стадия E: Промежуточное соединение 119E: Получение 3-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-N-((4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное в заголовке соединение получали в виде смолистого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 119А и промежуточное соединение 119D в соответствующих случаях (380 мг, 0,809 ммоль, 63% выход). MS (ESI) 470 (M+H).

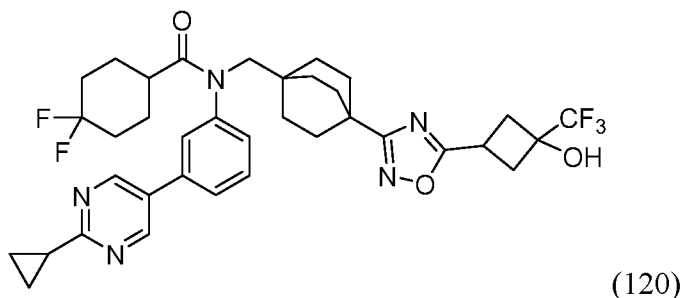
Стадия D: Пример 119: Получение N-(3-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)фенил)-4,4-дифтор-N-((4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексан-1-карбоксамида

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 119Е и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (23,6 мг, 0,038 ммоль, 72% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,02 (с, 2H), 8,85 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,75 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,59 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,53-7,46 (м, 1H), 3,72-3,60 (м, 2H), 2,47-2,39 (м, 1H), 2,31-2,22 (м, 1H),

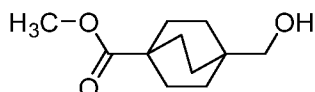
2,03-1,85 (м, 3H), 1,83-1,69 (м, 7H), 1,67-1,56 (м, 3H), 1,55-1,38 (м, 6H), 1,13-1,02 (м, 4H).
 FXR EC₅₀ (нМ) = 290. MS (ESI) 616 (M+H).

Пример 120

N-(3-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)фенил)-4,4-дифтор-N-(((4-(5-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексан-1-карбоксамид

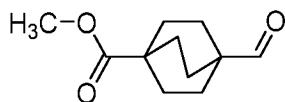


Стадия А. Промежуточное соединение 120А. Получение метил-4-(гидроксиметил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



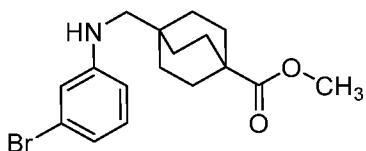
К перемешанному раствору 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (10 г, 47,1 ммоль) в THF (100 мл) при 0°C добавляли $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (14,28 мл, 141 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили медленным добавлением метанола при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, и разбавляли остаток водой. Водный раствор экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 40 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 40% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (7 г, 35,3 ммоль, 75% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 4,12 (дд, J = 2,8, 4,0 Гц, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,29 (с, 2H), 1,82-1,77 (м, 6H), 1,47-1,42 (м, 6H).

Стадия В. Промежуточное соединение 120В. Получение метил-4-формилбицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



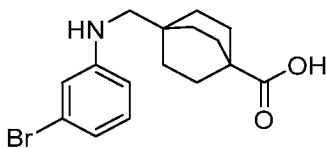
Указанное в заголовке соединение получали в виде смолистого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1С, осуществляя замену на промежуточное соединение 120А в соответствующих случаях (900 мг, 4,59 ммоль, 91% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,43 (с, 1H), 3,59 (с, 3H), 1,78-1,57 (м, 12H). MS (ESI) 197 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 120С. Получение метил-4-(((3-бромфенил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



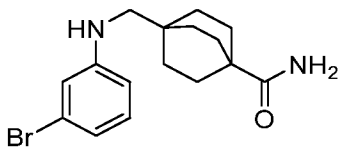
Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого воска в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на 3-броманилин и промежуточное соединение 88В в соответствующих случаях (2,0 г, 5,68 ммоль, 81% выход). MS (ESI) 352 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 120D. Получение 4-(((3-бромфенил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты



К перемешанному раствору промежуточного соединения 120С (3 г, 8,52 ммоль) в MeOH (30 мл) при комнатной температуре добавляли раствор NaOH (1,70 г, 42,6 ммоль) в воде (10 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, разбавляли водой (20 мл), подкисляли добавлением 1,5н водного раствора HCl (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (2,8 г, 8,28 ммоль, 97% выход) в виде коричневатого твердого вещества. MS (ESI) 338 (M+H).

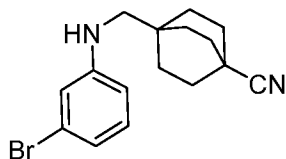
Стадия E. Промежуточное соединение 120E. Получение 4-(((3-бромфенил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксиамида



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 99С, осуществляя замену на промежуточное

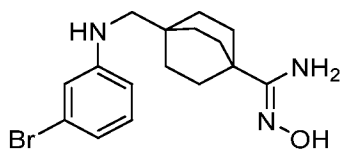
соединение 120D в соответствующих случаях (2,0 г, 5,93 ммоль, 100% выход). MS (ESI) 338 (M+H).

Стадия F. Промежуточное соединение 120F. Получение 4-(((3-бромфенил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбонитрила



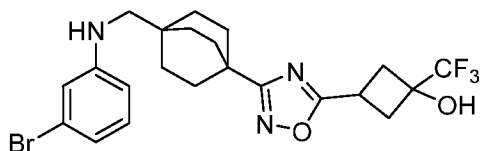
К перемешанному раствору промежуточного соединения 120E (2,0 г, 5,93 ммоль) в пиридине (50 мл) при комнатной температуре добавляли имидазол (1,009 г, 14,83 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0-5°C. К реакционной смеси по каплям добавляли POCl₃ (0,60 мл, 6,52 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×70 мл). Объединенные органические слои промывали 1,5н водным раствором HCl (2×50 мл), водой (100 мл), соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 40 г силикагеля; A = Hex, B = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% B - 60% B; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 3,13 ммоль, 53% выход) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 336(M+18) (NH₃ аддукт).

Стадия G. Промежуточное соединение 120G. Получение (Z)-4-(((3-бромфенил)амино)метил)-N'-гидросибиицикло[2.2.2]октан-1-карбоксимида



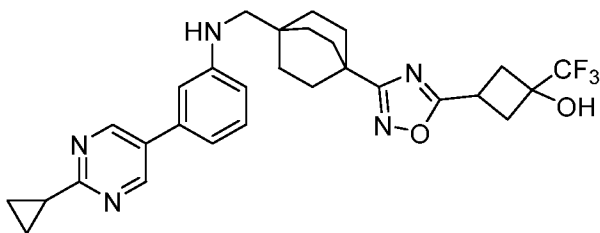
Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 41A, осуществляя замену на промежуточное соединение 120F в соответствующих случаях (1,0 г, 2,84 ммоль, 91% выход). MS (ESI) 352 (M+H).

Стадия H. Промежуточное соединение 120H. Получение 3-(3-(4-(((3-бромфенил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1-(трифтометил)циклобутан-1-ола



Указанное в заголовке соединение получали в виде смолистого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1А, осуществляя замену на промежуточное соединение 120G и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (360 мг, 0,719 ммоль, 84% выход). MS (ESI) 500 (M+H).

Стадия I. Промежуточное соединение 120I. Получение 3-(3-(4-(((3-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)фенил)амино)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1-(трифторметил) циклобутан-1-ола



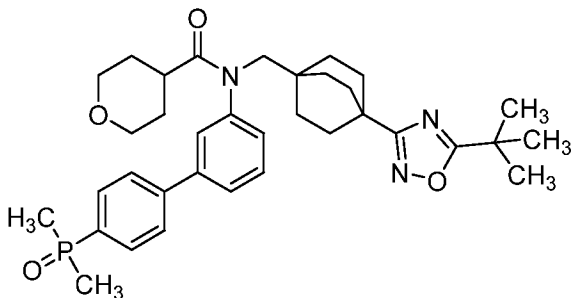
Указанное в заголовке соединение получали в виде смолистого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 87B, осуществляя замену на промежуточное соединение 120H в соответствующих случаях (100 мг, 0,185 ммоль, 77% выход). MS (ESI) 540 (M+H).

Стадия J. Пример 120: Получение N-(3-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)фенил)-4,4-дифтор-N-((4-(5-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексан-1-карбоксамида

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 120I и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (5,4 мг, 7,87 мкмоль, 21% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,02 (с, 2H), 7,87 (с, 1H), 7,75 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 7,58 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,53-7,43 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 3,65 (с, 2H), 3,49 (т, J=9,0 Гц, 1H), 2,91-2,83 (м, 2H), 2,47-2,38 (м, 2H), 2,30-2,23 (м, 1H), 2,02-1,88 (м, 2H), 1,82-1,68 (м, 9H), 1,67-1,48 (м, 4H), 1,46-1,38 (м, 6H), 1,13-1,03 (м, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) = 2000. MS (ESI) 686 (M+H).

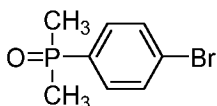
Пример 121

N-((4-(5-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид



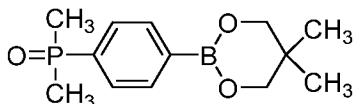
(121)

Стадия А. Промежуточное соединение 121А. Получение (4-бромфенил)диметилфосфиноксида



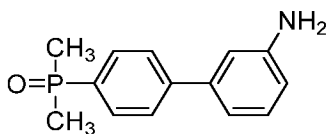
К перемешанному раствору 1-бром-4-йодбензола (5 г, 17,67 ммоль) в DMF (10 мл) при комнатной температуре добавляли диметилфосфиноксид (1,517 г, 19,44 ммоль), трикалийфосфат (4,13 г, 19,44 ммоль) и XantPhos (0,614 г, 1,060 ммоль). Реакционную смесь дегазировали и обратно заполняли аргоном. К реакционной смеси добавляли PdOAc₂ (0,594 г, 0,884 ммоль), и герметизировали реакционный флакон. Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 40 г силикагеля; А = хлороформ, В = метанол; 30-мин. градиент; 0% В - 5% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (3,7 г, 12,07 ммоль, 68% выход) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) 233 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 121В. Получение (4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)фенил)диметилфосфиноксида



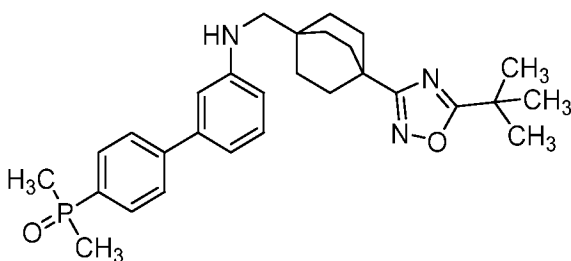
К перемешанному раствору промежуточного соединения 121А (750 мг, 3,22 ммоль) в диоксане (20 мл) при комнатной температуре добавляли бис(неопентилгликолато)дибор (1454 мг, 6,44 ммоль), а затем ацетат калия (1420 мг, 14,48 ммоль). Реакционную смесь дегазировали и обратно заполняли аргоном. К реакционной смеси добавляли PdCl₂(dppf) (118 мг, 0,161 ммоль), и герметизировали реакционный флакон. Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали водой (2×50 мл), соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 40 г силикагеля; А = Hex, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 40% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (650 мг, 2,052 ммоль, 64% выход) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 199 (M+H). (паттерн фрагментов бороновой кислоты).

Стадия С. Промежуточное соединение 121С. Получение (5'-амино-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)диметилфосфиноксида (220 мг, 0,836 ммоль, 53% выход)



Указанное в заголовке соединение получали в виде черного смолистого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 87В, осуществляя замену на промежуточное соединение 121В и 3-броманилин в соответствующих случаях (220 мг, 0,836 ммоль, 53% выход). MS (ESI) 264 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 121D. Получение (5'-(((4-(5-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)диметилфосфиноксида



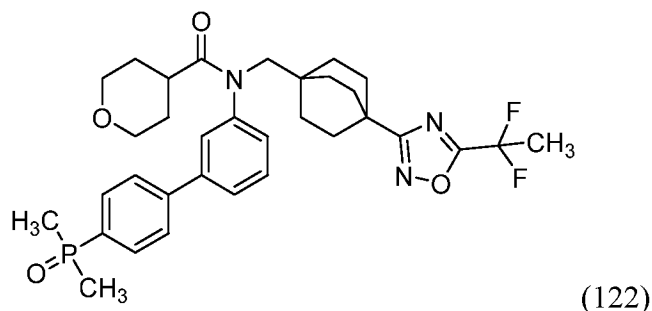
Указанное в заголовке соединение получали в виде черного смолистого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 121С и промежуточное соединение 88F в соответствующих случаях ((150 мг, 0,288 ммоль, 76% выход). MS (ESI) 510 (M+H).

Стадия E. Пример 121. Получение N-((4-(5-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамида

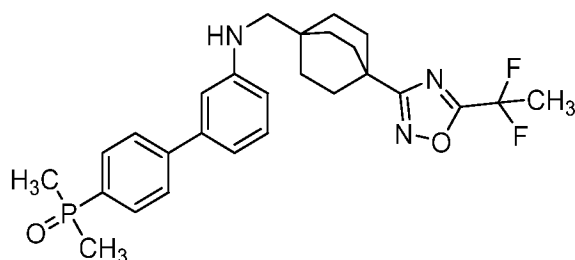
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 121D и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (12,5 мг, 0,018 ммоль, 47% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,90 (дд, J=8,3, 11,2 Гц, 2H), 7,77-7,62 (м, 3H), 7,57-7,49 (м, 1H), 7,47-7,39 (м, 1H), 3,82-3,72 (м, 2H), 3,68-3,54 (м, 3H), 3,13-3,00 (м, 2H), 1,79-1,69 (м, 9H), 1,68 (с, 3H), 1,64-1,55 (м, 2H), 1,52-1,37 (м, 8H), 1,33 (с, 9H). FXR EC₅₀ (нМ) = 1480. MS (ESI) 622 (M+H).

Пример 122

N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-(диметилфосфорил)-6-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 122А: Получение (5'-(((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)диметилфосфиноксида



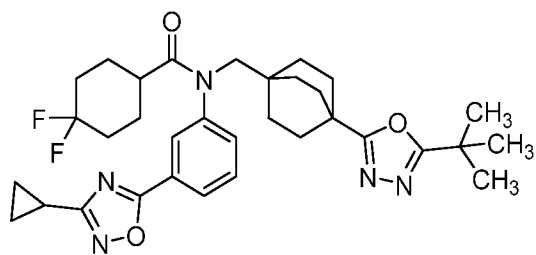
Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого смолистого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 121С и промежуточное соединение 105С в соответствующих случаях (120 мг, 0,232 ммоль, 63% выход). MS (ESI) 518 (M+H).

Стадия В. Пример 122: Получение N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-(диметилфосфорил)-6-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 122А и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (11,4 мг, 0,017 ммоль, 43% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,90 (дд, $J=8,4, 11,1$ Гц, 2H), 7,78-7,64 (м, 3H), 7,59-7,51 (м, 1H), 7,47-7,37 (м, 1H), 3,82-3,72 (м, 2H), 3,70-3,55 (м, 3H), 3,12-2,99 (м, 2H), 2,14 (т, $J=19,7$ Гц, 3H), 1,83-1,74 (м, 6H), 1,71 (с, 3H), 1,68 (с, 3H), 1,65-1,55 (м, 2H), 1,53-1,37 (м, 8H). FXR EC_{50} (нМ) = 1323. MS (ESI) 630 (M+H).

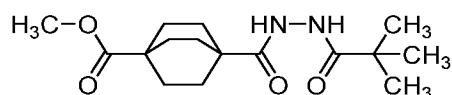
Пример 123

N-((4-(5-(*трет*-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид



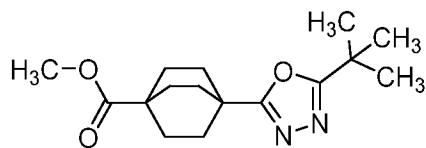
(123)

Стадия А. Промежуточное соединение 123А. Получение метил-4-(2-пивалоилгидразин-1-карбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



К перемешанному раствору 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (1 г, 4,71 ммоль) в DMF (10 мл) при комнатной температуре добавляли пивалогидразид (0,60 г, 5,18 ммоль), HATU (2,33 г, 6,12 ммоль) и DIPEA (2,5 мл, 14,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь вливали в холодную воду и экстрагировали этилацетатом (2×150 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 40 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 30% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (900 мг, 2,90 ммоль, 61% выход). ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,21 (д, J = 0,90 Гц, 1H), 9,15 (с, 1H), 3,57 (с, 3H), 1,85-1,60 (м, 12H), 1,12 (с, 9H). MS (ESI) 311 (M+H).

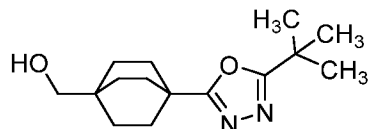
Стадия В. Промежуточное соединение 123В. Получение метил-4-(5-(*трет*-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



К перемешанному раствору промежуточного соединения 123А (700 мг, 2,25 ммоль) в MeCN (1 мл) при комнатной температуре добавляли трифенилфосфин (1240 мг, 4,74 ммоль) и CCl₄ (0,24 мл, 2,481 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл), промывали водой (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 60% В; скорость потока = 30

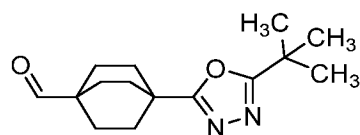
мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (650 мг, 2,22 ммоль, 99% выход). ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 3,60 (с, 3H), 1,89-1,80 (м, 12H), 1,32 (с, 9H). MS (ESI) 293,1 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 123С. Получение 4-(5-(*трет*-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



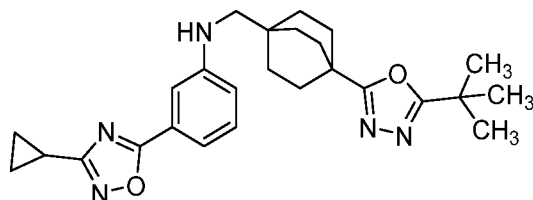
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1В, осуществляя замену на промежуточное соединение 123В в соответствующих случаях (720 мг, 2,72 ммоль, 100% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 4,40 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 3,08 (д, $J=5,5$ Гц, 2H), 1,89-1,75 (м, 6H), 1,51-1,37 (м, 6H), 1,38 (с, 9H).

Стадия D. Промежуточное соединение 123D. 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 1С, осуществляя замену на промежуточное соединение 123С в соответствующих случаях (600 мг, 2,287 ммоль, 86% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,46 (с, 1H), 1,96-1,83 (м, 6H), 1,75-1,63 (м, 6H), 1,33 (с, 9H). MS (ESI) 263,2 (M+H).

Стадия E. Промежуточное соединение 123E. Получение N-((4-(5-(*трет*-Бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)анилина



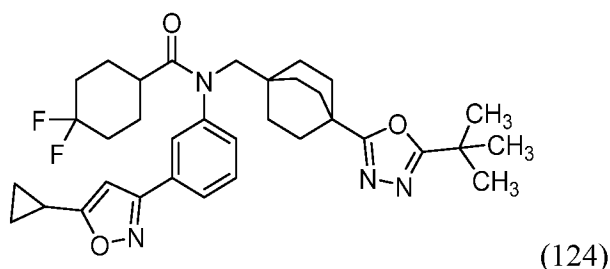
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 13А и 13D в соответствующих случаях: (60 мг, 0,134 ммоль, 50% выход) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) 448 (M+H).

Стадия F. Пример 123. Получение N-((4-(5-(*трет*-Бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамида

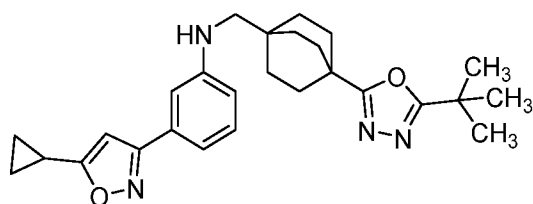
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 123E и коммерчески доступную 4,4-дифторциклогексан-1-карбоновую кислоту в соответствующих случаях (3 мг, 5,05 мкмоль, 11% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,11-7,97 (м, 2H), 7,79 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,69 (т, J=7,8 Гц, 1H), 3,64 (ушир. с, 2H), 2,38 (ушир. с, 1H), 2,22 (ддд, J=13,0, 8,4, 4,8 Гц, 1H), 1,96 (ушир. с, 1H), 1,82-1,55 (м, 11H), 1,48 (д, J=16,1 Гц, 2H), 1,45-1,35 (м, 6H), 1,30 (с, 9H), 1,16-1,11 (м, 2H), 1,04-0,97 (м, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 280. MS (ESI) 594 (M+H).

Пример 124

N-((4-(5-(*трет*-Бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид



Стадия A. Промежуточное соединение 124A. Получение N-((4-(5-(*трет*-Бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)анилина



Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 40C и промежуточное соединение 123D в соответствующих случаях (60 мг, 0,085 ммоль, 42% выход). MS (ESI) 447 (M+H).

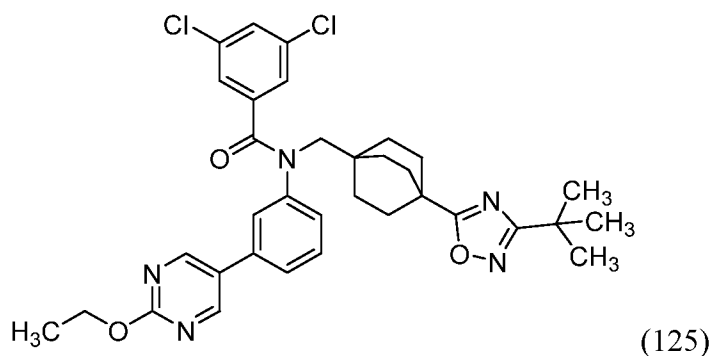
Стадия B. Пример 124. Получение N-((4-(5-(*трет*-Бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамида

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 124A и

коммерчески доступную 4,4-дифторциклогексан-1-карбоновую кислоту в соответствующих случаях (3,1 мг, 0,05 ммоль, 11% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,91-7,73 (м, 2H), 7,66-7,48 (м, 2H), 6,85 (с, 1H), 3,62(ушир. с, 2H), 2,39 (ушир. с, 1H), 2,23-2,12 (м, 1H), 1,94 (ушир. с, 2H), 1,85 (ушир. с, 1H), 1,80-1,67(м, 7H), 1,67-1,53 (м, 4H), 1,53-1,35 (м, 6H), 1,34-1,27 (м, 9H), 1,16-1,08 (м, 2H), 0,99-0,88 (м, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 467. MS (ESI) 593 (M+H).

Пример 125

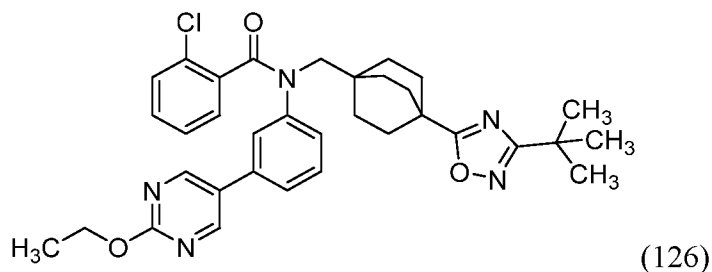
N-((4-(3-(*трет*-Бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3,5-дихлор-N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)бензамид



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 87В и коммерчески доступную 3,5-дихлорбензойную кислоту в соответствующих случаях (7,1 мг, 0,011 ммоль, 25% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,83 (с, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,54 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,50-7,45 (м, 1H), 7,42-7,35 (м, 1H), 7,34-7,22 (м, 3H), 4,40 (кв, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,86 (с, 2H), 1,88-1,71 (м, 6H), 1,60-1,43 (м, 6H), 1,36 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,26 (с, 9H). FXR EC_{50} (нМ) = 726. MS (ESI) 634 (M+H).

Пример 126

N-((4-(3-(*трет*-Бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-хлор-N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)бензамид

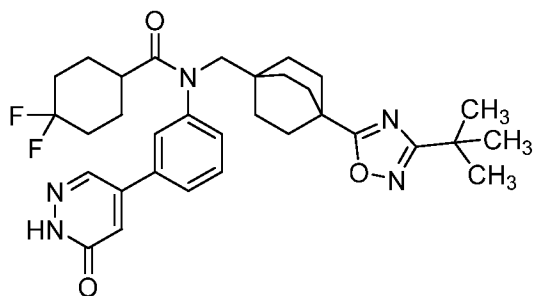


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 87В и коммерчески доступную 2-хлорбензойную кислоту в соответствующих случаях (5,8 мг, 0,009 ммоль, 22% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,77 (с, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,50-7,41

(м, 1H), 7,37-7,26 (м, 4H), 7,24-7,14 (м, 2H), 4,40 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,98-3,86(м, 2H), 1,88-1,78 (м, 6H), 1,59-1,48 (м, 6H), 1,36 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,26 (с, 9H). FXR EC₅₀ (нМ) = 154. MS (ESI) 600 (M+H).

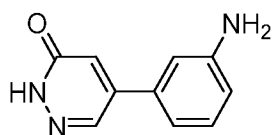
Пример 127

N-((4-(3-(*трет*-Бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,4-дифтор-N-(3-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)фенил)циклогексан-1-карбоксамид



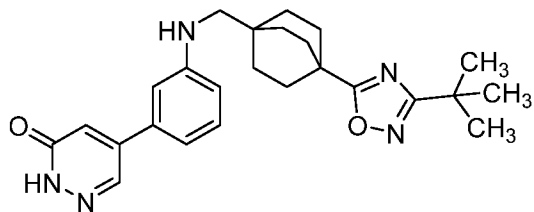
(127)

Стадия А. Промежуточное соединение 127А. Получение 5-(3-аминофенил)пиридазин-3(2H)-она



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 87В, осуществляя замену на 5-хлорпиридазин-3(2H)-он и (3-аминофенил)бороновую кислоту в соответствующих случаях (450 мг, 2,404 ммоль, 66% выход). MS (ESI) 188 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 127В. Получение 5-(3-(((4-(3-(*трет*-Бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)фенил)пиридазин-3(2H)-она



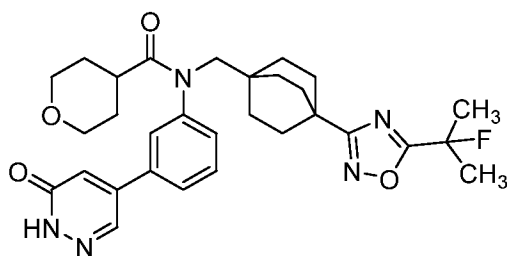
Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 127А и промежуточное соединение 69С в соответствующих случаях (75 мг, 0,173 ммоль, 65% выход). MS (ESI) 434 (M+H).

Стадия С. Пример 127. Получение N-((4-(3-(*трет*-Бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,4-дифтор-N-(3-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)фенил)циклогексан-1-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 127С а коммерчески доступную 4,4-дифторциклогексан-1-карбоновую кислоту в соответствующих случаях (4 мг, 6,90 мкмоль, 15% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,16 (с, 1H), 8,43-8,32 (м, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,86-7,77 (м, 1H), 7,64-7,53 (м, 2H), 7,28 (с, 1H), 3,65 (ушир. с, 2H), 2,44-2,37 (м, 1H), 2,02-1,88 (м, 2H), 1,85-1,69 (м, 8H), 1,67-1,47 (м, 4H), 1,47-1,35 (м, 6H), 1,26 (с, 9H). FXR EC_{50} (нМ)= 4000. MS (ESI) 580 (M+H).

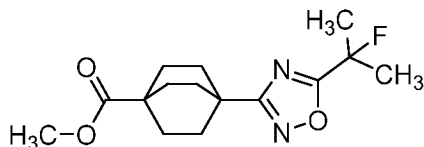
Пример 128

N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид



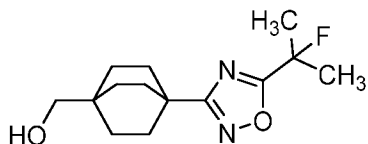
(128)

Стадия А. Промежуточное соединение 128А. Получение метил-4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



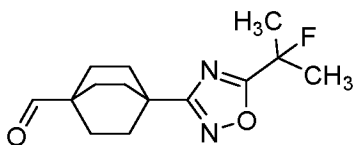
Указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного смолистого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1А, осуществляя замену на промежуточное соединение 88С и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (8,2 г, 27,7 ммоль, 62% выход). MS (ESI) 297 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 128В. Получение (4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



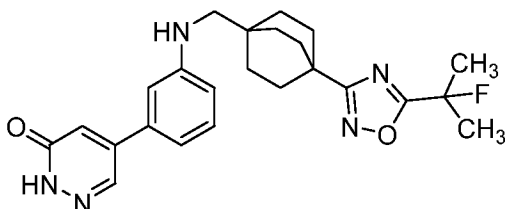
Указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветной жидкости в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1В, осуществляя замену на промежуточное соединение 128А в соответствующих случаях (6,5 г, 24,22 ммоль, 96% выход). MS (ESI) 269 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 128С. Получение 4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



Указанное в заголовке соединение получали в виде тусклого белого смолистого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1С, осуществляя замену на промежуточное соединение 128В в соответствующих случаях (1,9 г, 7,13 ммоль, 63% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,50-9,40 (м, 1H), 1,97-1,50 (м, 18H).

Стадия D. Промежуточное соединение 128D. Получение 5-(3-(((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)фенил)пиридазин-3(2H)-она



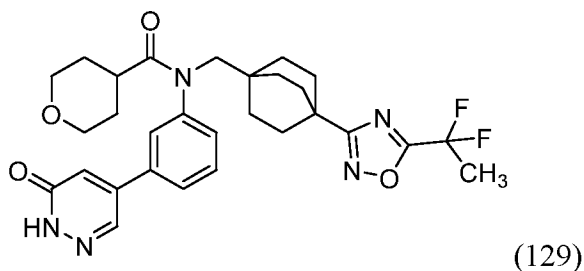
Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 127А и промежуточное соединение 128С в соответствующих случаях (110 мг, 0,251 ммоль, 47% выход). MS (ESI) 438 (M+H).

Стадия E. Пример 128. Получение N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамида

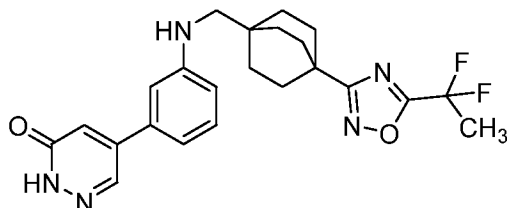
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 128D и коммерчески доступную тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновую кислоту в соответствующих случаях (6,4 мг, 0,012 ммоль, 26% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,22-13,09 (м, 1H), 8,38 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,86-7,75 (м, 1H), 7,64-7,53 (м, 2H), 7,31-7,23 (м, 1H), 3,79-3,71 (м, 2H), 3,69-3,58 (м, 1H), 3,07-2,94 (м, 2H), 2,49-2,45 (м, 1H), 1,84-1,71 (м, 12H), 1,67-1,55 (м, 2H), 1,52-1,33 (м, 8H). Один протон маскировался пиком растворителя. FXR EC_{50} (нМ) = 4000. MS (ESI) 550 (M+H).

Пример 129

N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 129А. Получение 5-(3-(((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)амино)фенил)пиридазин-3(2H)-она



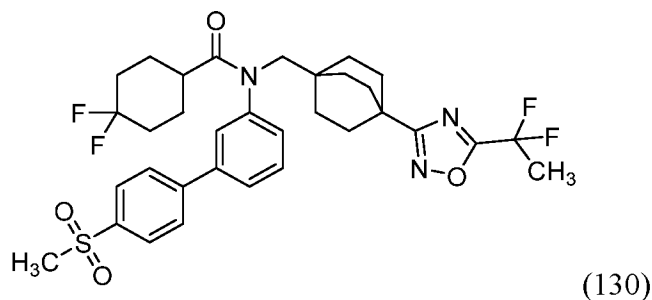
Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 127А и промежуточное соединение 105С в соответствующих случаях (110 мг, 0,249 ммоль, 46% выход). MS (ESI) 442 (M+H).

Стадия В. Пример 129. Получение N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамида

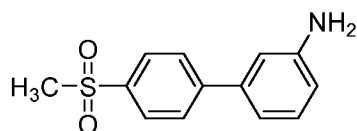
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 129А и коммерчески доступную тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновую кислоту в соответствующих случаях (4,2 мг, 7,28 мкмоль, 16% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 13,15 (ушир. д, J=1,0 Гц, 1H), 8,38 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,87-7,75 (м, 1H), 7,59 (ушир. д, J=5,1 Гц, 2H), 7,27 (с, 1H), 3,79-3,71 (м, 2H), 3,70-3,53 (м, 2H), 3,07-2,94 (м, 2H), 2,55-2,45 (м, 1H, сливался с DMSO-d₆), 2,20-2,08 (м, 3H), 1,77 (ушир. дд, J=5,6, 9,8 Гц, 6H), 1,67-1,55 (м, 2H), 1,53-1,34 (м, 8H). FXR EC₅₀ (нМ) = 1482. MS (ESI) 554 (M+H).

Пример 130

N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,4-дифтор-N-(4'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклогексан-1-карбоксамид

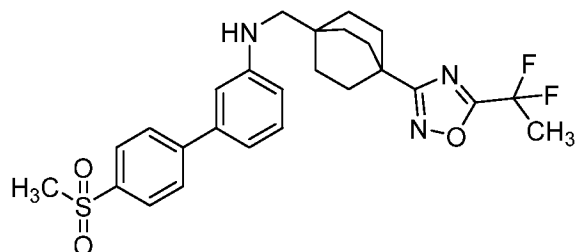


Стадия А. Промежуточное соединение 130А. Получение 4'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-3-амина



Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 87В, осуществляя замену на (3-аминофенил)бороновую кислоту и 1-бром-4-(метилсульфонил)бензол в соответствующих случаях (150 мг, 0,607 ммоль, 55% выход). MS (ESI) 248 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 130В. Получение N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-3-амин



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 130 А и промежуточное соединение 105С в соответствующих случаях (30 мг, 0,057 ммоль, 31% выход). MS (ESI) 502 (M+H).

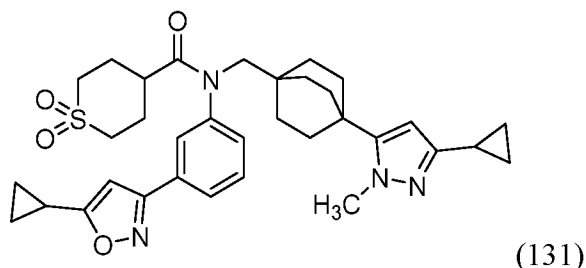
Стадия С. Пример 130. Получение N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,4-дифтор-N-(4'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклогексан-1-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 130 В и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (4 мг, 6,18 мкмоль, 15% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,03 (с, 4H), 7,86 (с, 1H), 7,77 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,64-7,56 (м, 1H), 7,56-7,47 (м, 1H), 3,78-3,57 (м, 2H), 3,27 (с, 3H), 2,48-2,39 (м, 1H), 2,13 (т, J=19,7 Гц,

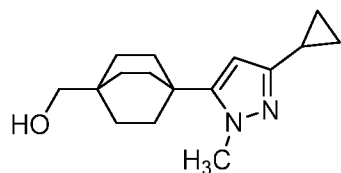
3H), 2,02-1,88 (м, 2H), 1,84-1,71 (м, 8H), 1,69-1,56 (м, 3H), 1,55-1,34 (м, 7H). FXR EC₅₀ (нМ) = 205. MS (ESI) 648 (M+H).

Пример 131

N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)тетрагидро-2H-тиопиран-4-карбоксамид-1,1-диоксид

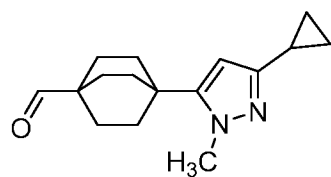


Стадия А. Промежуточное соединение 131А. Получение (4-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



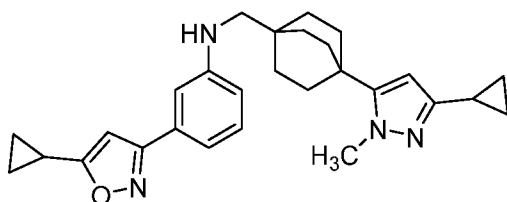
Указанное в заголовке соединение получали в виде бледно-желтого масла в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1В, осуществляя замену на промежуточное соединение 67С2 в соответствующих случаях (120 мг, 0,438 ммоль, 42% выход). ¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 5,65 (с, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,05 (с, 2H), 1,68-1,79 (м, 7H), 1,35-1,44 (м, 6H), 0,72-0,78 (м, 2H), 0,50-0,56 (м, 2H).

Стадия В. Промежуточное соединение 131В. Получение 4-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 3С, осуществляя замену на промежуточное соединение 126А в соответствующих случаях (90 мг, 0,348 ммоль, 76% выход). ¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,45 (с, 1H), 5,69 (с, 1H), 3,77 (с, 3H), 1,68-1,79 (м, 7H), 1,55-1,61 (м, 6H), 0,73-0,79 (м, 2H), 0,53-0,58 (м, 2H).

Стадия С. Промежуточное соединение 131С. Получение N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)анилина



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 131 В и промежуточное соединение 40С в соответствующих случаях (110 мг, 0,236 ммоль, 76% выход). MS (ESI) 443 (M+H).

Пример 131: Получение N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)тетрагидро-2H-тиопиран-4-карбоксамид-1,1-диоксида

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 131С и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (6 мг, 9,95 мкмоль, 17% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,86-7,77 (м, 2H), 7,65-7,47 (м, 2H), 6,85 (с, 1H), 5,61 (с, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,61 (ушир. д, J=10,8 Гц, 2H), 2,98 (ушир. с, 4H), 2,68 (ушир. с, 1H), 2,23-2,13 (м, 1H), 2,07 (ушир. д, J=11,2 Гц, 1H), 2,00 (ушир. с, 3H), 1,75-1,64 (м, 7H), 1,45-1,32 (м, 6H), 1,16-1,06 (м, 2H), 0,96-0,91 (м, 2H), 0,77-0,71 (м, 2H), 0,55-0,50 (м, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 1930. MS (ESI) 603 (M+H).

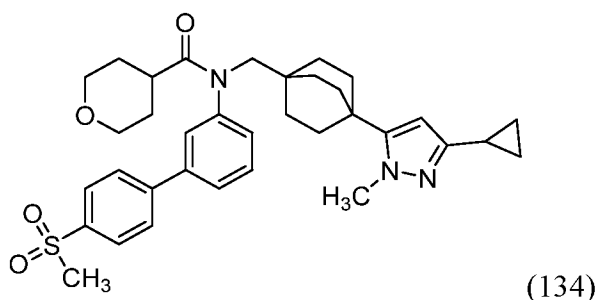
Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 131С и соответствующие кислоты в соответствующих случаях:

Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (нМ)
132		555	227
133		568	2000

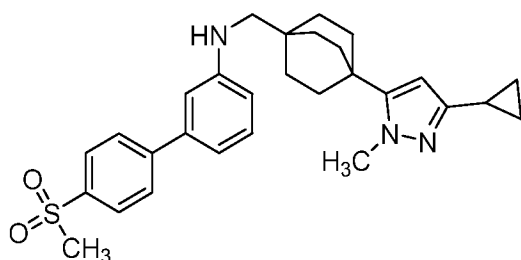
Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (нМ)
132	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,87-7,75 (м, 2H), 7,56 (с, 2H), 6,86 (с, 1H), 5,61 (с, 1H), 3,81-3,66 (м, 5H), 3,64-3,48 (м, 2H), 3,07-2,87 (м, 4H), 2,25-2,15 (м, 1H), 2,06-1,95 (м, 1H), 1,77-1,65 (м, 7H), 1,64-1,53 (м, 2H), 1,50-1,29 (м, 6H), 1,15-1,08 (м, 2H), 0,97-0,90 (м, 2H), 0,77-0,70 (м, 2H), 0,56-0,49 (м, 2H)		
133	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,89-7,69 (м, 2H), 7,63-7,43 (м, 2H), 6,85 (с, 1H), 5,61 (с, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,66-3,55 (м, 2H), 2,83-2,71 (м, 2H), 2,27-2,01 (м, 5H), 1,80-1,48 (м, 13H), 1,45-1,30 (м, 6H), 1,16-1,07 (м, 2H), 0,98-0,87 (м, 2H), 0,79-0,68 (м, 2H), 0,58-0,48 (м, 2H)		

Пример 134

N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксаимид



Стадия А. Промежуточное соединение 134А. Получение N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-3-амин

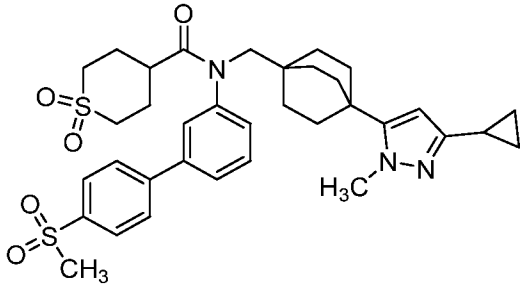
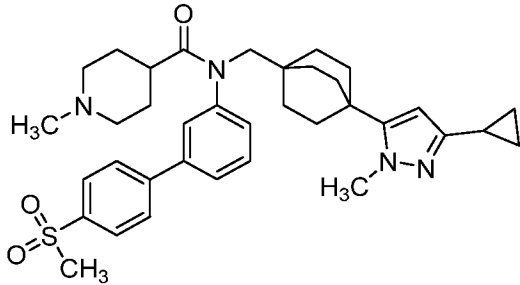


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 130А и промежуточное соединение 131В. (110 мг, 0,236 ммоль, 76% выход). MS (ESI) 443 (M+H).

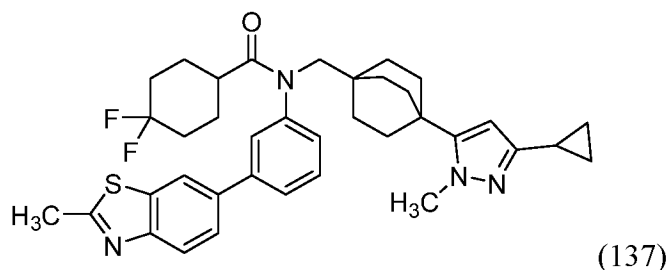
Стадия В. Пример 134. Получение N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамида

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 134А и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (5,5 мг, 8,77 мкмоль, 17% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,02 (с, 4H), 7,83 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 5,61 (с, 1H), 3,83-3,50 (м, 7H), 3,27 (с, 3H), 3,07-2,93 (м, 2H), 2,62-2,53 (м, 1H), 1,79-1,66 (м, 7H), 1,65-1,55 (м, 2H), 1,54-1,45 (м, 2H), 1,44-1,30 (м, 6H), 0,80-0,67 (м, 2H), 0,57-0,46 (м, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 511. MS (ESI) 602 (M+H).

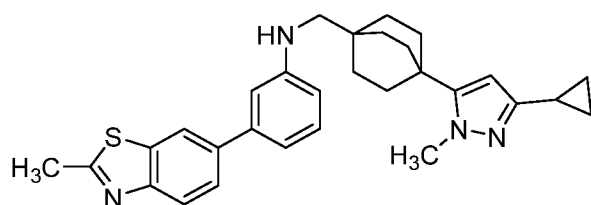
Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 134А и соответствующие кислоты в соответствующих случаях:

Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC_{50} (нМ)
135		602	4000
136		615	4000
135	^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,02 (с, 4H), 7,83 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 5,61 (с, 1H), 3,83-3,50 (м, 7H), 3,27 (с, 3H), 3,07-2,93 (м, 2H), 2,62-2,53 (м, 1H), 1,79-1,66 (м, 7H), 1,65-1,55 (м, 2H), 1,54-1,45 (м, 2H), 1,44-1,30 (м, 6H), 0,80-0,67 (м, 2H), 0,57-0,46 (м, 2H)		
136	^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,03 (с, 4H), 7,86 (с, 1H), 7,79 (ушир. д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,65-7,58 (м, 1H), 7,57-7,50 (м, 1H), 5,62 (с, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,36-3,30 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 2,80-2,69 (м, 2H), 2,64 (ушир. с, 2H), 1,93-1,77 (м, 4H), 1,76-1,55 (м, 10H), 1,50-1,34 (м, 6H), 1,28-1,21 (м, 1H), 0,79-0,69 (м, 2H), 0,56-0,47 (м, 2H)		

N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,4-дифтор-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)циклогексан-1-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 137А. Получение N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)анилина



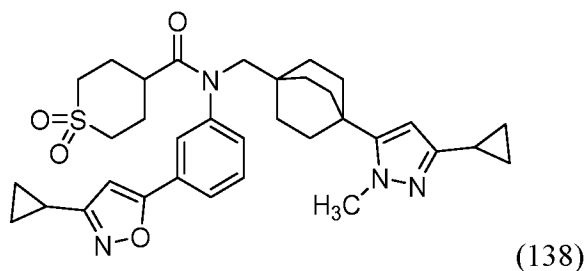
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 131В и промежуточное соединение 90А. (72 мг, 0,149 ммоль, 64% выход). MS (ESI) 483 (M+H).

Стадия В. Пример 137. Получение N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,4-дифтор-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)циклогексан-1-карбоксамида

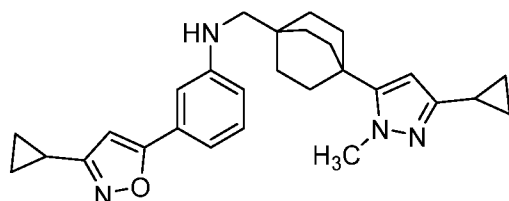
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 137А и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (6,9 мг, 10,61 мкмоль, 17% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,45 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,00 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,87-7,78 (м, 2H), 7,75 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 7,56 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,47-7,39 (м, 1H), 5,63 (с, 1H), 3,72 (с, 5H), 2,86-2,80 (м, 3H), 2,03-1,91 (м, 2H), 1,86-1,50 (м, 14H), 1,47-1,34 (м, 6H), 0,78-0,70 (м, 2H), 0,57-0,51 (м, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 449. MS (ESI) 629 (M+H).

Пример 138

N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2H-тиопиран-4-карбоксамид-1,1-диоксид



Стадия А. Промежуточное соединение 138А. Получение N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)анилина

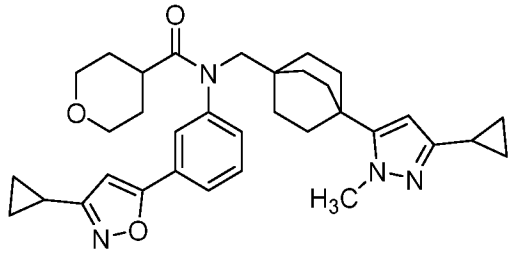
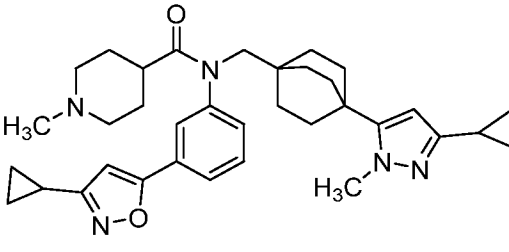


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 131В и промежуточное соединение 147В. (110 мг, 0,236 ммоль, 76% выход). MS (ESI) 443 (M+H).

Стадия В. Пример 138. Получение N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-тиопиран-4-карбоксамид-1,1-диоксида

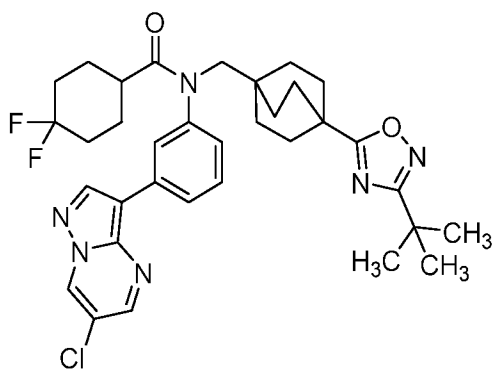
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 138А и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (10,3 мг, 0,017 ммоль, 29% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,85 (с, 1H), 7,78 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,64-7,48 (м, 2H), 6,92 (с, 1H), 5,61 (с, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,66-3,44 (м, 2H), 3,10-2,86 (м, 4H), 2,73-2,63 (м, 1H), 2,13-1,88 (м, 5H), 1,79-1,60 (м, 6H), 1,48-1,30 (м, 7H), 1,12-1,01 (м, 2H), 0,87-0,78 (м, 2H), 0,77-0,69 (м, 2H), 0,55-0,49 (м, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 1582. MS (ESI) 603 (M+H).

Следующие соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 138А и соответствующие кислоты в соответствующих случаях:

Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (нМ)
139		554	87
140		568	2644
139	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,84 (с, 1H), 7,77 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 7,64-7,44 (м, 2H), 6,92 (с, 1H), 5,61 (с, 1H), 3,82-3,68 (м, 6H), 3,65-3,40 (м, 2H), 3,09-2,89 (м, 2H), 2,12-1,98 (м, 1H), 1,78-1,52 (м, 9H), 1,50-1,25 (м, 8H), 1,13-0,99 (м, 2H), 0,87-0,78 (м, 2H), 0,77-0,68 (м, 2H), 0,57-0,46 (м, 2H)		
140	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,83 (с, 1H), 7,77 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 7,63-7,56 (м, 1H), 7,55-7,46 (м, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,61 (с, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,67-3,46 (м, 2H), 2,70 (тдд, J=1,9, 4,1, 11,2 Гц, 2H), 2,23-2,13 (м, 1H), 2,11-1,95 (м, 4H), 1,78-1,64 (м, 7H), 1,63-1,45 (м, 6H), 1,43-1,26 (м, 6H), 1,11-1,01 (м, 2H), 0,86-0,79 (м, 2H), 0,78-0,69 (м, 2H), 0,56-0,47 (м, 2H)		

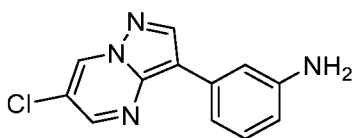
Пример 141

N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(6-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид



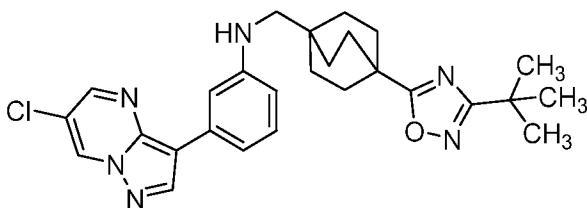
(141)

Стадия А: Промежуточное соединение 141А. Получение 3-(6-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)анилина



К перемешанному раствору 3-бром-6-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидина (600 мг, 2,58 ммоль) и (3-аминофенил)бороновой кислоты (424 мг, 3,10 ммоль) в диоксане (10 мл) при комнатной температуре добавляли раствор трикалийфосфата (1644 мг, 7,74 ммоль) в воде (1,0 мл). Реакционную смесь дегазировали и обратно заполняли аргоном. К реакционной смеси добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (105 мг, 0,129 ммоль), и герметизировали флакон. Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (25 мл), промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 12 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 50% В; скорость потока = 30 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 1,430 ммоль, 55% выход) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) 245 (M+H).

Стадия В: Промежуточное соединение 141В. Получение N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(6-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)анилина



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 141А и промежуточное соединение 69С в соответствующих случаях (190 мг, 0,387 ммоль, 72% выход). MS (ESI) 491 (M+H).

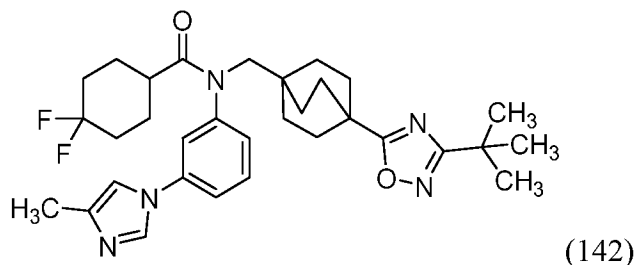
Стадия С: Пример 141. Получение N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(6-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксиамида

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 141В и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (0,7 мг, 1,099 мкмоль, 4% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,62 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,75 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,09 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,53 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,33 (ушир. д, $J=8,1$ Гц, 1H), 3,65

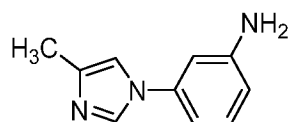
(с, 2H), 2,03-1,91 (м, 2H), 1,85-1,73 (м, 8H), 1,70-1,50 (м, 4H), 1,48-1,37 (м, 7H), 1,25 (с, 9H).
 FXR EC₅₀ (нМ) = 549. MS (ESI) 637 (M+H).

Пример 142

N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,4-дифтор-N-(3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)фенил)циклогексан-1-карбоксамид

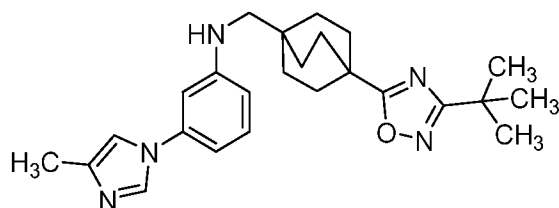


Стадия А. Промежуточное соединение 142А. Получение 3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)анилина



Смесь 3-йоданилина (1,5 г, 6,85 ммоль), 4-метил-1H-имидазола (0,84 г, 10,27 ммоль), оксида меди (I) (0,196 г, 1,37 ммоль), KOH (0,385 г, 6,87 ммоль) и DMSO (15 мл) перемешивали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (20 мл) и водой (30 мл). Органический слой разделяли, и экстрагировали водный слой этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 12 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 40% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (0,68 г, 3,93 ммоль, 57% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. MS (ESI) 174 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 142В. Получение N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)анилина



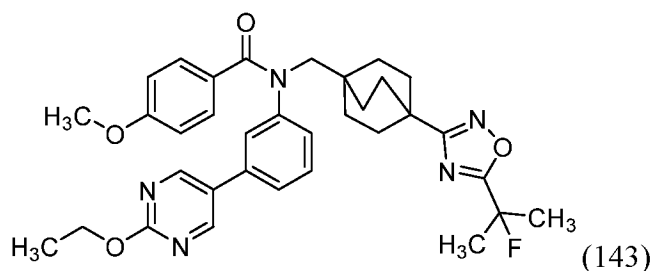
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 142A и промежуточное соединение 69C в соответствующих случаях (220 мг, 0,524 ммоль, 69% выход). MS (ESI) 420 (M+H).

Стадия С. Пример 142. Получение N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,4-дифтор-N-(3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)фенил)циклогексан-1-карбоксамида

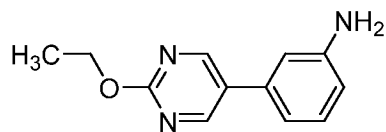
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 142B и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (11,9 мг, 0,020 ммоль, 42% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,28 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,66-7,60 (м, 1H), 7,59-7,50 (м, 2H), 7,43-7,34 (м, 1H), 3,72-3,55 (м, 2H), 2,48-2,39 (м, 1H), 2,23-2,13 (м, 3H), 2,03-1,89 (м, 2H), 1,85-1,68 (м, 8H), 1,67-1,49 (м, 4H), 1,46-1,38 (м, 6H), 1,29-1,23 (м, 9H). FXR EC₅₀ (нМ) = 721. MS (ESI) 566 (M+H).

Пример 143

N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4-метоксибензамид

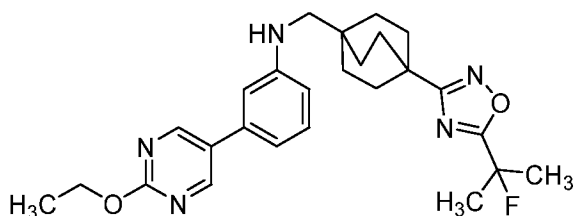


Стадия А: Промежуточное соединение 143А. Получение 3-(2-этоксипиримидин-5-ил)анилина



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 87B, осуществляя замену на 5-бром-2-этоксипиримидин и (3-аминофенил)бороновую кислоту в соответствующих случаях (0,9 г, 4,18 ммоль, 71% выход). MS (ESI) 216 (M+H).

Стадия В: Промежуточное соединение 143В. Получение 3-(2-этоксипиримидин-5-ил)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



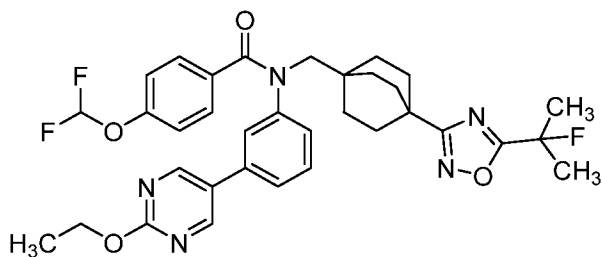
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 143A и промежуточное соединение 128C в соответствующих случаях (260 мг, 0,558 ммоль, 74% выход). MS (ESI) 466 (M+H).

Стадия С: Пример 143. Получение N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4-метоксибензамида

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 143B и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (2,1 мг, 3,42 мкмоль, 10% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,80 (с, 2 H), 7,64 (с, 1 H), 7,45-7,52 (м, 1 H), 7,32 (т, J=7,83 Гц, 1 H), 7,10-7,22 (м, 3 H), 6,70-6,78 (м, 2 H), 4,40 (кв, J=7,01 Гц, 2 H), 3,91 (с, 2 H), 3,68 (с, 3 H), 1,70-1,81 (м, 12 H), 1,43-1,54 (м, 6 H), 1,36 (т, J=6,97 Гц, 3 H). FXR EC₅₀ (нМ) = 202. MS (ESI) 600 (M+H).

Пример 144

4-(Дифторметокси)-N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бензамид

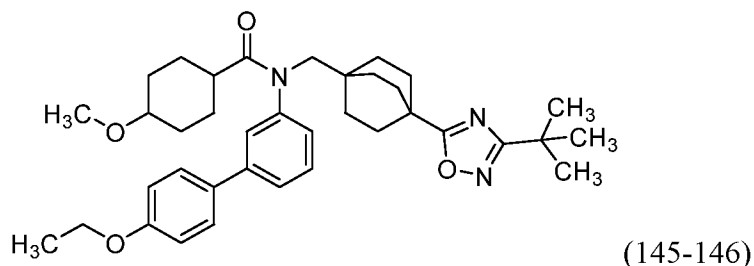


(144)

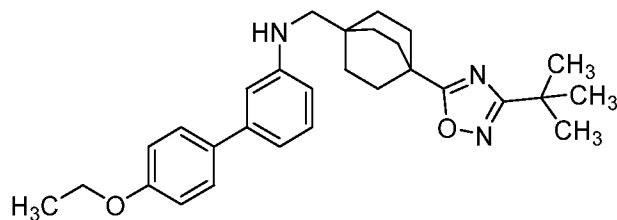
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 143B и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (4,3 мг, 6,76 мкмоль, 21% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,80 (с, 2 H), 7,63-7,71 (м, 1 H), 7,46-7,54 (м, 1 H), 7,07-7,41 (м, 5 H), 6,89-7,04 (м, 2 H), 4,40 (кв, J=7,09 Гц, 2 H), 3,92 (с, 2 H), 1,71-1,85 (м, 12 H), 1,42-1,57 (м, 6 H), 1,36 (т, J=7,09 Гц, 3 H). FXR EC₅₀ (нМ) = 334. MS (ESI) 636 (M+H).

Примеры 145 и 146

N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-этоксидифенил)-3-ил)-4-метоксициклогексан-1-карбоксамид (изомер I и изомер II)



Стадия А: Промежуточное соединение 145А. Получение N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4'-этоксидифенил)-3-амин



Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 113А и промежуточное соединение 69С в соответствующих случаях (320 мг, 0,696 ммоль, 91% выход). MS (ESI) 460 (M+H).

Стадия В: Пример 145 и 146. Получение 2-(5-(4-((N-(4'-этоксидифенил)-3-ил)-4-метоксициклогексан-1-карбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилпропан-1-оля

Указанные в заголовке соединения получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 145А и соответствующую кислоту в соответствующих случаях.

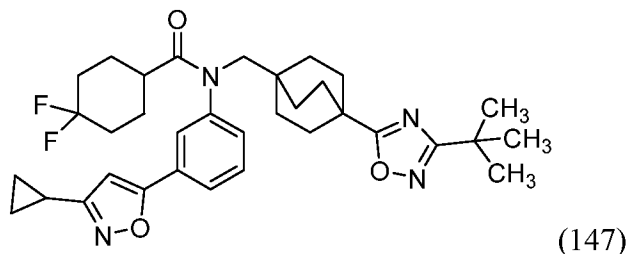
Пример 145: изомер I: (4,2 мг, 7,01 мкмоль, 21% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,56-7,71 (м, 4 H), 7,43-7,54 (м, 1 H), 7,32 (ушир. д, $J=7,34$ Гц, 1 H), 6,98-7,09 (м, 2 H), 4,08 (кв, $J=7,09$ Гц, 2 H), 3,57-3,70 (м, 2 H), 3,11-3,19 (м, 3 H), 2,96-3,07 (м, 1 H), 2,15-2,27 (м, 1 H), 1,88-2,00 (м, 2 H), 1,74-1,86 (м, 6 H), 1,64-1,72 (м, 2 H), 1,38-1,50 (м, 8 H), 1,36 (т, $J=6,97$ Гц, 3 H), 1,22-1,29 (м, 9 H), 0,64-0,78 (м, 2 H). FXR EC₅₀ (нМ) = 303. MS (ESI) 600 (M+H).

Пример 146: изомер II: (8,3 мг, 0,014 ммоль, 42% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,54-7,70 (м, 4 H), 7,43-7,53 (м, 1 H), 7,26-7,35 (м, 1 H), 7,03 (д, $J=8,80$ Гц, 2 H), 4,02-4,14 (м, 2 H), 3,57-3,68 (м, 2 H), 3,22-3,27 (м, 1 H), 3,16 (с, 3 H), 2,27-2,36 (м, 1 H), 1,72-1,95

(м, 8 H), 1,56-1,71 (м, 2 H), 1,31-1,50 (м, 11 H), 1,17-1,30 (м, 9 H), 0,98-1,11 (м, 2 H). FXR EC₅₀ (нМ) = 402. MS (ESI) 600 (M+H).

Пример 147

N-((4-(3-(*tert*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид



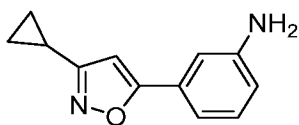
Стадия А. Промежуточное соединение 147А1 и промежуточное соединение 147А2.
Получение 3-циклопропил-5-(3-нитрофенил)изоксазола и 5-циклопропил-3-(3-нитрофенил)изоксазола



Промежуточное соединение 147А1 Промежуточное соединение 147А2

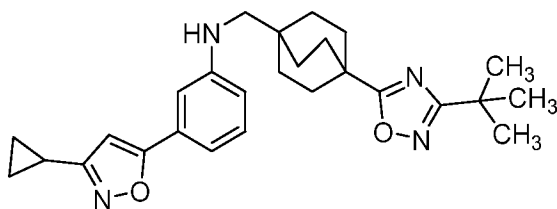
К перемешанному раствору промежуточного соединения 40А (1,7 г, 7,29 ммоль) в MeOH (30 мл) при комнатной температуре добавляли гидрохлорид гидроксилamina (2,026 г, 29,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали в условиях пониженного давления, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 40 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 40% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г) в виде не совсем белого твердого вещества (смесь изомеров). Изомеры разделяли путем использования SFC с получением промежуточного соединения 147А1 (400 мг, 1,73 ммоль, 24% выход) в виде не совсем белого твердого вещества, MS (ESI) 231,2 (M+H), и промежуточного соединения 147А2 (900 мг, 3,91 ммоль, 53% выход) в виде не совсем белого твердого вещества, MS (ESI) 231,2 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 147В. Получение 3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)анилина



К перемешанному раствору промежуточного соединения 147А1 (400 мг, 1,74 ммоль) в этаноле (8 мл), THF (4 мл) и воде (2 мл) при комнатной температуре добавляли цинк (1704 мг, 26,1 ммоль) и хлорид аммония (1394 мг, 26,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, остаток разбавляли этилацетатом и фильтровали через слой Celite. Фильтрат промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; А = Hex, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 60% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 1,498 ммоль, 86% выход) в виде коричневого твердого вещества, MS (ESI) 201 (M+1).

Стадия С. Промежуточное соединение 147С. Получение N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)анилина



Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого воска в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 147В и промежуточное соединение 69С в соответствующих случаях (40 мг, 0,090 ммоль, 60% выход). MS (ESI) 447,2 (M+H).

Стадия D. Пример 147. Получение N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамида

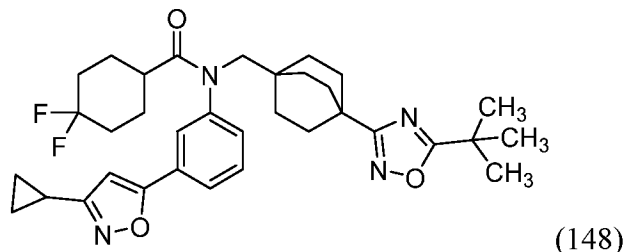
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 147С и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (3,0 мг, 5,06 мкмоль, 11% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,85 (с, 1H), 7,78 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,65-7,46 (м, 2H), 6,91 (с,

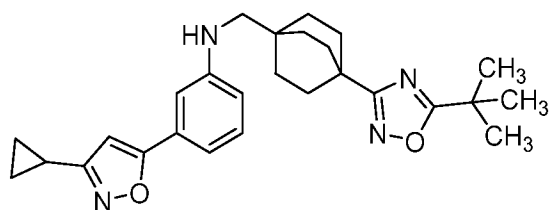
1H), 3,63 (ушир. с, 2H), 2,39 (ушир. с, 1H), 2,11-2,04 (м, 1H), 1,96 (ушир. с, 2H), 1,86-1,74 (м, 6H), 1,74-1,54 (м, 6H), 1,46-1,36 (м, 6H), 1,31 -1,20 (м, 9H), 1,11-1,01 (м, 2H), 0,87-0,77 (м, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 205. MS (ESI) 593 (M+H).

Пример 148

N-((4-(5-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 148А. Получение N-((4-(5-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)анилина



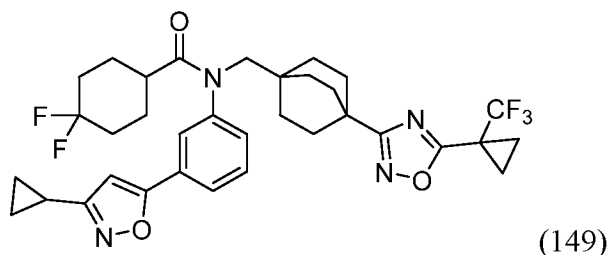
Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого воска в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 147В и промежуточное соединение 88F в соответствующих случаях (40 мг, 0,090 ммоль, 59% выход). MS (ESI) 447 (M+H).

Стадия В. Пример 148. Получение N-((4-(5-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксиамида

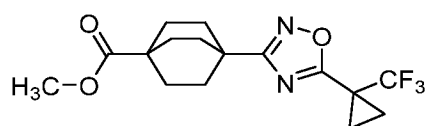
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 148А и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (3,1 мг, 5,17 мкмоль, 11% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,85 (ушир. с, 1H), 7,78 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,66-7,45 (м, 2H), 6,92 (с, 1H), 3,62 (ушир. с, 2H), 2,39 (ушир. с, 1H), 2,12-2,02 (м, 1H), 1,96 (ушир. с, 2H), 1,82-1,49 (м, 12H), 1,46-1,29 (м, 15H), 1,11-1,00 (м, 2H), 0,90-0,77 (м, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 107. MS (ESI) 593 (M+H).

Пример 149

N-(3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)фенил)-4,4-дифтор-N-((4-(5-(1-(трифторметил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексан-1-карбоксамид

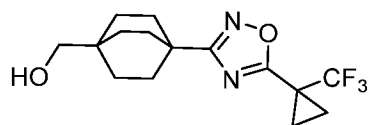


Стадия А. Промежуточное соединение 149А. Получение метил-4-(5-(1-(трифторметил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



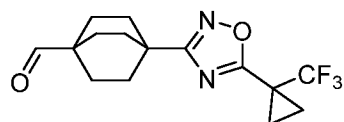
Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1А, осуществляя замену на промежуточное соединение 88С в соответствующих случаях (900 мг, 2,61 ммоль, 84% выход). MS (ESI) 345 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 149В. Получение (4-(5-(1-(трифторметил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола



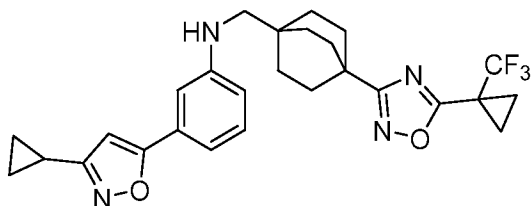
Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1В, осуществляя замену на промежуточное соединение 149А в соответствующих случаях (750 мг, 2,371 ммоль, 91% выход). MS (ESI) 317 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 149С. Получение 4-(5-(1-(трифторметил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбальдегида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1С, осуществляя замену на промежуточное соединение 149В в соответствующих случаях (600 мг, 1,871 ммоль, 79% выход). MS (ESI) 315 (M+H).

Стадия D. Промежуточное соединение 149D. Получение 3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)-N-((4-(5-(1-(трифторметил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



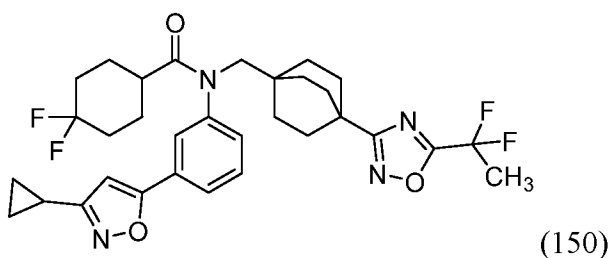
Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого воска в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 147B и промежуточное соединение 149C в соответствующих случаях (40 мг, 0,080 ммоль, 57% выход). MS (ESI) 499,2 (M+H).

Стадия E. Пример 149. Получение N-(3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)фенил)-4,4-дифтор-N-((4-(5-(1-(трифторметил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексан-1-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 149D и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (1,5 мг, 2,327 мкмоль, 6% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,85 (с, 1H), 7,77 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,66-7,48 (м, 2H), 6,91 (с, 1H), 3,61 (ушир. с, 2H), 2,37 (ушир. с, 1H), 2,11-2,02 (м, 1H), 1,95 (м, 2H), 1,82-1,55 (м, 14H), 1,49 (д, J=12,5 Гц, 2H), 1,45-1,29 (м, 6H), 1,10-1,01 (м, 2H), 0,87-0,75 (м, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 78. MS (ESI) 645 (M+H).

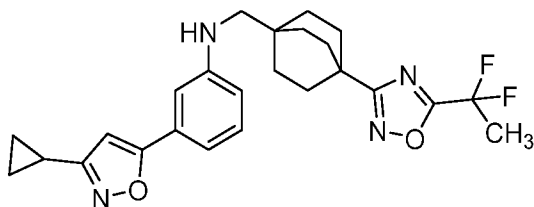
Пример 150

N-(3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)фенил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид



(150)

Стадия A. Промежуточное соединение 150A. Получение 3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



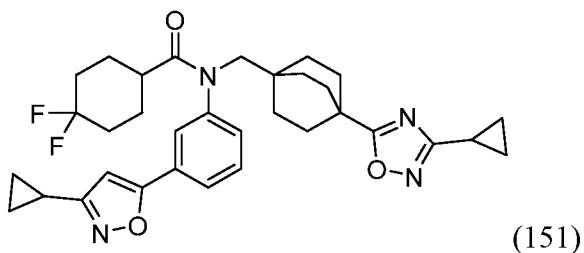
Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого воска в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 147B и промежуточное соединение 105C в соответствующих случаях (100 мг, 0,220 ммоль, 55% выход). MS (ESI) 455,2 (M+H).

Стадия В. Пример 150. Получение N-(3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)фенил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамида

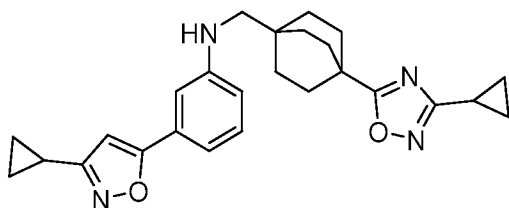
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 150A и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (5,3 мг, 8,82 мкмоль, 20% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,86 (с, 1H), 7,78 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 7,65-7,48 (м, 2H), 6,92 (с, 1H), 3,77-3,49 (м, 2H), 2,44-2,35 (м, 1H), 2,21-2,01 (м, 4H), 1,99-1,85 (м, 2H), 1,82-1,66 (м, 8H), 1,64-1,47 (м, 4H), 1,46-1,31 (м, 6H), 1,11-1,01 (м, 2H), 0,87-0,76 (м, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 38. MS (ESI) 601 (M+H).

Пример 151

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид



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



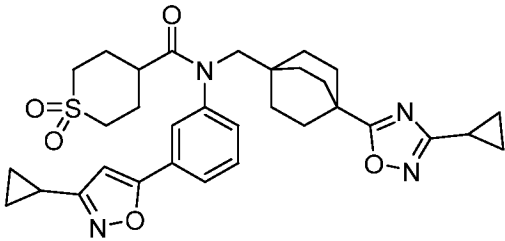
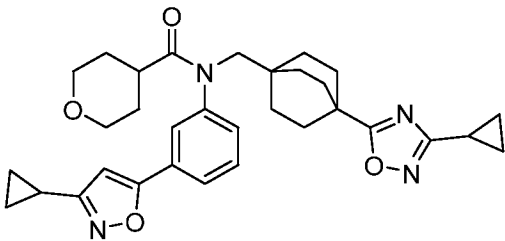
Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого воска в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F,

осуществляя замену на промежуточное соединение 147В и промежуточное соединение 2F в соответствующих случаях (190 мг, 0,441 ммоль, 88% выход). MS (ESI) 431,2 (M+H).

Стадия В. Пример 151. Получение N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамида

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 151А и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (0,5 мг, 0,867 мкмоль, 2% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (с, 1H), 7,77 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 7,65-7,47 (м, 2H), 6,91 (с, 1H), 3,73-3,48 (м, 2H), 2,89 (с, 1H), 2,73 (с, 1H), 2,43-2,34 (м, 1H), 2,11-1,86 (м, 5H), 1,83-1,67 (м, 9H), 1,66-1,54 (м, 3H), 1,48 (ушир. д, J=2,4 Гц, 1H), 1,44-1,29 (м, 6H), 1,23 (с, 1H), 1,10-0,97 (м, 4H), 0,84-0,79 (м, 4H). FXR EC₅₀ (нМ) = 38. MS (ESI) 577 (M+H).

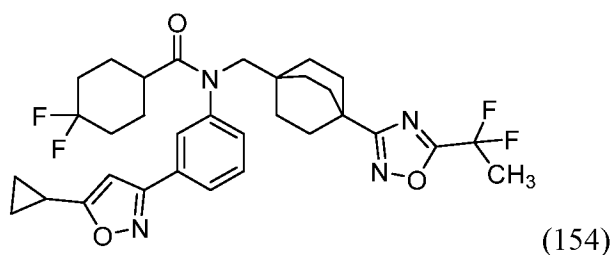
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 151А и соответствующие кислоты в соответствующих случаях:

Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (нМ)
152		591	662
153		543	57
152	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,86 (с, 1H), 7,78 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,63-7,52 (м, 2H), 6,91 (с, 1H), 3,68-3,51 (м, 2H), 3,03-2,89 (м, 4H), 2,66-2,59 (м, 1H), 2,11-1,93 (м, 6H), 1,81-1,71 (м, 6H), 1,45-1,35 (м, 6H), 1,11-1,05 (м, 2H), 1,04-0,98 (м, 2H), 0,86-0,79 (м, 4H)		

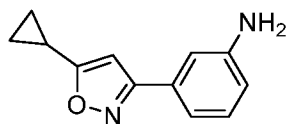
Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (нМ)
153	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,85 (с, 1H), 7,80-7,73 (м, 1H), 7,66-7,49 (м, 2H), 6,92 (с, 1H), 3,80-3,69 (м, 2H), 3,68-3,45 (м, 2H), 3,06-2,91 (м, 2H), 2,10-1,99 (м, 2H), 1,82-1,72 (м, 6H), 1,67-1,53 (м, 2H), 1,51-1,31 (м, 8H), 1,11-0,97 (м, 4H), 0,86-0,79 (м, 4H) (Примечание: 1 протон маскировался пиком DMSO)		

Пример 154

N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид

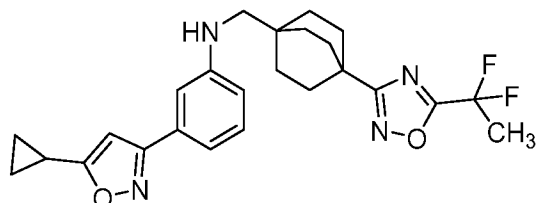


Стадия А. Промежуточное соединение 154А. Получение 3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)анилина



К перемешанному раствору промежуточного соединения 147А (900 мг, 3,91 ммоль) в этаноле (8 мл), THF (4 мл) и воде (2 мл) при комнатной температуре добавляли цинк (3834 мг, 58,6 ммоль) и хлорид аммония (3137 мг, 58,6 ммоль). Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, остаток разбавляли этилацетатом и фильтровали через слой Celite. Фильтрат промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; А = Hex, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 60% В; скорость потока = 30 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, 3,50 ммоль, 89% выход) в виде коричневого воска. MS (ESI) 201 (M+1).

Стадия В. Промежуточное соединение 154В. Получение 3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)анилина



Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого воска в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 154А и промежуточное соединение 105С в соответствующих случаях (150 мг, 0,330 ммоль, 83% выход). MS (ESI) 455 (M+H).

Стадия С. Пример 154. Получение N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамида

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 154В и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (3,0 мг, 4,99 мкмоль, 11% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,93-7,73 (м, 2H), 7,57 (ушир. с, 2H), 6,85 (с, 1H), 3,64 (ушир. с, 2H), 2,41 (д, J=8,6 Гц, 1H), 2,26-2,06 (м, 4H), 1,97 (ушир. с, 2H), 1,86-1,53 (м, 12H), 1,53-1,29 (м, 6H), 1,18-1,07 (м, 2H), 1,00-0,89 (м, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 57. MS (ESI) 601 (M+H).

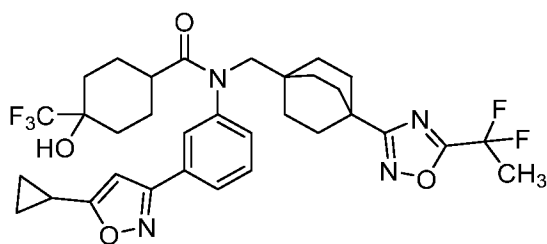
Следующие соединения синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 154В и соответствующие кислоты в соответствующих случаях:

Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (нМ)
155		615	289
156		567	44

Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC ₅₀ (нМ)
155	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,89-7,76 (м, 2H), 7,63-7,48 (м, 2H), 6,86 (с, 1H), 3,80-3,53 (м, 2H), 3,06-2,87 (м, 4H), 2,72-2,64 (м, 1H), 2,25-1,89 (м, 8H), 1,84-1,68 (м, 6H), 1,50-1,35 (м, 6H), 1,15-1,06 (м, 2H), 0,98-0,89 (м, 2H)		
156	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,88-7,75 (м, 2H), 7,64-7,54 (м, 2H), 6,86 (с, 1H), 3,81-3,47 (м, 4H), 3,06-2,92 (м, 2H), 2,49-2,42 (м, 1H), 2,25-2,05 (м, 4H), 1,85-1,69 (м, 5H), 1,68-1,55 (м, 2H), 1,52-1,30 (м, 7H), 1,16-1,07 (м, 2H), 0,97-0,88 (м, 2H)		

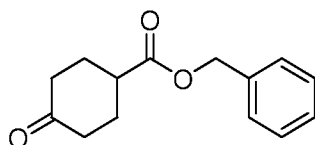
Примеры 157 и 158

N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексан-1-карбоксамид



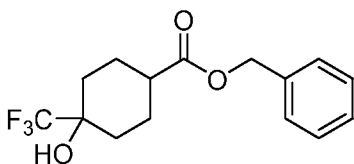
(157-158)

Стадия А. Промежуточное соединение 157А. Получение бензил-4-оксоциклогексан-1-карбоксилата



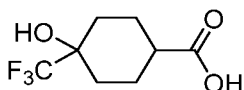
К перемешанному раствору 4-оксоциклогексан-1-карбоновой кислоты (10 г, 70,3 ммоль) в ацетоне (20 мл) при комнатной температуре добавляли K₂CO₃ (19,44 г, 141 ммоль) и бензилбромид. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл) сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 80 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 60% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (14 г, 60 ммоль, 86% выход) в виде коричневого масла. MS (ESI) 233,2 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 157В. Получение бензил-4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексан-1-карбоксилата



К перемешанному раствору промежуточного соединения 157А (5,5 г, 23,68 ммоль) в THF (200 мл) при 0°C добавляли триметил(трифторметил)силан (5,05 г, 35,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 10 мин. К реакционной смеси при 0°C добавляли TBAF (7,10 мл, 7,10 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и разбавляли остаток этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 120 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 30% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереоизомеров (500 мг, 1,654 ммоль, 7% выход) в виде коричневого воска. MS (ESI) 320 (M+18).

Стадия С. Промежуточное соединение 157С. Получение 4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексан-1-карбоновой кислоты (смесь *цис*- и *транс*-изомеров)



Перемешанный раствор промежуточного соединения 157В (500 мг, 1,654 ммоль) в этилацетате (10 мл) дегазировали и обратно заполняли аргоном. К реакционной массе добавляли Pd-C (176 мг, 0,165 ммоль), и перемешивали в атмосфере водорода (1 атм, баллон) в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через Celite, и концентрировали фильтрат с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереоизомеров (300 мг, 1,414 ммоль, 85% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,55-1,65 (м, 3H), 1,70-1,90 (м, 5H), 5,72 (с, 1H), 12,20 (с, 1H). Это неочищенное соединение переносили на следующую стадию в полученном виде без дополнительной очистки.

Стадия D. Примеры 157 и 158. Получение N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексан-1-карбоксамида

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 154В и

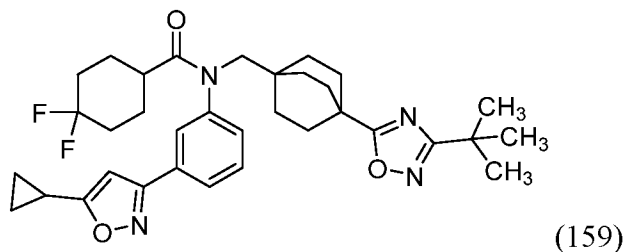
промежуточное соединение 157C в соответствующих случаях. Изомеры очищали методом препаративной HPLC с получением:

Пример 157 (1 мг, 1,542 мкмоль, 3% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,86-7,75 (м, 2H), 7,63-7,47 (м, 2H), 6,85 (с, 1H), 3,73-3,60 (м, 2H), 2,95-2,84 (м, 1H), 2,82-2,69 (м, 2H), 2,38-2,27 (м, 2H), 2,24-2,05 (м, 4H), 1,86-1,68 (м, 6H), 1,52-1,35 (м, 6H), 1,16-1,07 (м, 2H), 0,97-0,86 (м, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 242. MS (ESI) 649 (M+H).

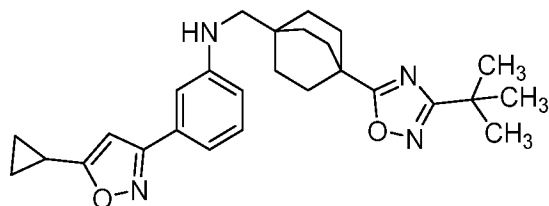
Пример 158 (1 мг, 1,542 мкмоль, 3% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84-7,76 (м, 2H), 7,61-7,50 (м, 2H), 6,84 (с, 1H), 5,68 (с, 1H), 3,62 (ушир. с, 2H), 2,23-2,05 (м, 5H), 1,83-1,69 (м, 8H), 1,67-1,59 (м, 4H), 1,57-1,46 (м, 6H), 1,16-1,04 (м, 4H), 0,97-0,91 (м, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 195. MS (ESI) 649 (M+H).

Пример 159

N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 159А. Получение N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)анилина



Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого воска в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 154А и промежуточное соединение 69С в соответствующих случаях (40 мг, 0,090 ммоль, 59% выход). MS (ESI) 447,2 (M+H).

Стадия В. Пример 159. Получение N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксиамида

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 159А и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (4,1 мг, 6,92 мкмоль, 15% выход).

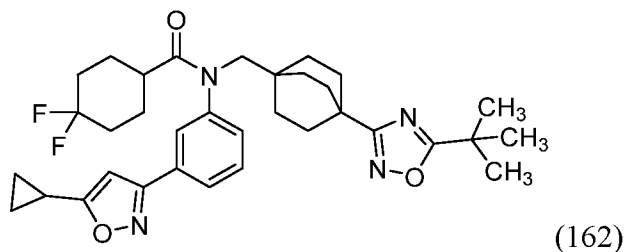
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,87-7,76 (м, 2H), 7,62-7,50 (м, 2H), 6,86 (с, 1H), 3,63 (ушир. с, 2H), 2,46-2,36 (м, 1H), 2,24-2,16 (м, 1H), 1,95 (ддд, $J=3,1, 3,8, 8,1$ Гц, 2H), 1,85-1,75 (м, 6H), 1,74-1,47 (м, 6H), 1,45-1,34 (м, 6H), 1,26 (с, 9H), 1,15-1,07 (м, 2H), 0,97-0,90 (м, 2H). FXR EC_{50} (нМ) = 78. MS (ESI) 593 (M+H).

Следующие соединения синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 159А и соответствующие кислоты в соответствующих случаях:

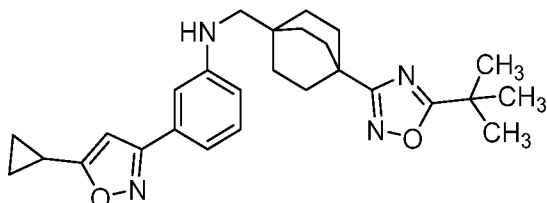
Пример №	Структура	MS (ESI) (M+H)	FXR EC_{50} (нМ)
160		607	701
161		559	77
160	^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 7,87-7,78 (м, 2H), 7,62-7,53 (м, 2H), 6,85 (с, 1H), 3,74-3,51 (м, 2H), 3,03-2,91 (м, 4H), 2,70-2,63 (м, 1H), 2,24-2,16 (м, 1H), 2,10-1,90 (м, 4H), 1,87-1,70 (м, 6H), 1,46-1,36 (м, 6H), 1,25 (с, 9H), 1,16-1,07 (м, 2H), 0,97-0,90 (м, 2H)		
161	^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,81-7,79 (м, 2H), 7,57-7,56 (м, 2H), 6,58 (с, 1H), 3,70-3,55 (м, 2H), 3,80-3,70 (м, 2H), 3,50-2,90 (м, 3H), 2,25-2,15 (м, 1H), 1,85-1,75 (м, 6H), 1,65-1,55 (м, 2H), 1,50-1,40 (м, 8H), 1,25 (с, 9H), 1,25-1,10 (м, 2H), 1,00-0,90 (м, 2H)		

Пример 162

N-((4-(5-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид



Стадия А. Промежуточное соединение 162А. Получение N-((4-(5-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)анилина



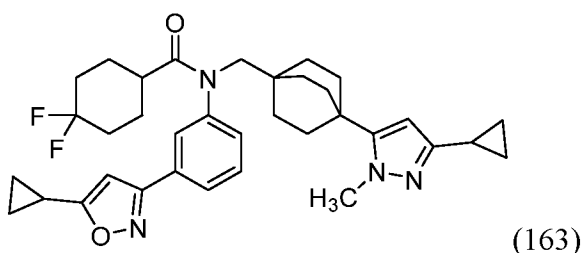
Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого воска в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на промежуточное соединение 154А и промежуточного соединения 88F в соответствующих случаях (70 мг, 0,157 ммоль, 100% выход). MS (ESI) 447 (M+H).

Стадия В. Пример 162. Получение N-((4-(5-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 162А и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (6,0 мг, 10,08 мкмоль, 22% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,89-7,73 (м, 2H), 7,64-7,47 (м, 2H), 6,86 (с, 1H), 3,77-3,44 (м, 2H), 2,44-2,35 (м, 1H), 2,19 (тт, J=4,9, 8,4 Гц, 1H), 2,05-1,87 (м, 2H), 1,82-1,66 (м, 9H), 1,65-1,53 (м, 3H), 1,53-1,46 (м, 1H), 1,43-1,35 (м, 6H), 1,33 (с, 9H), 1,16-1,06 (м, 2H), 0,97-0,88 (м, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 41. MS (ESI) 593 (M+H).

Пример 163

N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид

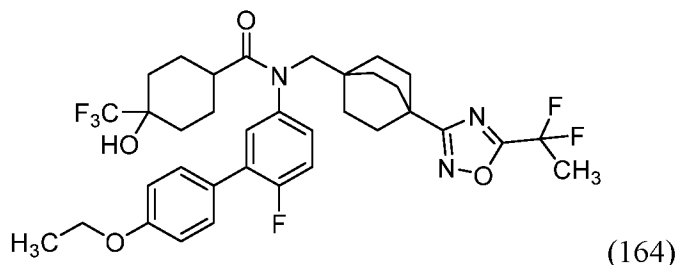


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 139С и соответствующую кислоту в соответствующих случаях (5,0 мг, 8,49 мкмоль, 19% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,89-7,73 (м, 2H), 7,64-7,44 (м, 2H), 6,86 (с, 1H), 5,61 (с, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,61 (ушир. с, 2H), 2,40 (ушир. с, 1H), 2,25-2,14 (м, 1H), 1,97 (ушир. с, 2H),

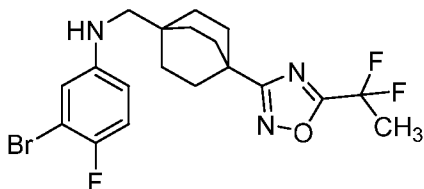
1,85-1,55 (м, 11H), 1,50 (д, J=15,9 Гц, 2H), 1,42-1,30 (м, 6H), 1,17-1,08 (м, 2H), 0,98-0,88 (м, 2H), 0,78-0,67 (м, 2H), 0,59-0,47 (м, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 130. MS (ESI) 589 (M+H).

Пример 164

N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-этокси-6-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексан-1-карбоксамид (изомер 1)

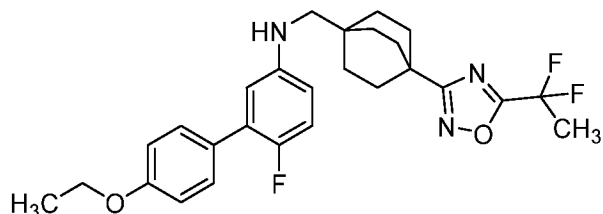


Стадия А. Промежуточное соединение 164А. Получение 3-бром-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4-фторанилина



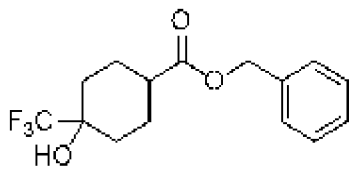
Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого воска в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на коммерчески доступный 3-бром-4-фторанилин и промежуточное соединение 105С в соответствующих случаях (140 мг, 0,315 ммоль, 24% выход). MS (ESI) 444 (M+H).

Стадия В. Промежуточное соединение 164В. Получение N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4'-этокси-6-фтор-[1,1'-бифенил]-3-амин

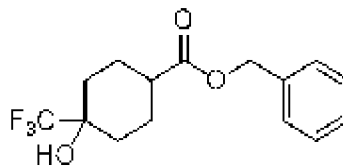


Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого воска в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 87В, осуществляя замену на коммерчески доступную (4-этоксифенил)бороновую кислоту и промежуточное соединение 164А в соответствующих случаях (110 мг, 0,227 ммоль, 63% выход). MS (ESI) 486 (M+H).

Стадия С. Промежуточное соединение 164C1 и промежуточное соединение 164C2. Получение и разделение изомеров бензил-4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексан-1-карбоксилата



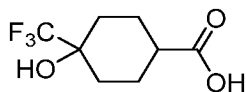
Изомер 1 164C1



Изомер 2- 164C2

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 157B, и разделяли изомеры (*цис*- и *транс*-) методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (колонка с 80 г силикагеля) путем элюирования градиентом 0-5% этилацетата в петролейном эфире с получением промежуточного соединения 164C1 (изомер 1) (1,6 г, 5,29 ммоль, 22% выход) в виде желтого масла, MS (ESI) 320 (M+18), и промежуточного соединения 164C2 (изомер 2) (1,5 г, 4,96 ммоль, 21% выход) в виде желтого масла. MS (ESI) 320 (M+18).

Стадия D. Промежуточное соединение 164D. Получение 4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексан-1-карбоновой кислоты



Перемешанный раствор промежуточного соединения 164C1 (1,6 г, 5,29 ммоль) в этилацетате (50 мл) дегазировали и обратно заполняли аргоном. К реакционной смеси добавляли Pd-C (0,563 г, 0,529 ммоль), и перемешивали в атмосфере водорода (1 атм, баллон) в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через Celite, и концентрировали фильтрат с получением указанного в заголовке соединения (900 мг, 4,24 ммоль, 80% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,13 (ушир. с, 1H), 5,70 (с, 1H), 2,15-2,26 (м, 1H), 1,40-1,80 (м, 8H).

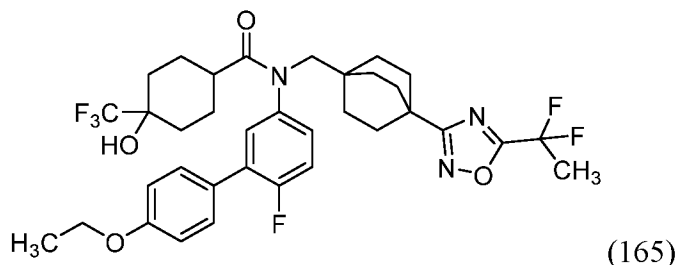
Стадия E. Пример 164. Получение N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-этокси-6-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексан-1-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 164B и промежуточное соединение 164D в соответствующих случаях (8,0 мг, 0,012 ммоль, 28% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,60-7,47 (м, 3H), 7,45-7,39 (м, 1H), 7,38-7,30 (м, 1H), 7,10-7,01 (м, 2H), 5,70 (с, 1H), 4,09 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,74-3,46 (м, 2H), 2,31-2,21 (м,

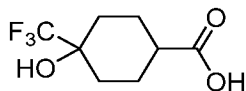
1H), 2,14 (т, J=19,7 Гц, 3H), 1,86-1,70 (м, 8H), 1,69-1,61 (м, 2H), 1,58-1,50 (м, 2H), 1,49-1,39 (м, 6H), 1,36 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,29-1,08 (м, 2H). FXR EC₅₀ (нМ) = 271. MS (ESI) 680,3 (M+1).

Пример 165

N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-этокси-6-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексан-1-карбоксамид (изомер 2)



Стадия А. Промежуточное соединение 165А. Получение (1r,4r)-4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексан-1-карбоновой кислоты



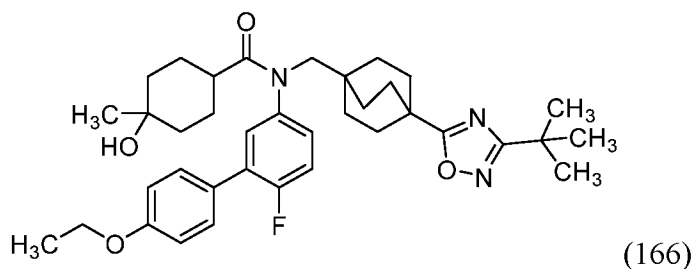
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 164D, осуществляя замену на промежуточное соединение 164C2 (изомер 2) в соответствующих случаях (400 мг, 1,885 ммоль, 63% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,24 (ушир. с, 1H), 5,71 (с, 1H), 2,56-2,59 (м, 1H), 1,72-1,87 (м, 4H), 1,54-1,65 (м, 4H).

Стадия В. Пример 165. Получение N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-этокси-6-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексан-1-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 5, осуществляя замену на промежуточное соединение 164В и промежуточное соединение 165А в соответствующих случаях (7,9 мг, 0,012 ммоль, 28% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,61-7,48 (м, 3H), 7,43 (тд, J=4,3, 7,5 Гц, 1H), 7,38-7,30 (м, 1H), 7,10-6,98 (м, 2H), 5,55 (с, 1H), 4,09 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,72-3,53 (м, 2H), 2,64-2,58 (м, 1H), 2,20-1,98 (м, 5H), 1,85-1,70 (м, 6H), 1,65-1,53 (м, 4H), 1,50-1,30 (м, 11H). FXR EC₅₀ (нМ) = 263. MS (ESI) 680,3 (M+1).

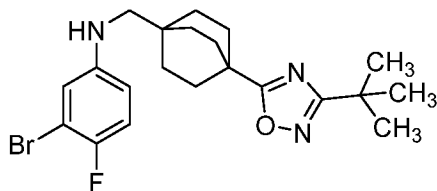
Пример 166

N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-этокси-6-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-гидрокси-4-метилциклогексан-1-карбоксамид



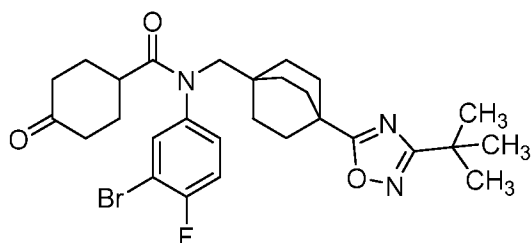
(смесь диастереоизомеров)

Стадия А. Промежуточное соединение 166А. Получение 3-бром-N-((4-(3-(*tert*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4-фторанилина



Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого воска в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 1F, осуществляя замену на коммерчески доступный 3-бром-4-фторанилин и промежуточное соединение 69С в соответствующих случаях (250 мг, 0,573 ммоль, 57% выход). MS (ESI) 438 (M+2).

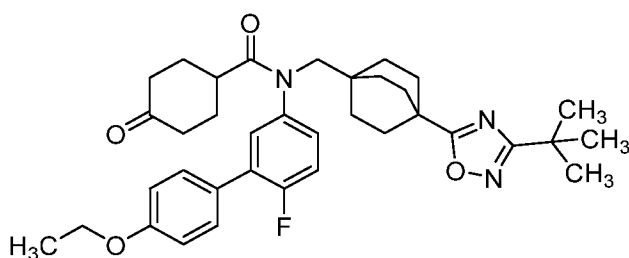
Стадия В. Промежуточное соединение 166В. Получение N-(3-бром-4-фторфенил)-N-((4-(3-(*tert*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4-оксоциклогексан-1-карбоксамид



К перемешанному раствору 4-оксоциклогексан-1-карбоновой кислоты (500 мг, 3,52 ммоль) в DCM (10 мл) и DMF (0,5 мл) при 0°C добавляли оксалилхлорид (0,65 мл, 7,03 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением 4-оксоциклогексан-1-карбонилхлорида. К перемешанному раствору промежуточного соединения 166А (150 мг, 0,344 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TEA (0,15 мл, 1,031 ммоль), и охлаждали реакционную смесь до 0-5°C. К этой реакционной смеси по каплям добавляли полученный выше 4-оксоциклогексан-1-карбонилхлорид (83 мг, 0,516 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили добавлением холодной

воды (5 мл). Органический слой разделяли, промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 24 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 30% В; скорость потока = 40 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 0,178 ммоль, 52% выход) в виде коричневого воска. MS (ESI) 560 (M+1).

Стадия С. Промежуточное соединение 166С. Получение N-((4-(3-(*т*рет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-этоксифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-оксоциклогексан-1-карбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого воска в соответствии со способом, описанным для синтеза промежуточного соединения 87В, осуществляя замену на промежуточное соединение 166В и (4-этоксифенил)бороновую кислоту в соответствующих случаях (60 мг, 0,100 ммоль, 70% выход). MS (ESI) 602,2 (M+H).

Стадия D. Пример 166. Получение N-((4-(3-(*т*рет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-этоксифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-гидрокси-4-метилциклогексан-1-карбоксамида

К перемешанному раствору промежуточного соединения 166С (80 мг, 0,133 ммоль) в THF (2 мл) при -78°C по каплям добавляли метилмагнийбромид (0,07 мл, 0,199 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония (5 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2×5 мл). Объединенные органические слои промывали водой (5 мл), солевым раствором (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (картридж с 12 г силикагеля; А = Нех, В = EtOAc; 30-мин. градиент; 0% В - 30% В; скорость потока = 340 мл/мин). Чистые фракции объединяли, концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереоизомеров (3,1 мг, 5,02 мкмоль, 4% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,59-7,47 (м, 3H), 7,44-7,29

(м, 2H), 7,06 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 4,09 (кв, J = 6,9 Гц, 2H), 3,64-3,53 (м, 2H), 2,23-2,11 (м, 1H), 1,87-1,73 (м, 6H), 1,62-1,53 (м, 2H), 1,52-1,40 (м, 10H), 1,36 (т, J = 6,9 Гц, 3H), 1,29-1,21 (м, 10H), 1,11-1,00 (м, 5H). FXR EC₅₀ (нМ) = 1076. MS (ESI) 618,2 (M+1).

Оценка биологического действия

Иллюстративные соединения согласно настоящему изобретению были протестированы в ходе транзientного метода анализа с FXR человека/Gal4-люциферазным репортером, и результаты анализа были представлены в Таблице 1.

Репортерную систему в виде слитого конструктора Gal4-hFXR использовали в качестве первичного метода анализа для охарактеризации активности соединения. Конструкт, содержащий 5 копий Gal4-промоторного отвечающего элемента, расположенных выше кДНК репортера люциферазы светлячка, стабильно экспрессировали в клетках НЕК293. Эту репортерную линию клеток поддерживали при 37°C в увлажненной атмосфере 5% CO₂ в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла (DMEM; Gibco) с добавлением 1% раствора пенициллина/стрептомицина (P/S), 500 мкг/мл зеоцина и 10% обработанной углем/декстраном фетальной бычьей сыворотки (cs-FBS). Была сконструирована другая плазида, в которой промотор цитомегаловируса человека в векторе pcDNA3.1 направляет экспрессию кДНК, кодирующей слитый белок, состоящий из ДНК-связывающего домена фактора транскрипции Gal4, слитого с лиганд-связывающим доменом FXR человека.

За сутки до трансфекции репортерные клетки в культуре отделяли от чашки добавлением трипсина и помещали в колбу T75 с плотностью, достаточной для достижения ~90% конфлюентности на следующее утро. Реагенты для трансфекции приготавливали путем раздельного разбавления 25 мкг плазмиды pcDNA3.1-Gal4-FXR в 1,87 мл Opti-MEM (Thermo-Fisher) и 40 мкл липофектамина (Lipofectamine) 2000 (Thermo-Fisher) в 1,87 мл Opti-MEM, с последующим добавлением разбавленного раствора ДНК в разбавленный раствор липофектамина 2000 и инкубированием при комнатной температуре в течение 15-20 минут. Непосредственно перед переносом к клеткам смесь дополнительно разбавляли 10 мл раствора, состоящего из DMEM, 10% cs-FBS и 1% P/S. Поддерживающие культуральные среды удаляли от клеток путем аспирации, и добавляли конечную смесь для трансфекции, после чего клетки инкубировали в течение ночи при 37°C в увлажненной атмосфере 5% CO₂. Данный протокол может быть масштабирован, и транзientно трансфицированные клетки могут быть криоконсервированы в готовом для проведения анализа формате.

Для тестирования соединений, с помощью акустического дозатора Echo (Labcyte) в лунки 384-луночного белого планшета с прозрачным дном Corning/Costar вносили 100 нл соединений (серийные разведения в DMSO). Трансфицированные клетки собирали,

подсчитывали и разбавляли так, чтобы в каждую лунку 384-луночного планшета для анализа соединений вносилось 10-25000 клеток в объеме 25 мкл. Обработанные соединениями клетки инкубировали в течение ночи при 37°C в увлажненной атмосфере 5% CO₂. На следующее утро в каждую лунку планшета добавляли 25 мкл Steady-Glo (Promega), смесь инкубировали в течение 15 мин при перемешивании встряхиванием, и измеряли люминесценцию на планшетном ридере Envision (Perkin Elmer). Фоновые данные считывания от клеток, обработанных только DMSO, вычитали из всех первичных данных считывания, и преобразовывали скорректированные значения в выраженное в процентах значение относительно ответа в контроле, полученном для 8 мкМ GW-4064. Полученные данные соответствуют 4-параметрическому логарифмическому уравнению отклика агониста для расчета значения EC₅₀.

Анализ краткосрочного воздействия *in vivo* на мышах:

Самцов мышей C57BL6/NTac массой 25-28 г приобретали у Taconic Labs (Hudson, NY) и содержали на рационе Teklad Global 18% Protein Rodent Diet (Harlan Laboratories). После акклиматизации в течение 1 недели, мышей делили на группы в зависимости от массы тела. Мышам вводили однократную пероральную дозу носителя или экспериментального соединения. Системное воздействие соединения оценивали в плазме, полученной из крови, собранной из поднижнечелюстной вены через 1 час после введения дозы и после завершения исследования (6 ч). По завершения исследования, животных подвергали эвтаназии и быстро препарировали. Медиальную долю печени отделяли, причем одну половину гомогенизировали и анализировали на предмет воздействия соединения, а другую половину сохраняли в растворе RNeasy Lysis Buffer (Qiagen). Подвздошную кишку также препарировали и сохраняли в RNeasy Lysis Buffer. Образцы тканей в RNeasy Lysis Buffer гомогенизировали с использованием гранул MP Biomedicals. РНК экстрагировали с использованием набора для выделения суммарной РНК MagMax-96 (Thermo-Fisher Scientific) в соответствии с протоколом производителя. Концентрацию РНК определяли с помощью спектрофотометра Nano-Drop 8000 (Thermo Fisher). Обратную транскрипцию проводили с использованием набора для синтеза кДНК Superscript® VILO (Invitrogen) в соответствии с протоколом производителя. PCR в реальном времени проводили с помощью Taqman PCR master mixture (Applied Biosystems) в соответствии с протоколом производителя. Все праймеры приобретали у Thermo-Fisher Scientific. Анализируемые гены мыши включают в себя Nr0b2 (кодирующий малый гетеродимерный партнер, SHP), Abcb11 (кодирующий помпу, экскретирующую соли желчных кислот, BSEP), Cyp7a1 и Cyp8b1 в печени и Fgf15, Fabp6 (кодирующий белок, связывающий желчные кислоты в подвздошной кишке, I-BABP), Slc51a (кодирующий альфа-субъединицу транспортера органических

растворенных веществ, OSTA) и Slc51b (кодирующий бета-субъединицу транспортера органических растворенных веществ, OSTB) в подвздошной кишке. Статистически значимые изменения в экспрессии гена FGF15 выражаются в виде кратного увеличения, а экспрессия CYP_{7A1} - в выраженном в процентах снижении по сравнению с контролем с несущей средой.

Другие отличительные признаки изобретения должны стать очевидными из представленного выше описания иллюстративных вариантов осуществления, которые приведены для иллюстрации настоящего изобретения и не предназначены для его ограничения. Настоящее изобретение может быть воплощено в других конкретных формах без отклонения от его сущности или существенных признаков. Настоящее изобретение охватывает все комбинации предпочтительных аспектов изобретения, отмеченных в настоящем документе. Следует понимать, что с целью описания дополнительных вариантов осуществления все без исключения варианты осуществления настоящего изобретения могут приниматься во взаимосвязи с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления. Также подразумевается, что каждый отдельный элемент вариантов осуществления представляет его собственный независимый вариант осуществления. Кроме того подразумевается, что с целью описания дополнительного варианта осуществления, любой элемент варианта осуществления может быть объединен со всеми без исключения другими элементами любого варианта осуществления.

Оценка биологического действия

Иллюстративные соединения согласно настоящему изобретению были протестированы в ходе транзientного метода анализа с FXR человека/Gal4-люциферазным репортером, и результаты анализа были представлены в разделе «Примеры» выше в настоящем документе.

Репортерную систему в виде слитого конструктора Gal4-hFXR использовали в качестве первичного метода анализа для охарактеризации активности соединения. Конструкт, содержащий 5 копий Gal4-промоторного отвечающего элемента, расположенных выше кДНК репортера люциферазы светлячка, стабильно экспрессировали в клетках HEK293. Эту репортерную линию клеток поддерживали при 37°C в увлажненной атмосфере 5% CO₂ в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла (DMEM; Gibco) с добавлением 1% раствора пенициллина/стрептомицина (P/S), 500 мкг/мл зеоцина и 10% обработанной углем/декстраном фетальной бычьей сыворотки (cs-FBS). Была сконструирована другая плазида, в которой промотор цитомегаловируса человека в векторе pcDNA3.1 направляет экспрессию кДНК, кодирующей слитый белок, состоящий из

ДНК-связывающего домена фактора транскрипции Gal4, слитого с лиганд-связывающим доменом FXR человека.

За сутки до трансфекции репортерные клетки в культуре отделяли от чашки добавлением трипсина и помещали в колбу T75 с плотностью, достаточной для достижения ~90% конфлюентности на следующее утро. Реагенты для трансфекции приготавливали путем отдельного разбавления 25 мкг плазмиды pcDNA3.1-Gal4-FXR в 1,87 мл Opti-MEM (Thermo-Fisher) и 40 мкл липофектамина (Lipofectamine) 2000 (Thermo-Fisher) в 1,87 мл Opti-MEM, с последующим добавлением разбавленного раствора ДНК в разбавленный раствор липофектамина 2000 и инкубированием при комнатной температуре в течение 15-20 минут. Непосредственно перед переносом к клеткам смесь дополнительно разбавляли 10 мл раствора, состоящего из DMEM, 10% cs-FBS и 1% P/S. Поддерживающие культуральные среды удаляли от клеток путем аспирации, и добавляли конечную смесь для трансфекции, после чего клетки инкубировали в течение ночи при 37°C в увлажненной атмосфере 5% CO₂. Данный протокол может быть масштабирован, и транзигентно трансфицированные клетки могут быть криоконсервированы в готовом для проведения анализа формате.

Для тестирования соединений, с помощью акустического дозатора Echo (Labcyte) в лунки 384-луночного белого планшета с прозрачным дном Corning/Costar вносили 100 нл соединений (серийные разведения в DMSO). Трансфицированные клетки собирали, подсчитывали и разбавляли так, чтобы в каждую лунку 384-луночного планшета для анализа соединений вносилось 10-25000 клеток в объеме 25 мкл. Обработанные соединениями клетки инкубировали в течение ночи при 37°C в увлажненной атмосфере 5% CO₂. На следующее утро в каждую лунку планшета добавляли 25 мкл Steady-Glo (Promega), смесь инкубировали в течение 15 мин при перемешивании встряхиванием, и измеряли люминесценцию на планшетном ридере Envision (Perkin Elmer). Фоновые данные считывания от клеток, обработанных только DMSO, вычитали из всех первичных данных считывания, и преобразовывали скорректированные значения в выраженное в процентах значение относительно ответа в контроле, полученном для 8 мкМ GW-4064. Полученные данные соответствуют 4-параметрическому логарифмическому уравнению отклика агониста для расчета значения EC₅₀.

Пример тестирования *in vivo*: Краткосрочный PK/PD анализ на мышах

Самцов мышей C57BL6/NTac массой 25-28 г приобретали у Taconic Labs (Hudson, NY) и содержали на рационе Teklad Global 18% Protein Rodent Diet (Harlan Laboratories). После акклиматизации в течение 1 недели, мышей делили на группы в зависимости от массы тела. Мышам вводили однократную пероральную дозу носителя или экспериментального соединения. Системное воздействие соединения оценивали в плазме,

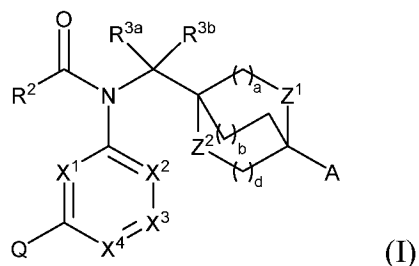
полученной из крови, собранной из поднижнечелюстной вены через 1 час после введения дозы и после завершения исследования (6 ч). По завершении исследования, животных подвергали эвтаназии и быстро препарировали. Медиальную долю печени отделяли, причем одну половину гомогенизировали и анализировали на предмет воздействия соединения, а другую половину сохраняли в растворе RNAlater (Thermo-Fisher Scientific). Подвздошную кишку также препарировали и сохраняли в RNAlater. Образцы тканей в RNAlater гомогенизировали с использованием гранул MP Biomedicals. РНК экстрагировали с использованием набора для выделения суммарной РНК MagMax-96 (Thermo-Fisher Scientific) в соответствии с протоколом производителя. Концентрацию РНК определяли с помощью спектрофотометра Nano-Drop 8000 (Thermo Fisher). Обратную транскрипцию проводили с использованием набора для синтеза кДНК Superscript® VILO (Invitrogen) в соответствии с протоколом производителя. PCR в реальном времени проводили с помощью Taqman PCR master mixture (Applied Biosystems) в соответствии с протоколом производителя. Все праймеры приобретали у Thermo-Fisher Scientific. Анализируемые гены мыши включают в себя Nr0b2 (кодирующий малый гетеродимерный партнер, SHP), Abcb11 (кодирующий помпу, экскретирующую соли желчных кислот, BSEP), Cyp7a1 и Cyp8b1 в печени и Fgf15, Fabp6 (кодирующий белок, связывающий желчные кислоты в подвздошной кишке, I-BABP), Slc51a (кодирующий альфа-субъединицу транспортера органических растворенных веществ, OSTA) и Slc51b (кодирующий бета-субъединицу транспортера органических растворенных веществ, OSTB) в подвздошной кишке. Статистически значимые изменения в экспрессии гена FGF15 выражаются в виде кратного увеличения, а экспрессия CYP_{7A1} - в выраженном в процентах снижении по сравнению с контролем с несущей средой.

Другие отличительные признаки изобретения должны стать очевидными из представленного выше описания иллюстративных вариантов осуществления, которые приведены для иллюстрации настоящего изобретения и не предназначены для его ограничения. Настоящее изобретение может быть воплощено в других конкретных формах без отклонения от его сущности или существенных признаков. Настоящее изобретение охватывает все комбинации предпочтительных аспектов изобретения, отмеченных в настоящем документе. Следует понимать, что с целью описания дополнительных вариантов осуществления все без исключения варианты осуществления настоящего изобретения могут приниматься во взаимосвязи с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления. Также подразумевается, что каждый отдельный элемент вариантов осуществления представляет его собственный независимый вариант осуществления. Кроме того подразумевается, что с целью описания дополнительного

варианта осуществления, любой элемент варианта осуществления может быть объединен со всеми без исключения другими элементами любого 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 ноль, 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 равен нулю или 1;

b равен нулю, 1 или 2;

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

Q представляет собой циклическую группу, выбранную из 3-8-членного карбоциклила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила, где упомянутая циклическая группа замещена R^1 в количестве от нуля до 4;

каждый R^1 независимо представляет собой водород, галоген, циано, гидроксил, оксо, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$ алкил), $-N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-C(O)(C_{1-6}$ алкил), $-C(O)(C_{3-6}$ циклоалкил), $-NR^x C(O)R^y$, $-C(O)OR^x$, $-C(O)NR^w R^w$, $-S(O)_2(C_{1-6}$ алкил), $-S(O)_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-NR^x S(O)_2(C_{1-6}$ алкил), $-NR^x S(O)_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-S(O)_2 NR^z R^z$, $-P(O)R^y R^y$, $-(CH_2)_{0-3}(C_{3-6}$ карбоциклил), $-O(C_{3-6}$ циклоалкил), $-O(4-6\text{-членный гетероциклил})$, $-(CH_2)_{0-3}(4-6\text{-членный гетероциклил})$ или $-(CH_2)_{0-3}(5\text{- или }6\text{-членный гетероарил})$, где каждый из упомянутых алкила, алкокси, алкенила и алкинила замещен R^{1a} в количестве от нуля до 4, и каждый из упомянутых циклоалкила, гетероциклила и гетероарила замещен R^{1b} в количестве от нуля до 4;

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

каждый R^{1b} независимо представляет собой галоген, 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 упомянутых алкила и алкокси замещен R^{1a} в количестве от нуля до 6;

R^2 представляет собой C_{6-8} карбоциклил, 6-7-членный гетероциклил, фенил или 6-членный гетероарил, где каждый из упомянутых карбоциклила, гетероциклила, фенила и гетероарила замещен R^{2b} в количестве от нуля до 3;

каждый R^{2a} независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, оксо, C_{1-3} галогеналкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, $-\text{NR}^x\text{R}^x$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкил})$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{R}^y$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^w\text{R}^w$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^y$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3} \text{ фторалкил})$, $-\text{NR}^x\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{NR}^x\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкил})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^z\text{R}^z$ или $-\text{P}(\text{O})\text{R}^y\text{R}^y$;

каждый R^{2b} независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, оксо, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, $-\text{NR}^x\text{R}^x$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})$ или $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, где каждый из упомянутых алкила и алкокси замещен R^{2a} в количестве от нуля до 6;

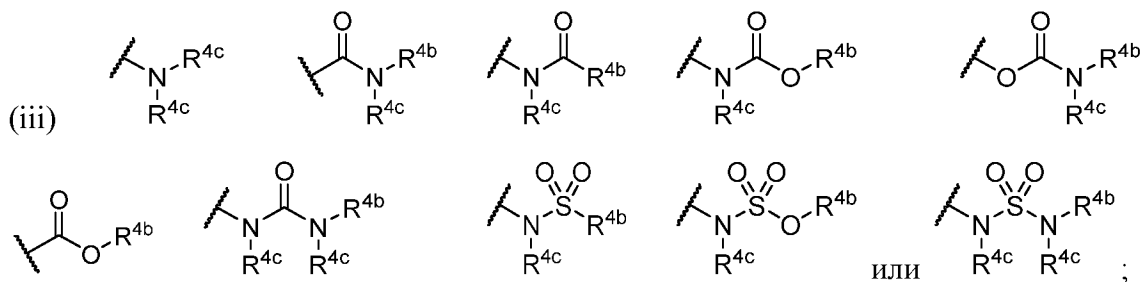
каждый R^{2b} независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, оксо, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, $-\text{NR}^x\text{R}^x$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^w\text{R}^w$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{NR}^x\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкил})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^z\text{R}^z$ или $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, где каждый из упомянутых алкила и алкокси замещен R^{2a} в количестве от нуля до 6;

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

A представляет собой:

(i) циано;

(ii) 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, замещенный R^{4a} в количестве от нуля до 3; или



каждый R^{4a} независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, $-NH_2$, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, $-(CH_2)_{0-3}NH(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-(CH_2)_{0-2}N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-(CH_2)_{0-3}(C_{3-6} \text{ циклоалкил})$ или $-(CH_2)_{0-3}(4\text{-}6\text{-членный гетероциклил})$, где каждый из упомянутых алкила, алкокси, алкенила и алкинила замещен R^{4d} в количестве от нуля до 6, и каждый из упомянутых циклоалкила и гетероциклила замещен R^{4e} в количестве от нуля до 3;

R^{4b} представляет собой C_{1-6} алкил, $-(CH_2)_{0-3}(C_{3-6} \text{ циклоалкил})$ или $-(CH_2)_{0-3}(4\text{-}6\text{-членный гетероциклил})$, где каждый из упомянутых алкил замещен R^{4d} в количестве от нуля до 6, и каждый из упомянутых циклоалкила и гетероциклила замещен R^{4e} в количестве от нуля до 3;

каждый R^{4c} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, $-S(O)_2(C_{1-3} \text{ алкил})$, 4-6-членный гетероциклил, фенил или 5-6-членный гетероарил;

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

каждый R^{4e} независимо представляет собой галоген, 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 упомянутых алкила и алкокси замещен R^{4d} в количестве от нуля до 6;

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

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

каждый R^{5f} независимо представляет собой галоген, 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 упомянутых алкила и алкокси замещен R^{5e} в количестве от нуля до 6;

каждый R^w независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил; или, в качестве альтернативы, R^w вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют 4-7-членный кольцевой фрагмент, содержащий от нуля до 2 дополнительных гетероатомов, 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, в качестве альтернативы, R^z вместе с атомом азота, к которому они присоединены,

формируют 4-7-членный кольцевой фрагмент, содержащий от нуля до 2 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S.

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

Q представляет собой циклическую группу, выбранную из 3-8-членного карбоциклила, фенила, 4-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила, где упомянутая циклическая группа замещена R^1 в количестве от нуля до 3;

каждый R^1 независимо представляет собой F, Cl, Br, циано, гидроксил, оксо, $-NR^xR^x$, C_{1-5} алкил, C_{1-4} алкокси, $-NR^x(C_{1-4}$ алкил), $-NR^xC(O)R^y$, $-C(O)(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)OR^x$, $-C(O)NR^wR^w$, $-S(O)_2(C_{1-4}$ алкил), $-S(O)_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-NR^xS(O)_2(C_{1-4}$ алкил), $-NR^xS(O)_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-S(O)_2NR^zR^z$, $-P(O)R^yR^y$, $-(CH_2)_{0-3}(C_{3-6}$ карбоциклил), $-O(C_{3-6}$ циклоалкил), $-O(4-6\text{-членный гетероциклил})$, $-(CH_2)_{0-3}(4-6\text{-членный гетероциклил})$ или $-(CH_2)_{0-3}(5\text{- или }6\text{-членный гетероарил})$, где каждый из упомянутых алкила и алкокси замещен R^{1a} в количестве от нуля до 4, и каждый из упомянутых циклоалкила, гетероциклила и гетероарила замещен R^{1b} в количестве от нуля до 3;

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

каждый R^{1b} независимо представляет собой F, Cl, циано, гидроксил, оксо, $-NH_2$, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил)₂ или $-NR^xC(O)$ (C_{1-6} алкил), где каждый из упомянутых алкила и алкокси замещен R^{1a} в количестве от нуля до 6;

R^2 представляет собой циклогексил, фенил или 6-членный гетероциклил, где каждый из упомянутых циклогексила, фенила и гетероциклила замещен R^{2b} в количестве от нуля до 3;

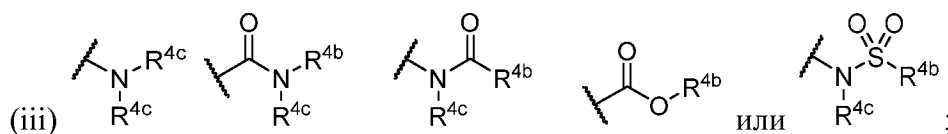
каждый R^{2a} независимо представляет собой F, Cl, циано, гидроксил, оксо, C_{1-3} галогеналкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, $-NR^xR^x$, $-C(O)(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)(C_{3-6}$ циклоалкил), $-NR^xC(O)R^y$, $-C(O)(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)OR^x$, $-C(O)NR^wR^w$, $-S(O)_2R^y$, $-S(O)_2(C_{1-3}$ 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 F, Cl, циано, гидроксил, оксо, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, $-NR^xR^x$, $-NR^xC(O)O(C_{1-3}$ алкил), $-C(O)(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)O(C_{1-4}$ алкил) или $-S(O)_2(C_{1-3}$ алкил), где каждый из упомянутых алкила и алкокси замещен R^{2a} в количестве от нуля до 6;

A представляет собой:

(i) циано;

(ii) 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, замещенный R^{4a} в количестве от нуля до 3; 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 $-(CH_2)_{0-3}(4-6\text{-членный гетероцикл})$, где каждый из упомянутых алкила и алкокси замещен R^{4d} в количестве от нуля до 4, и каждый из упомянутых циклоалкила и гетероцикла замещен R^{4e} в количестве от нуля до 3;

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

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 упомянутых алкила и алкокси замещен R^{4d} в количестве от нуля до 4;

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

каждый R^w независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил; или, в качестве альтернативы, R^w вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют 4-7-членный кольцевой фрагмент, содержащий от нуля до 2 дополнительных гетероатомов, 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, в качестве альтернативы, R^z вместе с атомом азота, к которому они присоединены,

формируют 4-7-членный кольцевой фрагмент, содержащий от нуля до 2 дополнительных гетероатомов, 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 CR^{5c} ;

X^4 представляет собой CR^{5d} ;

a равен нулю или 1;

b равен нулю или 1;

d равен нулю или 1;

каждый из Z^1 и Z^2 представляет собой CH_2 ;

Q представляет собой циклическую группу, выбранную из циклопропила, имидазолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, пиразолила, тиазолила, фенила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, бензо[d]оксазолила, бензо[d]тиазолила и пиразоло[1,5-a]пиримидинила, где упомянутая циклическая группа замещена R^1 в количестве от нуля до 2;

каждый R^1 независимо представляет собой F, Cl, оксо, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{P}(\text{O})(\text{CH}_3)_2$, циклопропил, $-\text{CH}_2(\text{циклопропил})$, $-\text{O}(\text{циклопропил})$ или тетрагидропиранил;

R^2 представляет собой циклогексил, морфолинил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, тетрагидропиранил или тетрагидротиопиранил, каждый замещенный R^{2b} в количестве от нуля до 3;

каждый R^{2b} независимо представляет собой F, Cl, гидроксил, оксо, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ или пиперидинил;

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

R^{3b} представляет собой водород;

A представляет собой:

(i) циано;

(ii) пиразолил, оксазолил, тиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил или тетразолил, каждый замещенный R^{4a} в количестве от нуля до 2; или

(iii) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{циклопропил})$;

каждый R^{4a} независимо представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$, $-\text{CH}_2(\text{циклопропил})$, циклопропил, трифторметилциклобутил, трифторметилгидроксициклобутил или тетрагидропиранил; и

один из R^{5c} и R^{5d} представляет собой водород или F, а другой из R^{5c} и R^{5d} представляет собой водород.

4. 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 или CF ;

каждый из Z^1 и Z^2 представляет собой CH_2 ;

каждый a, b и d равны нулю; или каждый a, b и d равны 1;

Q представляет собой циклическую группу, выбранную из циклопропила, имидазолила, изоксазолила, оксазолила, оксадиазолила, пиразолила, тиазолила, фенила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, бензо[d]оксазолила, бензо[d]тиазолила и пиразоло[1,5-a]пиримидинила, где упомянутая циклическая группа замещена R^1 в количестве от нуля до 2;

каждый R^1 независимо представляет собой F, Cl, оксо, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{P}(\text{O})(\text{CH}_3)_2$, циклопропил, $-\text{CH}_2(\text{циклопропил})$, $-\text{O}(\text{циклопропил})$ или тетрагидропиранил;

R^2 представляет собой циклогексил, морфолинил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, тетрагидропиранил или тетрагидротиопиранил, каждый замещенный R^{2b} в количестве от нуля до 3;

каждый R^{2b} независимо представляет собой F, Cl, гидроксил, оксо, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ или пиперидинил;

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

R^{3b} представляет собой водород;

A представляет собой:

(i) циано;

(ii) пиразолил, оксазолил, тиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил или тетразолил, каждый замещенный R^{4a} в количестве от нуля до 2; или

(iii) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{циклопропил})$; и

каждый R^{4a} независимо представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$, $-\text{CH}_2$ (циклопропил), циклопропил, трифторметилциклобутил, трифторметилгидроксициклобутил или тетрагидропиранил.

5. Соединение по п. 1 или его стереоизомер, таутомер или соль или сольват, где А представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, замещенный R^{4a} в количестве от нуля до 3.

6. Соединение по п. 1 или его стереоизомер, таутомер или соль или сольват, где А представляет собой пиразолил, оксазолил, тиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил или тетразолил, каждый замещенный R^{4a} в количестве от нуля до 2.

7. Соединение по п. 1 или его стереоизомер, таутомер или соль или сольват, где А представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, замещенный R^{4a} в количестве от нуля до 3; и каждый из Z^1 и Z^2 представляет собой CH_2 .

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

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

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

N-(4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид (3);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (4);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (5);

N-(3-(2-метоксиоксазол-5-ил)фенил)-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид (6);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-метоксиоксазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (7);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-этоксиоксазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (8);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-этоксиоксазол-5-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (9);

N-(3-(2-этоксиоксазол-5-ил)фенил)-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид (10);

N-(3-(5-метоксиизоксазол-3-ил)фенил)-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид (11);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-метоксиизоксазол-3-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (12);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (13);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (14);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (15);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-3-карбоксамид, рацемат (16);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-1-метилпиперидин-4-карбоксамид (17);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-тиопиран-4-карбоксамид-1,1-диоксид (18);

этил-2-(3-(N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)оксазол-4-карбоксилат (19);

этил-2-(3-(N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)оксазол-4-карбоксилат (20);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)оксазол-2-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (21);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-циклопропилоксазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (22);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-циклопропилоксазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (23);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-циклопропилоксазол-5-ил)фенил)-1-метилпиперидин-4-карбоксамид (24);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-циклопропилоксазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-3-карбоксамид, рацемат (25);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-циклопропилоксазол-5-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (26);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-этоксиизоксазол-3-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (27);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-пропилоксазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (28);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-пропилоксазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (29);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-пропилоксазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-3-карбоксамид, рацемат (30);

этил-4-(3-(N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)тиазол-2-карбоксилат (31);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-4-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (32);

N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)оксазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (33);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)оксазол-5-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (34);

N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-N-((4-(5-метилоксазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид (35);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(4-(дифторметил)оксазол-2-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (36);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(4-(дифторметил)оксазол-2-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (37);

трет-бутил-4-(((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(3-(4-(дифторметил)оксазол-2-ил)фенил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилат (38);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-этокси-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (39);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (40);

N-((4-(3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (41);

N-((4-(3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (42);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (43);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (44);

N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-N-((4-(3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (45);

N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-N-((4-(3-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (46);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-(метоксиметил)тиазол-4-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (47);

трет-бутил-4-(((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)(3-(2-(метоксиметил)тиазол-4-ил)фенил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилат (48);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-(метоксиметил)тиазол-4-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (49);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (50);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-этил-2-оксо-2,3-дигидрооксазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (51);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-этил-2-оксо-2,3-дигидрооксазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-3-карбоксамид, рацемат (52);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(4-(метоксиметил)оксазол-2-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (53);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (54);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-3-карбоксамид, рацемат (55);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамид (56);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксамид (57);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-4,4-дифторпиперидин-1-карбоксамид (58);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-4-метилпиперазин-1-карбоксамид (59);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-4-метилпиперидин-1-карбоксамид (60);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксамид (61);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксамид, рацемат (62);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-2,6-диметилморфолин-4-карбоксамид (63);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксамид (64);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксамид, рацемат (65);

N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-N-((4-(4-циклопропилтиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-карбоксамид, рацемат (66);

N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-N-((4-(5-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-карбоксамид (67);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-циклопропил-1-метил-1Н-имидазол-4-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-3-карбоксамид, рацемат (68);

N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (69);

N-(3-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-N-(1-(4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этил)циклогексанкарбоксамид (70-71);

N-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид (72);

N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид (73);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклогексанкарбоксамид (74);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (75);

N-(4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид (76);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(4-этоксипиридин-2-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (77);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (78);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-этоксипиридин-4-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (79);

N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)-N-((4-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид (80);

N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)-N-((4-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (81);

4,4-дифтор-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)-N-((4-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексан-1-карбоксамид (82);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (83);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-метоксипиримидин-4-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (84);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,4-дифтор-N-(3-(2-метоксипиримидин-4-ил)фенил)циклогексан-1-карбоксамид (85);

N-(3-(2-циклопропоксиимидин-4-ил)фенил)-N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (86);

N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (87);

N-((4-(5-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (88);

N-((4-(5-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (89);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (90);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (91);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-3-карбоксамид, рацемат (92);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,4-дифтор-N-(3-(5-фторбензо[d]оксазол-2-ил)фенил)циклогексан-1-карбоксамид (93);

N-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(1-(4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)этил)циклогексанкарбоксамид (94-95);

N-((3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (96);

N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)-N-((3-(3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид (97);

N-циклопропил-4-((N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)циклогексанкарбоксамидо)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид (98);

N-((4-цианобицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)циклогексанкарбоксамид (99);

N-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)-N-((4-(1-метил-1Н-тетразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамид (100);

метил-2-(3-(N-((4-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексанкарбоксамидо)фенил)циклопропан-1-карбоксилат (101-102);

N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (103);

N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (104);

N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-этокси-6-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (105);

N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)-4-фторфенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (106);

N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,4-дифтор-N-(6-фтор-4'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклогексан-1-карбоксамид (107);

N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,4-дифтор-N-(4-фтор-3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)циклогексан-1-карбоксамид (108);

N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (109);

N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)тетрагидро-2Н-тиопиран-4-карбоксамид-1,1-диоксид (110);

N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-(дифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (111);

N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (112);

N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (113);

N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-5-фторфенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (114);

N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-5-фторфенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (115);

N-((4-(5-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (116);

N-((4-(5-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-тиопиран-4-карбоксамид-1,1-диоксид (117);

N-((4-(5-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-1-метилпиперидин-4-карбоксамид (118);

N-(3-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)фенил)-4,4-дифтор-N-((4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексан-1-карбоксамид (119);

N-(3-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)фенил)-4,4-дифтор-N-((4-(5-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексан-1-карбоксамид (120);

N-((4-(5-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид (121);

N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-(диметилфосфорил)-6-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид (122);

N-((4-(5-(*трет*-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (123);

N-((4-(5-(*трет*-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (124);

N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3,5-дихлор-N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)бензамид (125);

N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-3-хлор-N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)бензамид (126);

N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,4-дифтор-N-(3-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)фенил)циклогексан-1-карбоксамид (127);

N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид (128);

N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид (129);

N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,4-дифтор-N-(4'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклогексан-1-карбоксамид (130);

N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)тетрагидро-2H-тиопиран-4-карбоксамид-1,1-диоксид (131);

N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид (132);

N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)-1-метилпиперидин-4-карбоксамид (133);

N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (134);

N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)тетрагидро-2Н-тиопиран-4-карбоксамид-1,1-диоксид (135);

N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-1-метил-N-(4'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид (136);

N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,4-дифтор-N-(3-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)фенил)циклогексан-1-карбоксамид (137);

N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-тиопиран-4-карбоксамид-1,1-диоксид (138);

N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (139);

N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)фенил)-1-метилпиперидин-4-карбоксамид (140);

N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(6-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (141);

N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,4-дифтор-N-(3-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)фенил)циклогексан-1-карбоксамид (142);

N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4-метоксибензамид (143);

4-(дифторметокси)-N-(3-(2-этоксипиримидин-5-ил)фенил)-N-((4-(5-(2-фторпропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)бензамид (144);

N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-этокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-метоксициклогексан-1-карбоксамид (145-146);

N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (147);

N-((4-(5-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (148);

N-(3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)фенил)-4,4-дифтор-N-((4-(5-(1-(трифторметил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)циклогексан-1-карбоксамид (149);

N-(3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)фенил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (150);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (151);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-тиопиран-4-карбоксамид-1,1-диоксид (152);

N-((4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (153);

N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (154);

N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)тетрагидро-2Н-тиопиран-4-карбоксамид-1,1-диоксид (155);

N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (156);

N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)-N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексан-1-карбоксамид (157-158);

N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (159);

N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)тетрагидро-2Н-тиопиран-4-карбоксамид-1,1-диоксид (160);

N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (161);

N-((4-(5-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (162);

N-((4-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)фенил)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксамид (163);

N-((4-(5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-этоксифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексан-1-карбоксамид (164-165); или

N-((4-(3-(*трет*-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил)-N-(4'-этоксифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-гидрокси-4-метилциклогексан-1-карбоксамид (166).

9. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение по любому из пп. 1-8 или его стереоизомер, таутомер или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

10. Соединение по любому из пп. 1-8 или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль или сольват для применения в терапии.

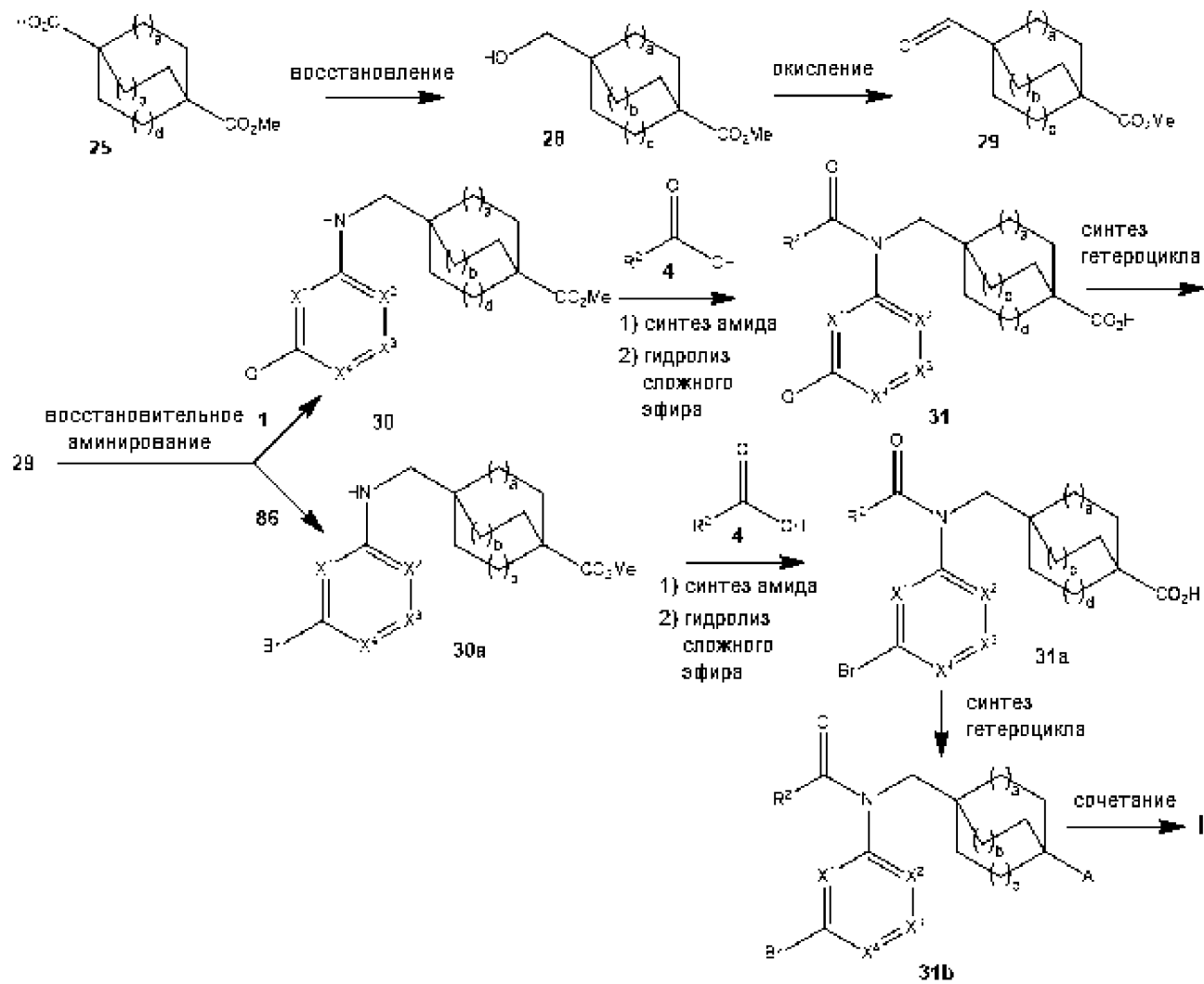
11. Соединение по любому из пп. 1-8 или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль или сольват для применения при лечении патологического фиброза, злокачественной опухоли, воспалительных нарушений, метаболических или холестатических нарушений.

12. Соединение для применения по п. 11, где патологический фиброз представляет собой фиброз печени, почечный фиброз, билиарный фиброз или фиброз поджелудочной железы.

13. Соединение по любому из пп. 1-8 или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль или сольват для применения при лечении неалкогольного стеатогепатита (NASH), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), хронического заболевания почек, диабетической болезни почек, первичного склерозирующего холангита (PSC) или первичного билиарного цирроза (PBC).

14. Соединение по любому из пп. 1-8 или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль или сольват для применения при лечении идиопатического легочного фиброза (IPF).

Схема 12



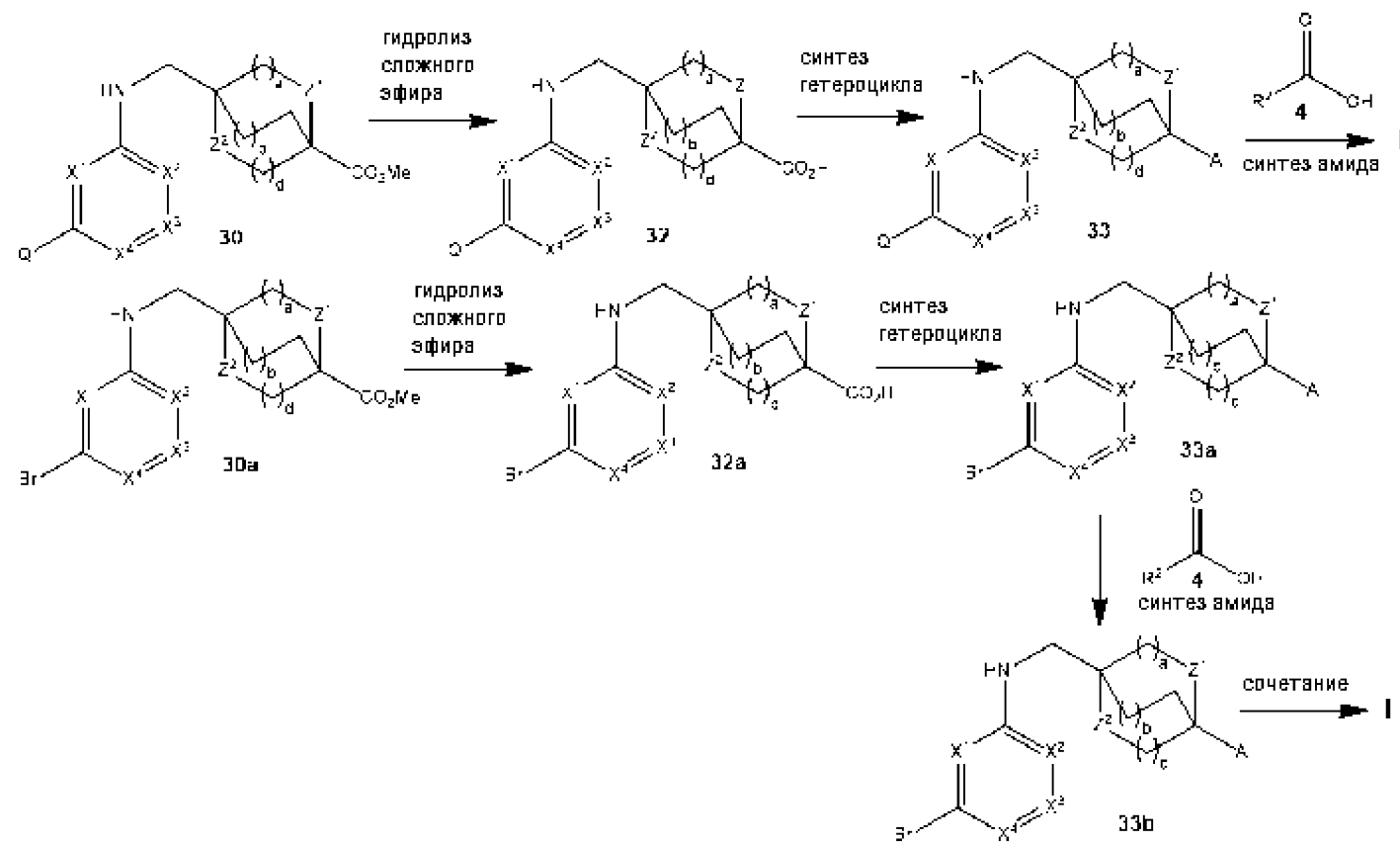


Схема 15

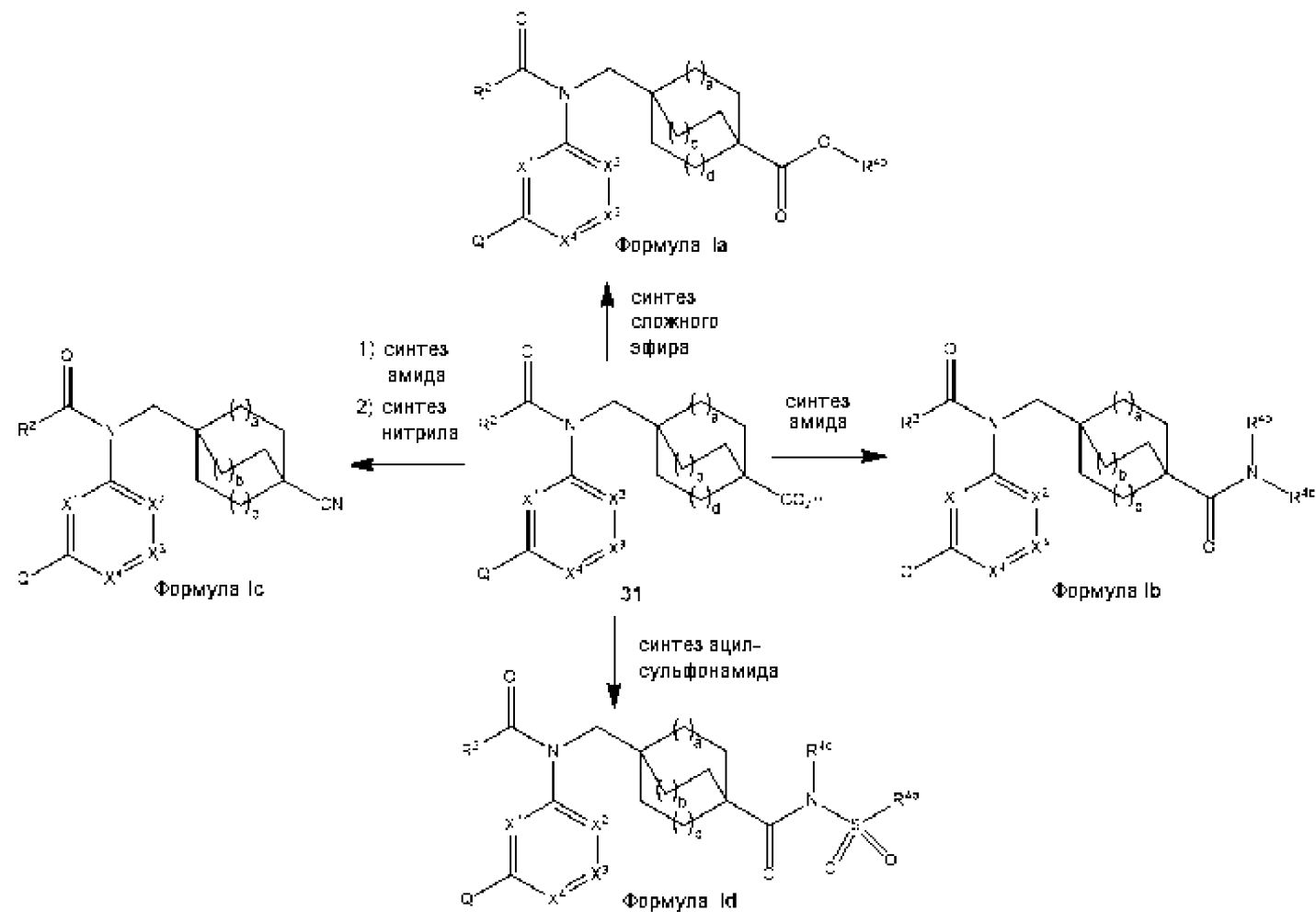


Схема 23

